SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Xiromed 2,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik
Midazolam Xiromed 5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik
Midazolam Xiromed 7,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik
Midazolam Xiromed 10 mg oplossing voor oromucosaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Midazolam Xiromed 2,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik
Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 2,5 mg midazolam (als hydrochloride) in 0,5 ml oplossing

Midazolam Xiromed 5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik
Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 5 mg midazolam (als hydrochloride) in 1 ml oplossing

Midazolam Xiromed 7,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik
Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 7,5 mg midazolam (als hydrochloride) in 1,5 ml oplossing

Midazolam Xiromed 10 mg oplossing voor oromucosaal gebruik
Elke voorgevulde doseerspuit voor orale toediening bevat 10 mg midazolam (als hydrochloride) in 2 ml oplossing
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor oromucosaal gebruik
Transparante oplossing
pH 2,9 tot 3,7

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten (van 3 maanden tot <18 jaar).

Midazolam Xiromed mag alleen worden gebruikt door ouders/verzorgers wanneer de patiënt is gediagnosticeerd met epilepsie.

Zuigelingen tussen de 3 - 6 maanden oud dienen in een ziekenhuis te worden behandeld waar monitoring mogelijk is en resuscitatieapparatuur beschikbaar is. Zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Standaarddoses zoals hieronder aangegeven:

Leeftijdbereik	**Dosis**	**Kleur van etiket**
3 tot 6 maanden in een	2,5 mg	Geel

ziekenhuis		
6 maanden tot <1 jaar	2,5 mg	Geel
1 jaar tot <5 jaar	5 mg	Blauw
5 jaar tot <10 jaar	7,5 mg	Paars
10 jaar tot <18 jaar	10 mg	Oranje

Zorgverleners mogen slechts een enkele dosis midazolam toedienen. Wanneer de aanval niet binnen 10 minuten na toediening van midazolam is gestopt, moet spoedeisende medische hulp worden gezocht en moet de lege spuit aan de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden gegeven voor informatie over de door de patiënt ontvangen dosis.

Een tweede of herhalingsdosis dient niet zonder medisch advies vooraf te worden gegeven in geval van een recidief na een initiële respons (zie rubriek 5.2).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van midazolam bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 3 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Nierfunctiestoornis
De dosis hoeft niet te worden aangepast. Men dient echter wel voorzichtig te zijn met het gebruik van Midazolam Xiromed bij patiënten met chronisch nierfalen daar de eliminatie van midazolam kan worden vertraagd en de effecten kunnen worden verlengd (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis
Leverfunctiestoornis vermindert de klaring van midazolam met een daaropvolgende verlenging van de terminale halfwaardetijd. Daarom kunnen de klinische effecten sterker en langduriger zijn en wordt zorgvuldig monitoren van de klinische effecten en de vitale functies na toediening van midazolam aanbevolen bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Midazolam Xiromed is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening
Midazolam Xiromed dient voor oromucosaal gebruik. De volledige hoeveelheid oplossing dient langzaam te worden ingebracht in de ruimte tussen het tandvlees en de wang. Om accidentele aspiratie van de oplossing te voorkomen, dient laryngo-tracheale insertie te worden vermeden. Indien nodig (voor grotere hoeveelheden en/of kleinere patiënten) dient ongeveer de helft van de dosis langzaam in één kant van de mond te worden gegeven, daarna dient de andere helft langzaam in de andere kant te worden gegeven.

Voor nadere instructies over toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Er dient geen naald, intraveneuze slang of enig ander hulpmiddel voor parenterale toediening te worden bevestigd op de doseerspuit voor orale toediening.

Midazolam Xiromed is niet bedoeld voor intraveneus gebruik.

De dop van de doseerspuit voor orale toediening dient voor gebruik te worden verwijderd om het risico van verstikking te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Myasthenia gravis.
Ernstige respiratoire insufficiëntie.
Slaapapneusyndroom.
Ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Respiratoire insufficiëntie
Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van midazolam bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie omdat midazolam de ademhaling verder kan onderdrukken.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot 6 maanden
Met het oog op de hogere verhouding tussen metaboliet en moederverbinding bij jongere kinderen kan een vertraagde respiratoire depressie als gevolg van hoge concentraties van de werkzame metaboliet in de leeftijdsgroep van 3 - 6 maanden niet worden uitgesloten. Daarom dient het gebruik van Midazolam Xiromed in de leeftijdsgroep van 3 - 6 maanden te worden beperkt tot gebruik uitsluitend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bij wie resuscitatieapparatuur beschikbaar is en bij wie de respiratoire functie kan worden gemonitord en apparatuur voor respiratoire ondersteuning, indien nodig, beschikbaar is.

