

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Senozam 1 mg/ml, oplossing voor infusie
Senozam 5 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Senozam 1 mg/ml, oplossing voor infusie

1 ml oplossing bevat 1 mg midazolam.
1 zak met 100 ml oplossing voor infusie bevat 100 mg midazolam.

Senozam 5 mg/ml, oplossing voor infusie

1 ml oplossing bevat 5 mg midazolam.
1 zak met 100 ml oplossing voor infusie bevat 500 mg midazolam.

Hulpstoffen met bekend effect:

De sterkte 1 mg/ml bevat 357 mg natrium per 100 ml.
De sterkte 5 mg/ml bevat 220 mg natrium per 100 ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

De oplossing is een heldere en (vrijwel) kleurloze oplossing. De pH is 2,9 - 3,7.

Senozam 1 mg/ml, oplossing voor infusie

De osmolaliteit is 270 – 320 mOsm/kg.

Senozam 5 mg/ml, oplossing voor infusie

De osmolaliteit is 180 – 230 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Senozam is een kort werkend slaapverwekkend geneesmiddel dat geïndiceerd is voor gebruik:

Bij volwassenen

- **Bewuste sedatie** voor en tijdens diagnostische of therapeutische procedures met of zonder plaatselijke verdoving
- **Verdoving**
 - Premedicatie voor inductie van verdoving
 - Als sedatieve component in gecombineerde verdoving
- **Sedatie op de intensive care**

Bij kinderen

- **Bewuste sedatie** voor en tijdens diagnostische of therapeutische procedures met of zonder plaatselijke verdoving voor kinderen van 2 jaar en ouder
- **Sedatie op de intensive care** in combinatie met de pijnstiller morfine of fentanyl voor kinderen en zuigelingen van 28 dagen en ouder

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Standaarddosering

Midazolam is een krachtig sedatief middel dat titratie en trage toediening vereist. Titratie wordt sterk aanbevolen om op veilige wijze de gewenste mate van sedatie naar klinische behoefte, fysieke status, leeftijd en gelijktijdige medicatie te verkrijgen. Bij volwassenen ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten en pediatrie patiënten dient de dosis voorzichtig te worden bepaald en er dient rekening te worden gehouden met de risicofactoren van elke patiënt. Standaarddoseringen worden in de onderstaande tabel gegeven. Aanvullende details worden in de tekst onder de tabel gegeven.

| Indicatie | Volwassenen <60 jaar | Volwassenen ≥60 jaar / verzwakt of chronisch ziek | Kinderen |
|---|---|---|--|
| Bewuste sedatie | IV Initiële dosis: 2-2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5-7,5 mg | IV Initiële dosis: 0,5-1 mg Titratiedoses: 0,5-1 mg Totale dosis: <3,5 mg | IV bij patiënten 2-5 jaar Initiële dosis: 0,05-0,1 mg/kg Totale dosis: <6 mg IV bij patiënten 6-12 jaar Initiële dosis: 0,025-0,05 mg/kg Totale dosis: <10 mg IM 2-15 jaar 0,05-0,15 mg/kg |
| Premedicatie voor verdoving | IV 1-2 mg herhaald IM 0,07-0,1 mg/kg | IV Initiële dosis: 0,5 mg Titratie vertragen naar behoefte IM 0,025-0,05 mg/kg | |
| Sedatieve component in gecombineerde verdoving | IV intermitterende doses van 0,03- 0,1 mg/kg of continue infusie van 0,03-0,1 mg/kg/u | IV lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen <60 jaar | |
| Sedatie op de IC | IV Oplaaddosis: 0,03-0,3 mg/kg in periodieke verhogingen van 1-2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03-0,2 mg/kg/u | | IV bij zuigelingen ≥28 dagen tot en met 6 maanden 0,06 mg/kg/u IV bij patiënten >6 maanden oud Oplaaddosis: 0,05-0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,06-0,12 mg/kg/u |

