

## 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 van 3 maanden tot volwassenen.

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:

| Leeftijdgebied         | 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 volwassenen | 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).

Voor patiënten met een verhoogd risico op ademhalingsdepressie door benzodiazepinen, moet toediening van Midazolam Xiromed onder toezicht van een zorgprofessional worden overwogen voordat de behandeling met Midazolam Xiromed wordt gestart. Deze toediening kan worden uitgevoerd bij afwezigheid van een aanval.

#### Speciale populaties

##### *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).

##### *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.

##### *Ouderen*

Ouderen zijn gevoeliger voor de effecten van benzodiazepinen. Bij patiënten vanaf 60 jaar en bij oudere patiënten dient midazolam oromucosale oplossing met voorzichtigheid te worden gebruikt.

#### 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**

Speciale voorzichtigheid is geboden bij toediening van midazolam aan patiënten met een hoog risico:

- volwassenen ouder dan 60 jaar
- chronisch zieke of verzwakte patiënten, bijv.
- patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie
- patiënten met chronisch nierfalen, verminderde leverfunctie of met verminderde hartfunctie
- pediatrische patiënten met cardiovasculaire instabiliteit.

Deze patiënten met een hoog risico hebben mogelijk lagere doseringen nodig.

##### 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.

### Hulpstoffen

### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseerspuit voor orale toediening, 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.

Clarithromycine 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 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, etomidat, 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 en post-marketing ervaringen.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt geklasseerd:

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

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-, borstkassen 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](http://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 vier 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 twee van de onderzoeken, het ophouden van zichtbare tekenen van aanvallen binnen 10 minuten zonder recidief binnen één 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 volwassenen, gebaseerd op een farmacokinetisch populatieonderzoek, evenals farmacokinetische parameters voor de aanbevolen dosering bij volwassenen, gebaseerd op een bio-

beschikbaarheidsonderzoek bij gezonde volwassen proefpersonen, worden hieronder in tabelvorm weergegeven:

| Dosis  | Leeftijd      | Parameter                                 | Gemiddelde | SD  |
|--------|---------------|---|------------|-----|
| 2,5 mg | 3 m < 1 jr    | AUC <sub>0</sub> -inf (ng.u/ml)           | 168        | 98  |
|        |               | C <sub>max</sub> (ng/ml)                  | 104        | 46  |
| 5 mg   | 1 jr < 5 jr   | AUC <sub>0</sub> -inf (ng.u/ml)           | 242        | 116 |
|        |               | C <sub>max</sub> (ng/ml)                  | 148        | 62  |
| 7,5 mg | 5 jr < 10 jr  | AUC <sub>0</sub> -inf (ng.u/ml)           | 254        | 136 |
|        |               | C <sub>max</sub> (ng/ml)                  | 140        | 60  |
| 10 mg  | 10 jr < 18 jr | AUC <sub>0</sub> -inf (ng.u/ml)           | 189        | 96  |
|        |               | C <sub>max</sub> (ng/ml)                  | 87         | 44  |
| 10 mg  | >18 jr        | AUC <sub>0</sub> -inf (ng.u/ml)<br>(n=22) | 259        | 62  |
|        |               | C <sub>max</sub> (ng/ml)<br>(n=22)        | 71         | 29  |

Gesimuleerde farmacokinetische parameters voor de aanbevolen dosering bij volwassenen (geen ouderen, geen obesitaspatiënten), gebaseerd op een farmacokinetische studie, suggereerden dat de dosis van 10 mg bij alle volwassenen leidde tot een vergelijkbare blootstelling als bij alle pediatrische leeftijdsgroepen bij hun overeenkomstige therapeutische doses.

#### 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 kinderen en 0,28 bij volwassenen.

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

##### Ouderen

Blootstelling aan midazolam na oromucosale toediening aan volwassenen tussen 60 en 70 jaar is vergelijkbaar met jongvolwassenen. Blootstelling bij oudere volwassenen na oromucosale toediening is onbekend, maar kan toenemen omdat na intraveneuze toediening de eliminatiehalfwaardetijd tot vier keer verlengd kan zijn.

##### *Zwaarlijvigheid*

De gemiddelde halfwaardetijd van midazolam na oromucosale toediening aan volwassenen met een BMI tussen 30 en 34 is vergelijkbaar met volwassenen met een BMI tussen 25 en 30 (8,4 versus 5,5 uur). De halfwaardetijd bij volwassenen met een BMI boven 34 is onbekend, maar kan toenemen omdat na intraveneuze toediening de gemiddelde halfwaardetijd hoger is 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 30°C.

### **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 | Leeftijdgebied          | 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 volwassenen | Oranje           |

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

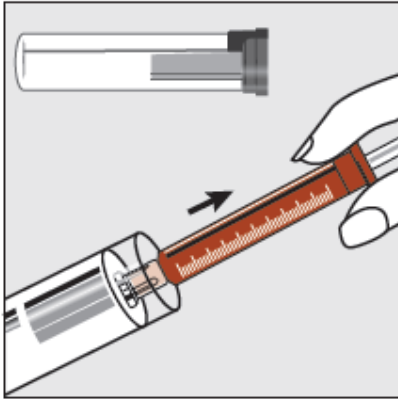
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Toediening van Midazolam Xiromed

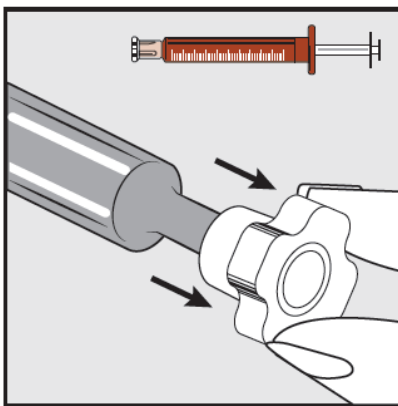
Midazolam Xiromed is niet bedoeld voor intraveneus gebruik.

### 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 de patiënt 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 de patiënt 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  
Datum van laatste verlenging: 6 oktober 2025

#### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.8 en 5.2: 3 april 2025.

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