Gewijzigde eliminatie van midazolam
Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van midazolam bij patiënten met chronisch nierfalen en lever- of hartfunctiestoornis. Midazolam kan zich ophopen bij patiënten met chronisch nierfalen of leverfunctiestoornis terwijl het bij patiënten met hartfunctiestoornis een verminderde midazolamklaring kan veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik met andere benzodiazepinen
Verzwakte patiënten zijn gevoeliger voor de effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) van benzodiazepinen en daarom zijn mogelijk lagere doses nodig.

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik
Midazolam dient te worden vermeden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol of drugsmisbruik.

Amnesie
Midazolam kan anterograde amnesie veroorzaken.

Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Midazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Remmers en inductoren van CYP3A4 kunnen de plasmaconcentraties respectievelijk verlagen of verhogen en, vervolgens, de effecten van midazolam, zodat dienovereenkomstig dosisaanpassingen nodig zijn. Farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers of -inductoren zijn meer uitgesproken voor oraal in vergelijking met oromucosaal of parenteraal midazolam daar CYP3A4-enzymen mogelijk ook aanwezig zijn in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. Na oromucosale toediening zal alleen de systemische klaring worden beïnvloed. Na een enkele dosis oromucosaal midazolam zal het gevolg voor het maximale klinische effect als gevolg van CYP3A4-remming gering zijn, terwijl het effect langdurig kan zijn. Vandaar dat zorgvuldig monitoren van de klinische effecten en de vitale functies wordt aanbevolen tijdens het gebruik van midazolam met een CYP3A4-remmer, zelfs na een enkele dosis.

Anesthetica en narcotische analgetica
Fentanyl kan de midazolamklaring verminderen.

Anti-epileptica
Gelijktijdige toediening met midazolam kan versterkte sedatie of respiratoire of cardiovasculaire depressie veroorzaken. Midazolam kan interactie geven met andere in de lever gemetaboliseerde geneesmiddelen, bijv. fenytoïne, wat potentiëring veroorzaakt.

Calciumantagonisten
Van diltiazem en verapamil is aangetoond dat zij de klaring van midazolam en andere benzodiazepinen verminderen en mogelijk de werking ervan versterken.
Een enkele dosis diltiazem verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 25% en de terminale halfwaardetijd werd verlengd met 43%.

Zweergenezende geneesmiddelen
Van cimetidine, ranitidine en omeprazol is aangetoond dat zij de klaring van midazolam en andere benzodiazepinen verminderen en mogelijk de werking ervan versterken.

Xanthinen
Het metabolisme van midazolam en andere benzodiazepinen wordt versneld door xanthinen.

Dopaminergica
Midazolam kan remming van levodopa veroorzaken.

Spierrelaxantia
Bijv. baclofen. Midazolam kan potentiëring van spierrelaxantia veroorzaken, met verhoogde depressieve effecten op het CZS.

Nabilon
Gelijktijdige toediening met midazolam kan versterkte sedatie of respiratoire en cardiovasculaire depressie veroorzaken.

Geneesmiddelen die CYP3A4 remmen
Geneesmiddelinteracties na oromucosale toediening van midazolam zullen waarschijnlijk meer overeenkomen met de interacties die zijn opgemerkt na intraveneus toegediende midazolam dan bij orale toediening.

Voedsel
Grapefruitsap vermindert de midazolamklaring en versterkt de werking ervan.

Antimycotica van het azol-type
Ketoconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 5-voudig terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam.

Voriconazol verhoogde de blootstelling van intraveneus midazolam 3-voudig terwijl de eliminatiehalfwaardetijd daarvan ongeveer 3-voudig toenam.

Fluconazol en itraconazol verhoogden beide de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 2- tot 3-voudig met een verhoging in terminale halfwaardetijd van 2,4-voudig voor itraconazol en 1,5-voudig voor fluconazol.

Posaconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam ongeveer 2-voudig.

Macrolide-antibiotica

Erytromycine resulteerde in een ongeveer 1,6- tot 2-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam gepaard gaand met een 1,5- tot 1,8-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd van midazolam.