Wijze van toediening

Bewuste sedatie

Voor bewuste sedatie voorafgaand aan een diagnostische of chirurgische ingreep wordt midazolam IV toegediend. De dosis moet geïndividualiseerd en getitreerd worden en mag niet via snelle of enkelvoudige bolusinjectie worden toegediend. Het begin van de sedatie kan individueel variëren, afhankelijk van de fysieke toestand van de patiënt en de gedetailleerde omstandigheden van de dosering (bijv. snelheid van de toediening, hoeveelheid van de dosis). Indien nodig kunnen daaropvolgende doses naar individuele behoefte worden toegediend. Ongeveer 2 minuten na de injectie begint het middel te werken. Het maximale effect wordt na ongeveer 5 tot 10 minuten bereikt.

Volwassenen

De intraveneuze injectie van midazolam dient traag te worden gegeven met een snelheid van ongeveer 1 mg/30 seconden.

Volwassenen onder de 60

Bij volwassenen onder de 60 is de initiële dosis 2 tot 2,5 mg en deze wordt 5 tot 10 minuten voor het begin van de procedure toegediend. Verdere doses van 1 mg kunnen naar behoefte worden toegediend. De gemiddelde totale doses blijken te variëren van 3,5 tot 7,5 mg. Een totale dosis die hoger is dan 5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Bij volwassenen ouder dan 60 jaar

Bij volwassenen ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten moet de initiële dosis worden verlaagd tot 0,5-1,0 mg en 5-10 minuten voor het begin van de procedure worden toegediend. Verdere doses van 0,5 mg tot 1 mg kunnen naar behoefte worden toegediend. Aangezien bij deze patiënten het piekeffect minder snel kan worden bereikt, dient extra midazolam zeer traag en zorgvuldig te worden getitreerd. Een totale dosis die hoger is dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Pediatrische patiënten

IV toediening: midazolam dient traag te worden getitreerd tot het gewenste klinische effect. De initiële dosis midazolam dient gedurende 2 tot 3 minuten te worden toegediend. Men moet nog 2 tot 5 minuten extra wachten om het sedatieve effect volledig te evalueren alvorens een procedure te initiëren of een dosis te herhalen. Als verdere sedatie noodzakelijk is, blijf dan met kleine verhogingen titreren tot het juiste sedatieniveau bereikt is. Jonge kinderen jonger dan 5 jaar kunnen aanzienlijk hogere doses (mg/kg) nodig hebben dan oudere kinderen en jongeren.

- Pediatrische patiënten <2 jaar oud: het gebruik van midazolam bij pediatrische patiënten <2 jaar oud wordt afgeraden aangezien de beschikbare gegevens beperkt zijn.
- Pediatrische patiënten van 2 t/m 5 jaar oud: initiële dosis 0,05 tot 0,1 mg/kg. Een totale dosis van maximaal 0,6 mg/kg kan nodig zijn om het gewenste eindpunt te bereiken, maar de totale dosis mag 6 mg niet overschrijden. Langere sedatie en risico op hypoventilatie kunnen met de hogere doses gepaard gaan.
- Pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar oud: initiële dosis 0,025 tot 0,05 mg/kg. Een totale dosis van maximaal 0,4 mg/kg tot maximaal 10 mg kan nodig zijn. Langere sedatie en risico op hypoventilatie kunnen met de hogere doses gepaard gaan.
- Pediatriche patiënten van 12 tot 16 jaar oud: dienen dezelfde dosis te krijgen als volwassenen.

IM toediening: de gebruikte doses variëren tussen 0,05 en 0,15 mg/kg. Een totale dosis die hoger is dan 10,0 mg is gewoonlijk niet nodig. Deze toedieningsweg mag alleen in uitzonderlijke gevallen worden gebruikt.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml afgeraden. Hogere concentraties moeten worden verdund tot 1 mg/ml.

Dosering voor verdoving

Premedicatie

Premedicatie met midazolam die kort voor een procedure wordt gegeven brengt sedatie teweeg (opwekking van slaperigheid of sufheid en verlichting van angst) en preoperatieve verslechtering van het geheugen. Midazolam kan ook in combinatie met anticholinerge middelen worden toegediend. Voor deze indicatie dient midazolam IV of IM te worden toegediend, diep in een grote spiermassa 20 tot 60 minuten voor inductie van de verdoving, of bij voorkeur via de rectale weg bij kinderen (zie hieronder). Nauwlettende en continue bewaking van de patiënten na toediening van premedicatie is verplicht, aangezien de interindividuele gevoeligheid varieert en er symptomen van een overdosis kunnen optreden.

Volwassenen

Voor preoperatieve sedatie en om de herinnering aan preoperatieve voorvallen te verzwakken, is de aanbevolen dosis voor volwassenen van ASA Physical Status I & II en jonger dan 60 jaar 1-2 mg IV, naar behoefte te herhalen, of 0,07 tot 0,1 mg/kg IM. De dosis moet worden verminderd en geïndividualiseerd wanneer midazolam wordt toegediend aan volwassenen ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten. De aanbevolen initiële IV dosis is 0,5 mg en dient naar behoefte traag te worden opgetitreerd. Een IM toegediende dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg wordt aanbevolen. In geval van gelijktijdige toediening van verdovingsmiddelen dient de dosis midazolam te worden verminderd. De gebruikelijke dosis is 2 tot 3 mg.

Sedatieve component in gecombineerde verdoving

Volwassenen

Midazolam kan worden gegeven als sedatieve component in gecombineerde verdoving door verdere intermitterende kleine IV doses (bereik tussen 0,03 en 0,1 mg/kg) of continue infusie van IV midazolam (bereik tussen 0,03 en 0,1 mg/kg/u) doorgaans in combinatie met pijnstillers. De dosis en de intervallen tussen doses variëren al naargelang de individuele reactie van de patiënt.

Bij volwassenen ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten zijn lagere onderhoudsdoses vereist.

Sedatie op de intensive care

De gewenste mate van sedatie wordt bereikt door stapsgewijze titratie van midazolam gevolgd door continue infusie of intermitterende bolus, naar klinische behoefte, fysieke toestand, leeftijd en gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5).

Volwassenen

IV oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg dient traag te worden gegeven in periodieke verhogingen. Elke verhoging van 1 tot 2,5 mg dient gedurende 20 tot 30 seconden te worden geïnjecteerd met 2 minuten tussen opeenvolgende verhogingen. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie dient de oplaaddosis verminderd of overgeslagen te worden.

Wanneer midazolam met krachtige pijnstillers wordt gegeven, dienen de laatste eerst te worden toegediend zodat de sedatieve effecten van midazolam veilig kunnen worden getitreerd bovenop de sedatie die door de pijnstiller teweeg wordt gebracht.

IV onderhoudsdosis: doses kunnen variëren van 0,03 tot 0,2 mg/kg/u. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie dient de onderhoudsdosis verminderd te worden. De mate van sedatie dient regelmatig te worden beoordeeld. Bij langdurige sedatie kan zich tolerantie ontwikkelen en het kan zijn dat de dosis moet worden verhoogd.

Pediatrische patiënten

Neonaten en preterme zuigelingen: midazolam wordt niet aanbevolen bij neonaten omdat de beschikbare gegevens beperkt zijn.

Kinderen van 28 dagen tot 6 maanden:

Midazolam dient te worden gegeven als continue IV infusie van 0,06 mg/kg/u (1 µg/kg/min) bij kinderen \geq 28 dagen tot 6 maanden. Combinatie met morfine of fentanyl is gewoonlijk vereist.

Intraveneuze oplaaddoses worden niet aanbevolen bij kinderen tot 6 maanden, maar de infusie kan de eerste paar uur sneller worden gegeven om therapeutische plasmaconcentraties in te stellen. De infusiesnelheid dient zorgvuldig en frequent te worden herbeoordeeld, met name na de eerste 24 uur, om de laagst mogelijke effectieve dosis toe te dienen en het potentieel voor geneesmiddelaccumulatie te verminderen.

Zorgvuldige bewaking van de ademhalingsnelheid en zuurstofverzadiging is vereist.