Claritromycine verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam maximaal 2,5-voudig gepaard gaand met een 1,5- tot 2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

HIV-proteaseremmers
Gelijktijdige toediening met proteaseremmers (bijv. saquinavir en andere HIV-proteaseremmers) kan een sterke verhoging van de midazolamconcentratie veroorzaken. Bij gelijktijdige toediening met met ritonavir versterkte lopinavir namen de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 5,4-voudig toe, gepaard gaand met een soortgelijke verlenging van de terminale halfwaardetijd.

Diverse geneesmiddelen
Atorvastatine vertoonde een 1,4-voudige verhoging van plasmaconcentraties van intraveneus midazolam in vergelijking met de controlegroep.

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren

Rifampicine
7 dagen 600 mg eenmaal daags verlaagde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 60%. De terminale halfwaardetijd daalde met ongeveer 50 - 60%.

Kruiden
Sint-janskruid verlaagde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20 - 40% gepaard gaand met een verlaging van de terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 - 17%. Afhankelijk van het specifieke extract van het sint-janskruid kan het CYP3A4-inducerende effect variëren.

Farmacodynamische interacties tussen geneesmiddelen (DDI)
De gelijktijdige toediening van midazolam met andere sedativa/hypnotica en CZS-depressiva, inclusief alcohol, zal waarschijnlijk resulteren in versterkte sedatie en respiratoire depressie.

Voorbeelden omvatten opiaatderivaten (gebruikt als analgetica, antitussiva of substitutiebehandelingen), antipsychotica, andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat, sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Alcohol (inclusief alcoholbevattende geneesmiddelen) kunnen het sedatieve effect van midazolam duidelijk versterken. Het gebruik van alcohol dient absoluut te worden vermeden tijdens toediening van midazolam (zie rubriek 4.4).

Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica.

Het effect van CYP3A4-remmers kan groter zijn bij zuigelingen doordat een deel van de oromucosale dosis waarschijnlijk wordt doorgeslikt en geabsorbeerd in het maagdarmkanaal.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van midazolam bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een teratogeen effect wat betreft reproductietoxiciteit, maar foetotoxiciteit is evenals bij andere benzodiazepinen bij de mens opgemerkt. Er zijn geen gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap.

Van de toediening van hoge doses midazolam gedurende het laatste trimester van de zwangerschap of tijdens de bevalling is gerapporteerd dat het bijwerkingen produceert bij moeder of foetus (aspiratie van vloeistoffen en maaginhoud bij de moeder tijdens de bevalling, onregelmatigheden in de foetale hartslag, hypotonie, een slechte zuigreflex, hypothermie en respiratoire depressie bij de pasgeborene).

Indien duidelijk nodig kan midazolam tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Bij toediening van midazolam in het derde trimester van de zwangerschap dient men rekening te houden met het risico voor pasgeborenen.

Borstvoeding
Midazolam wordt in kleine hoeveelheden (0,6%) uitgescheiden in de moedermelk. Daardoor is het na een enkele dosis midazolam mogelijk niet noodzakelijk te stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Dieronderzoek heeft geen vermindering van de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Midazolam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Sedatie, amnesie, verminderde aandacht en verslechterde spierfunctie kunnen een nadelige invloed hebben op de rijvaardigheid, fietsen en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van midazolam dient de patiënt te worden gewaarschuwd geen voertuig te besturen of een machine te bedienen tot hij/zij volledig is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gepubliceerde klinische onderzoeken tonen aan dat oromucosaal midazolam werd toegediend aan ongeveer 443 kinderen met aanvallen. Respiratoire depressie treedt op met een percentage van maximaal 5%, hoewel dit een bekende complicatie is van convulsieve aanvallen, plus dat het verband houdt met het gebruik van midazolam. Een episode van pruritus werd mogelijk toegeschreven aan het gebruik van buccaal midazolam.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen gerapporteerd die zijn opgetreden toen oromucosaal midazolam werd toegediend aan kinderen in klinische onderzoeken.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt geklasseerd:
Vaak: ≥1/100, <1/10
Soms: ≥1/1.000, <1/100
Zeer zelden: <1/10.000
Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst:

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie*
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Agressie**, agitatie**, boosheid**, verwardheid**, euforie**, hallucinatie**, vijandigheid**, bewegingsstoornis**, fysieke aanval**
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Sedatie, somnolentie, verlaagd bewustzijnsniveau, respiratoire depressie
	Zeer zelden	Anterograde amnesie**, ataxie**, duizeligheid**, hoofdpijn**, aanval**, paradoxale reacties**