Kinderen ouder dan 6 maanden:

Bij geïntubeerde en eventileerde pediatrie patiënten dient een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2 mg/kg IV traag te worden toegediend gedurende ten minste 2 tot 3 minuten om het gewenste klinische effect te bereiken. Midazolam mag niet als snelle intraveneuze dosis worden toegediend. De oplaaddosis wordt gevolgd door een continue IV infusie van 0,06 tot 0,12 mg/kg/u (1 tot 2 µg/kg/min). De infusiesnelheid kan indien nodig worden verhoogd of verlaagd (doorgaans met 25% van de initiële of daaropvolgende infusiesnelheid) of extra IV doses midazolam kunnen worden toegediend om het gewenste effect te vergroten of te handhaven. Midazolam wordt toegediend in combinatie met de pijnstiller morfine of fentanyl.

Bij initiatie van een infusie met midazolam bij hemodynamisch gecompromiteerde patiënten dient de gebruikelijke oplaaddosis in kleine verhogingen te worden getitreerd en de patiënt te worden gecontroleerd op hemodynamische instabiliteit, bijv. hypotensie. Deze patiënten zijn ook gevoelig voor de ademhalingsonderdrukkende effecten van midazolam en daarvoor is zorgvuldige bewaking van de ademhalingsnelheid en zuurstofverzadiging vereist.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml afgeraden. Hogere concentraties moeten worden verdund tot 1 mg/ml.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) kan midazolam gepaard gaan met meer uitgesproken en langere sedatie met mogelijk klinisch relevante ademhalings- en cardiovasculaire onderdrukking. Midazolam dient in deze patiëntenpopulatie daarom zorgvuldig te worden gedoseerd en getitreerd voor het gewenste effect (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring <10 ml/min) is de farmacokinetiek van ongebonden midazolam na een enkele IV dosis vergelijkbaar met die bij gezonde vrijwilligers is gemeld. Na langere infusie bij intensive care (IC)-patiënten was de gemiddelde duur van het sedatieve effect in de populatie met nierfalen echter aanzienlijk langer, naar alle waarschijnlijkheid als gevolg van accumulatie van 1'-hydroxymidazolamglucuronide (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie vermindert de klaring van IV midazolam met een daaropvolgende toename van de terminale halfwaardetijd. Daarom kunnen de klinische effecten bij patiënten met leverinsufficiëntie sterker zijn en langer aanhouden. De vereiste dosis midazolam moet misschien worden verminderd en er dient een goede controle van de lichaamsfuncties te worden ingesteld. (Zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Zie hierboven en rubriek 4.4.

Elke zak is uitsluitend voor eenmalig gebruik (zie rubriek 6.6). Voor de toediening van lage volumes wordt aanbevolen andere midazolamproducten in kleinere verpakkingen te gebruiken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik van dit geneesmiddel voor 'bewuste sedatie' bij patiënten met ernstig ademhalingsfalen of acute onderdrukte ademhaling.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Midazolam mag alleen worden toegediend door ervaren artsen in een omgeving die volledig is toegerust voor de bewaking en ondersteuning van ademhalings- en cardiovasculaire functie en door personen die specifiek getraind zijn in de herkenning en behandeling van verwachte ongewenste voorvallen, waaronder ademhalings- en hartreanimatie.

Er zijn ernstige ongewenste cardiorespiratoire voorvallen gemeld. Dit waren onderdrukte ademhaling, apneu, ademhalingsstilstand en/of hartstilstand. De kans dat dergelijke levensbedreigende incidenten optreden is groter als de injectie te snel wordt gegeven of als een hoge dosering wordt toegediend (zie rubriek 4.8). Speciale voorzichtigheid is geboden voor de indicatie van *'bewuste sedatie'* bij patiënten met verminderde ademhalingsfunctie.

Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie; daarom zijn titratie met kleine verhogingen tot klinisch effect en zorgvuldige bewaking van ademhalingsnelheid en zuurstofsaturatie essentieel.

Wanneer midazolam voor premedicatie wordt gebruikt, is adequate observatie van de patiënt na toediening verplicht aangezien de interindividuele gevoeligheid varieert en er symptomen van een overdosis kunnen optreden.

Speciale voorzichtigheid is geboden wanneer midazolam aan hoogrisicopatiënten wordt toegediend:

- volwassenen ouder dan 60 jaar
- chronisch zieke of verzwakte patiënten, bijv.
- patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie
- patiënten met chronisch nierfalen
- patiënten met verslechterde leverfunctie (benzodiazepinen kunnen encefalopathie bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie versnellen of verergeren)
- patiënten met verminderde hartfunctie
- pediatrie patiënten, met name die met cardiovasculaire instabiliteit.

Deze hoogrisicopatiënten moeten lagere doseringen krijgen (zie rubriek 4.2) en dienen continu te worden gecontroleerd op vroege tekenen van veranderingen in lichaamsfuncties.

Zoals bij elke stof met CZS-onderdrukkende en/of spierontspannende eigenschappen, dient bijzonder zorgvuldig te worden gehandeld bij toediening van midazolam aan een patiënt met myasthenia gravis.

Tolerantie:

Er is enig verlies van werkzaamheid gemeld als midazolam werd gebruikt voor langdurige sedatie op de intensive care (IC).

Afhankelijkheid:

Als midazolam wordt gebruikt bij langdurige sedatie op de IC, dient in gedachten te worden gehouden dat zich fysieke afhankelijkheid van midazolam kan ontwikkelen. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en duur van de behandeling; het is ook groter bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik (zie rubriek 4.8).

Ontwenningssverschijnselen:

Tijdens langere behandeling met midazolam op de IC kan zich fysieke afhankelijkheid ontwikkelen. Daarom zal abrupte beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen. De volgende symptomen kunnen optreden: hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, hallucinaties en convulsies. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: depersonalisatie, gevoelloosheid en tinteling van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact. Aangezien het risico op ontwenningssverschijnselen groter is na abrupte stopzetting van de behandeling, wordt aanbevolen doses geleidelijk te verminderen.

Amnesie:

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doses (vaak is dit effect zeer wenselijk in situaties als voor en tijdens chirurgische en diagnostische procedures), waarvan de duur rechtstreeks verband houdt met de toegediende dosis en waarbij het risico bij hogere doseringen toeneemt. Langdurige amnesie kan problemen opleveren bij poliklinische patiënten voor wie na een interventie ontslag is gepland. Nadat ze parenteraal midazolam hebben gekregen, mogen patiënten alleen uit het ziekenhuis of de spreekkamer worden ontslagen als ze door een begeleider worden vergezeld.

Paradoxe reacties:

Paradoxe reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonische/klonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid, wanen, boosheid, agressiviteit, angst, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere ongewenste gedragseffecten, paroxismale opwinding en geweldpleging, zijn gemeld bij gebruik van midazolam. Deze reacties kunnen optreden met hoge doses en/of als de injectie snel wordt gegeven. De hoogste incidentie van dergelijke reacties is gemeld onder kinderen en ouderen. In geval van deze reacties dient stopzetting van het geneesmiddel te worden overwogen.

Veranderde eliminatie van midazolam:

De eliminatie van midazolam kan veranderd zijn bij patiënten die samenstellingen ontvangen die CYP3A4 remmen of induceren en de dosis midazolam moet misschien dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.5).

De eliminatie van midazolam kan ook worden vertraagd bij patiënten met een leverfunctiestoornis, lage hartcapaciteit en bij neonaten (zie rubriek 5.2).

Slaapapneu:

De midazolaminjectie dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met slaapapneusyndroom en de patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Preterme zuigelingen en neonaten:

Vanwege een verhoogd risico op apneu wordt extreme voorzichtigheid geadviseerd bij de sedatie van preterme en voormalig preterme niet-geïntubeerde patiënten. Zorgvuldige bewaking van de ademhalingsnelheid en zuurstofverzadiging is vereist. Snelle injectie dient te worden vermeden in de neonatale populatie.