Hartaandoeningen	Zeer zelden	Bradycardie**, hartstilstand**, hypotensie**, vasodilatatie**
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Apneu**, dyspneu**, laryngospasme**, respiratoir arrest**
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid en braken
	Zeer zelden	Obstipatie**, droge mond**
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus, uitslag en urticaria
	Niet bekend	Angio-oedeem*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Vermoeidheid**, hik**

** *Van deze bijwerkingen is gerapporteerd dat zij optreden nadat midazolam is geïnjecteerd bij kinderen en/of volwassenen. Dit kan relevant zijn voor oromucosale toediening.*
**Bijwerking geïdentificeerd in de postmarketingsetting.*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Een verhoogd risico van vallen en fracturen is gerapporteerd bij oudere gebruikers van benzodiazepinen.

Levensbedreigende incidenten doen zich vaker voor bij personen met reeds bestaande respiratoire insufficiëntie of hartfunctiestoornis, met name bij toediening van een hoge dosering (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Een midazolamoverdosis kan levensbedreigend zijn, als bij de patiënt al sprake is van respiratoire of hartinsufficiëntie, of in combinatie met andere CZS-depressiva (inclusief alcohol).

Een overdosis met benzodiazepinen manifesteert zich gewoonlijk in gradaties van depressie van het centrale zenuwstelsel variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen zijn de symptomen onder meer slaperigheid, geestelijke verwardheid en lethargie; in ernstiger gevallen kunnen de symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie omvatten, in zeldzame gevallen coma en in zeer zeldzame gevallen overlijden.

Behandeling
Bij de behandeling van overdosering met ongeacht welk geneesmiddel dient men zich te realiseren dat mogelijk meerdere middelen zijn ingenomen.

Na een overdosis met oraal midazolam dient braken te worden geïnduceerd (binnen één uur) wanneer de patiënt bij bewustzijn is, of maagspoeling worden uitgevoerd waarbij de luchtweg wordt beschermd wanneer de patiënt bewusteloos is. Wanneer het geen nut heeft de maag te legen, dient actieve koolstof te worden gegeven om absorptie te verminderen. Men dient bij intensive care speciaal te letten op de respiratoire en cardiovasculaire functies.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05CD08.

Werkingsmechanisme
Midazolam is een derivaat van de imidazobenzodiazepinegroep. De vrije base is een lipofiele stof met een lage oplosbaarheid in water. De basische stikstof op positie 2 van het imidazobenzodiazepine-ringsysteem maakt het mogelijk dat midazolam het hydrochloridezout met zuren vormt. Deze produceren een stabiele oplossing die geschikt is voor oromucosale toediening.

Farmacodynamische effecten
De farmacologische werking van midazolam wordt gekenmerkt door een korte duur door de snelle metabole transformatie. Midazolam heeft een anticonvulsief effect. Het heeft ook een uitgesproken sterk sedatief en slaapinducerend effect en een anxiolytisch en een spierontspannend effect.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In 4 gecontroleerde onderzoeken met rectaal diazepam en één onderzoek versus intraveneus diazepam, bij in totaal 688 kinderen, werd het ophouden van zichtbare tekenen van aanvallen binnen 10 minuten waargenomen bij 65% tot 78% van de kinderen die oromucosaal midazolam ontvingen. Daarnaast werd, in 2 van de onderzoeken, het ophouden van zichtbare tekenen van aanvallen binnen 10 minuten zonder recidief binnen 1 uur na toediening waargenomen bij 56% tot 70% van de kinderen. De frequentie en ernst van bijwerkingen die zijn gerapporteerd voor oromucosaal midazolam tijdens gepubliceerde klinische trials kwamen overeen met de bijwerkingen die werden gerapporteerd in de comparatieve groep met rectaal diazepam.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gesimuleerde farmacokinetische parameters voor de aanbevolen dosering bij kinderen van 3 maanden tot jonger dan 18 jaar, gebaseerd op een farmacokinetisch populatieonderzoek wordt hieronder in tabelvorm gegeven:

Dosis	**Leeftijd**	**Parameter**	**Gemiddelde**	**SD**
2,5 mg	3 m < 1 jr	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.u/ml)	168	98
		C_{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	1 jr < 5 jr	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.u/ml)	242	116
		C_{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 jr <10 jr	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.u/ml)	254	136
		C_{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 jr <18 jr	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.u/ml)	189	96
		C_{max} (ng/ml)	87	44

Absorptie
Na oromucosale toediening wordt midazolam snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentratie wordt bij kinderen binnen 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van oromucosaal midazolam is ongeveer 75% bij volwassenen. De biologische beschikbaarheid van oromucosaal midazolam is geschat op 87% bij kinderen met ernstige malaria en convulsies.

Distributie
Midazolam is zeer lipofiel en distribueert extensief. Het *steady-state* distributievolume na oromucosale toediening wordt geschat op 5,3 l/kg.

Ongeveer 96 - 98% van midazolam wordt gebonden aan plasma-eiwitten. De belangrijkste fractie van de plasma-eiwitbinding is toe te schrijven aan albumine. Er is een trage en onbelangrijke passage van midazolam in de liquor cerebrospinalis. Bij de mens is aangetoond dat midazolam de placenta traag

passeert en in de foetale circulatie komt. Kleine hoeveelheden midazolam worden aangetroffen in moedermelk.

Biotransformatie
Midazolam wordt bijna volledig geëlimineerd door middel van biotransformatie. De fractie van de door de lever geëxtraheerde dosis wordt geschat op 30 - 60%. Midazolam wordt gehydroxyleerd door het cytochroom P4503A4-isozym en de belangrijkste urine- en plasmametaboliet is alfa-hydroxymidazolam. Na oromucosale toediening aan kinderen is de AUC (gebied onder de curve)-ratio voor alfa-hydroxymidazolam ten opzichte van midazolam 0,46.

Bij een farmacokinetisch populatieonderzoek blijken de metabolietspiegels bij jongere pediatrische patiënten hoger te zijn dan bij oudere pediatrische patiënten en daarom is het waarschijnlijk belangrijker bij kinderen dan bij volwassenen.

Eliminatie
De plasmaklaring van midazolam bij kinderen na oromucosale toediening is 30 ml/kg/min. De initiële en terminale eliminatiehalfwaardetijden zijn respectievelijk 27 en 204 minuten. Midazolam wordt voornamelijk via de renale route (60 - 80% van de geïnjecteerde dosis) uitgescheiden en teruggevonden als glucurogeconjugeerd alfa-hydroxymidazolam. Minder dan 1% van de dosis wordt in urine teruggevonden als onveranderd geneesmiddel.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Zwaarlijvigheid
De gemiddelde halfwaardetijd is hoger bij zwaarlijvige dan bij niet-zwaarlijvige patiënten (5,9 versus 2,3 uur). Dit is het gevolg van een verhoging van ongeveer 50% in het distributievolume gecorrigeerd voor totaal lichaamsgewicht. De klaring verschilt niet aanzienlijk bij zwaarlijvige en niet-zwaarlijvige patiënten.

Leverfunctiestoornis
De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met cirrose kan langer zijn en de klaring kan lager zijn in vergelijking met gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis
De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met chronisch nierfalen komt overeen met die van gezonde vrijwilligers.

De eliminatiehalfwaardetijd van midazolam wordt bij patiënten in kritieke toestand tot zes keer verlengd.

Hartinsufficiëntie
De eliminatiehalfwaardetijd is langer bij patiënten met congestief hartfalen in vergelijking met die bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.4).

Blootstelling na een tweede dosis tijdens dezelfde aanval episode
Gesimuleerde blootstellingsgegevens tonen aan dat de totale AUC zich ongeveer verdubbelt wanneer een tweede dosis wordt toegediend na 10, 30 en 60 minuten na de eerste dosis. Een tweede dosis na 10 minuten resulteert in een significante verhoging in gemiddelde C_{max} van tussen de 1,7- tot 1,9-voudig. Na 30 en 60 minuten is significante eliminatie van midazolam reeds opgetreden en daarom is de verhoging van gemiddelde C_{max} minder uitgesproken: respectievelijk 1,3 tot 1,6 en 1,2 tot 1,5-voudig. (zie rubriek 4.2).

Ras

Aan de klinische onderzoeken hebben zowel patiëntgroepen uit Japan als niet-Japanse patiënten

deelgenomen en er zijn geen verschillen in het farmacokinetische profiel geobserveerd bij blootstelling aan midazolam.

Er is geen aanpassing van de dosis vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een fertiliteitsonderzoek met ratten waarbij de dieren een tien keer zo hoge dosis kregen als de klinische dosis, werden geen effecten op de vruchtbaarheid opgemerkt.