Neonaten hebben een verminderde en/of onrijpe orgaanfunctie en zijn ook gevoelig voor de heftige en/of langdurige ademhalingsseffecten van midazolam.

Er zijn ongewenste hemodynamische voorvallen gemeld bij pediatrie patiënten met cardiovasculaire instabiliteit; snelle intraveneuze toediening dient in deze populatie te worden vermeden.

Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden:

In deze populatie is midazolam alleen geïndiceerd voor sedatie op de IC. Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie; daarom zijn titratie met kleine verhogingen tot klinisch effect en zorgvuldige bewaking van ademhalingsnelheid en zuurstofsaturatie essentieel (zie ook de rubriek 'Preterme zuigelingen en neonaten' hierboven).

Gelijktijdig gebruik van alcohol / onderdrukkers van het CZS:

Het gelijktijdige gebruik van midazolam met alcohol en/of CZS-onderdrukkers dient te worden vermeden. Dergelijk gelijktijdig gebruik heeft het potentieel de klinische effecten van midazolam te versterken, mogelijk met inbegrip van zware sedatie die zou kunnen resulteren in coma of overlijden, of klinisch relevante onderdrukte ademhaling (zie rubriek 4.5).

Risico door gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van midazolam en opioïden kan resulteren in sedatie, onderdrukte ademhaling, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdige voorschrijving van sedatieve middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals midazolam met opioïden te worden voorbehouden voor patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als de beslissing wordt

genomen om midazolam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie ook algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van onderdrukte ademhaling en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (waar van toepassing) te waarschuwen dat ze op deze symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik:

Midazolam en andere benzodiazepinen dienen te worden vermeden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Criteria voor ontslag:

Nadat ze midazolam hebben gekregen, mogen patiënten alleen uit het ziekenhuis of de spreekkamer worden ontslagen op aanbeveling van de behandelend arts en alleen in gezelschap van een begeleider. De patiënt wordt geadviseerd om begeleiding te hebben wanneer hij/zij na ontslag weer naar huis gaat.

Natrium

Senozam 1 mg/ml bevat 357 mg natrium per 100 ml. Dit is gelijk aan 17,85% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse consumptie van 2 g natrium voor een volwassene.

Senozam 5 mg/ml bevat 220 mg natrium per 100 ml. Dit is gelijk aan 10,96% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse consumptie van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Midazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP3A5.

Remmers en inductoren van CYP3A hebben het potentieel om de plasmaconcentraties respectievelijk te verhogen en te verlagen en daarmee ook de effecten van midazolam, waarvoor dan ook dosisaanpassingen vereist zijn.

Farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers of -inductoren zijn meer uitgesproken voor orale midazolam dan voor IV midazolam, aangezien CYP3A4 ook aanwezig is in het bovenste maagdarmkanaal. Bij de orale toedieningsweg veranderen zowel systemische klaring als beschikbaarheid, terwijl bij de parenterale toedieningsweg alleen de verandering in de systemische klaring wordt beïnvloed.

Na een enkelvoudige dosis IV midazolam is de impact op het maximale klinische effect vanwege CYP3A4-remming klein terwijl de duur van het effect langer kan zijn. Na langere toediening van midazolam nemen zowel de omvang als de duur van het effect echter toe in de aanwezigheid van CYP3A4-remming.

Er zijn geen beschikbare onderzoeken naar CYP3A4-modulatie over de farmacokinetiek van midazolam na intramusculaire toediening. Na IM toediening zouden de effecten van CYP3A4-modulatie niet substantieel moeten verschillen van de effecten die met IV midazolam worden gezien.