Er zijn geen andere relevante preklinische gegevens voor de voorschrijver die een aanvulling vormen op die, die al in andere rubrieken in de samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Gezuiverd water
Zoutzuur (voor pH-aanpassing en omzetting van midazolam in het hydrochloridezout)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De doseerspuit voor orale toediening in de kunststof beschermhuls bewaren.
Bewaren beneden 30ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Amberkleurige, naaldvrije voorgevulde doseerspuit voor orale toediening (polypropyleen) met plunjer (polypropyleen) en einddop (polyethyleen met hoge dichtheid) verpakt in een beschermende, kunststofhuls met dop.

Sterkte	Hoeveelheid oplossing	Volume van spuit	Leeftijdbereik	Kleur van etiket
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	3 maanden tot <1 jaar	Geel
5 mg	1 ml	3 ml	1 jaar tot <5 jaar	Blauw
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	5 jaar tot <10 jaar	Paars
10 mg	2 ml	3 ml	10 jaar tot <18 jaar	Oranje

Midazolam Xiromed is verkrijgbaar in dozen met 2 of 4 voorgevulde doseerspuiten voor orale toediening.

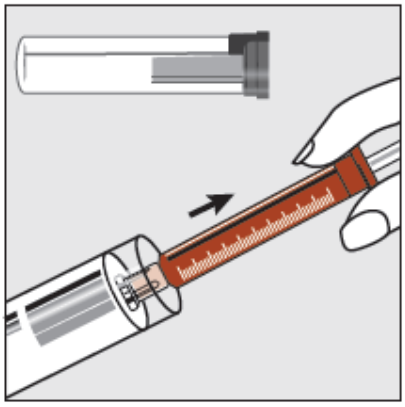
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

<u>Toediening van Midazolam Xiromed</u>

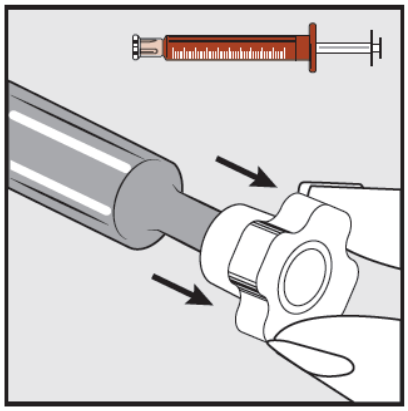
Midazolam Xiromed is niet bedoeld voor intraveneus gebruik.

Stap 1



Houd de kunststof huls vast, breek de verzegeling aan de ene kant en trek de dop eraf. Neem de spuit uit de huls.

Stap 2

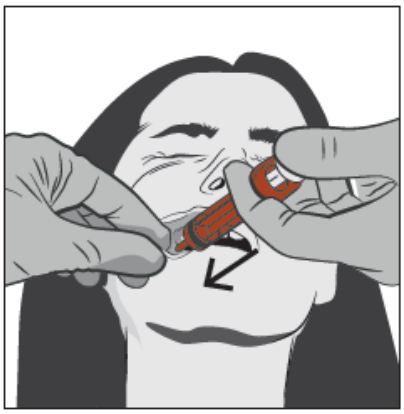


Trek de doorzichtige dop van de punt van de spuit en gooi hem op een veilige manier weg.

Stap 3

Pak met vinger en duim voorzichtig de wang van het kind en trek hem opzij. Plaats de punt van de spuit in de achterkant van de ruimte tussen de binnenkant van de wang en het tandvlees van de onderkaak.

Stap 4



Druk de plunjer van de spuit langzaam in tot de plunjer stopt.

De volledige hoeveelheid oplossing dient langzaam te worden ingebracht in de ruimte tussen het tandvlees en de wang (buccale holte).

Als het nodig is (voor grotere hoeveelheden en/of kleinere patiënten), kunt u ongeveer de helft van de dosis langzaam in één kant van de mond, daarna de rest in de andere kant van de mond van het kind geven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Midazolam Xiromed 2,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik	RVG 125603
Midazolam Xiromed 5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik	RVG 125605
Midazolam Xiromed 7,5 mg oplossing voor oromucosaal gebruik	RVG 125606
Midazolam Xiromed 10 mg oplossing voor oromucosaal gebruik	RVG 125607

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8 en 5.2: 14 maart 2024

Meer informatie over dit medicijn kunt u vinden op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.