Bij gelijktijdige toediening met een CYP3A4-remmer kunnen de klinische effecten van midazolam sterker zijn en ook langer duren, en kan een lagere dosis vereist zijn. Daarom wordt aanbevolen de klinische effecten en lichaamsfuncties tijdens het gebruik van midazolam zorgvuldig te controleren, er rekening mee houdend dat ze sterker kunnen zijn en langer kunnen aanhouden na gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer, zelfs als het maar een keer wordt gegeven. In het bijzonder kan toediening van hoge doses of langdurige infusies van midazolam aan patiënten die krachtige CYP3A4-remmers ontvangen, bijv. tijdens intensive care, resulteren in langdurige hypnotische effecten, vertraagd herstel en onderdrukte ademhaling, waardoor dosisaanpassingen vereist zijn. Het effect van midazolam kan zwakker zijn en korter aanhouden bij gelijktijdige toediening met een CYP3A-inductor en een hogere dosis kan vereist zijn.

Met betrekking tot inductie dient er rekening mee te worden gehouden dat het inductieproces meerdere dagen nodig heeft om het maximale effect te bereiken en ook meerdere dagen om te verdwijnen.

Behandeling van meerdere dagen met een inductor resulteert naar verwachting in minder duidelijke geneesmiddelinteracties met midazolam. Voor krachtige inductoren kan een relevante inductie zelfs na kortdurende behandeling niet worden uitgesloten.

Van midazolam is niet bekend dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen verandert.

Geneesmiddelen die CYP3A remmen

Azool-antimycotica

- Door ketoconazol werden de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam 5 keer zo hoog terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer 3 keer zo lang werd. Als parenterale midazolam tegelijk wordt toegediend met de krachtige CYP3A-remmer ketoconazol, dient het te worden gedaan op de intensive care (IC) of in een vergelijkbare omgeving waar nauwlettende klinische bewaking en passende medische behandeling gewaarborgd is in geval van onderdrukte ademhaling en/of langere sedatie. Verspreide dosering en doseringsaanpassing dienen te worden overwogen, met name als meer dan een enkelvoudige IV dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook van toepassing zijn voor andere azool-antimycotica (zie hieronder), aangezien versterkte sedatieve effecten van IV midazolam, hoewel minder uitgesproken, zijn gemeld.
- Door voriconazol werd de blootstelling (plasmaconcentratie) van intraveneuze midazolam 3 keer zo hoog terwijl de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 3 keer zo lang werd.
- Fluconazol en itraconazol verhoogden beide de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam 2 tot 3 keer, wat gepaard ging met een toename van de terminale halfwaardetijd met respectievelijk 2,4 keer voor itraconazol en 1,5 keer voor fluconazol.
- Door posaconazol werden de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam ongeveer 2 keer zo hoog.
- Er dient in gedachten te worden gehouden dat als midazolam oraal wordt gegeven, de blootstelling aanzienlijk hoger zal zijn dan hierboven besproken, in het bijzonder met ketoconazol, itraconazol en voriconazol.

Senozam oplossing voor infusie is niet geïndiceerd voor orale en rectale toediening.

Macrolide antibiotica

- Erythromycine resulteerde in een toename van de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met ongeveer 1,6 tot 2 keer met een toename van de terminale halfwaardetijd van midazolam met 1,5 tot 1,8 keer.
- Door clarithromycine werden de plasmaconcentraties van midazolam tot 2,5 keer zo hoog, wat gepaard ging met een toename van de terminale halfwaardetijd met 1,5 tot 2 keer.

Intraveneuze verdooving

- Door intraveneuze propofol werden de AUC en halfwaardetijd van intraveneuze midazolam 1,6 keer zo hoog.

Hiv-proteaseremmers

- Saquinavir en andere humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-proteaseremmers: Gelijktijdige toediening met proteaseremmers kan een grote toename van de concentratie midazolam teweegbrengen. Na gelijktijdige toediening met door ritonavir geboosterde lopinavir werden de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam 5,4 keer zo hoog, wat gepaard ging met een vergelijkbare toename van de terminale halfwaardetijd. Als parenterale midazolam gelijktijdig wordt toegediend met hiv-proteaseremmers, dient de behandelingssetting de beschrijving in de rubriek hierboven voor azool-antimycotica, ketoconazol te volgen.

Calciumkanaalblokkers

- Diltiazem: Door een enkelvoudige dosis diltiazem werden de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam ongeveer 25% hoger en de terminale halfwaardetijd werd 43% langer.

Andere geneesmiddelen

- Atorvastatine vertoonde een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van IV midazolam in vergelijking met de controlegroep.

Geneesmiddelen die CYP3A induceren

- Rifampicine verlaagde de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met ongeveer 60% na 7 dagen rifampicine 600 mg o.d (een keer per dag). De terminale halfwaardetijd nam af met ongeveer 50-60%.
- Ticagrelor is een zwakke CYP3A-inductor en heeft slechts kleine effecten op blootstellingen aan intraveneus toegediende midazolam (-12%) en 4-hydroxymidazolam (-23%).

Kruidengeneesmiddelen en voeding

- Sint-janskruid verlaagde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20-40%, wat gepaard ging met een afname van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15-17%. Afhankelijk van het specifieke sint-janskruidextract kan het CYP3A4-inducerende effect variëren.

Farmacodynamische geneesmiddelinteracties:

De gelijktijdige toediening van midazolam met andere sedatieve / hypnotische middelen en CZS-onderdrukkers, waaronder alcohol, resulteert waarschijnlijk in versterkte sedatie en cardiorespiratoire onderdrukking. Voorbeelden zijn opiaatderivaten (gebruikt als pijnstillers, antitussiva of suppletiebehandelingen), antipsychotica, andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat; sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistamines en centraal werkende antihypertensieve middelen.

Opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van midazolam met sedatieve middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals opioïden verhoogt het risico op sedatie, onderdrukte ademhaling, coma en overlijden vanwege een extra CZS-onderdrukkend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik dient beperkt te worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam duidelijk versterken. Het is met klem aan te raden om alcoholconsumptie te vermijden in geval van toediening van midazolam (zie rubriek 4.4).

Midazolam verlaagt de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatieverdooving.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van midazolam bij zwangere vrouwen. Dieronderzoeken wijzen geen teratogeen effect uit, maar foetotoxiciteit werd wel geobserveerd, net als met andere benzodiazepinen.

Er zijn geen gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar voor de eerste twee trimesters van de zwangerschap. Er is gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gepaard gaat met een verhoogd risico op erfelijke afwijkingen.

Over de toediening van hoge doses midazolam in het laatste trimester van de zwangerschap, tijdens de bevalling of bij gebruik als inductiemiddel van verdooving voor een keizersnede is gemeld dat het ongewenste maternale of foetale reacties teweegbrengt (risico op aspiratie van vloeistoffen en maaginhoud tijdens de bevalling bij de moeder, onregelmatigheden in de foetale hartslag, hypotonie, slecht zuigen, hypothermie en onderdrukte ademhaling bij de neonat).

Bovendien kunnen zuigelingen van moeders die chronisch benzodiazepinen kregen tijdens het laatste stadium van de zwangerschap fysieke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en kunnen ze enig risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode.

Midazolam mag dan ook niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk. Het verdient de voorkeur het niet voor een keizersnede te gebruiken.

Er dient rekening te worden gehouden met het risico voor neonaten in geval van toediening van midazolam voor een operatie nabij de uitgerekende datum.

Borstvoeding

Midazolam komt in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Moeders die borstvoeding geven, dient te worden geadviseerd de borstvoeding gedurende 24 uur te staken na toediening van midazolam.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het effect van midazolam op de vruchtbaarheid. Er zijn onvoldoende dieronderzoeken met betrekking tot vruchtbaarheid.

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

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

Sedatie, amnesie, duizeligheid, verminderde aandacht en verslechterde spierfunctie kunnen het vermogen om te rijden of machines te bedienen negatief beïnvloeden. Alvorens midazolam te krijgen, dient de patiënt te worden gewaarschuwd geen voertuig te besturen of een machine te bedienen tot hij/zij volledig is hersteld. De arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten mogen worden hervat. De patiënt wordt geadviseerd om begeleiding te hebben wanneer hij/zij na ontslag weer naar huis gaat.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij injectie van midazolam.

De frequentie van bijwerkingen is ingedeeld in de volgende categorieën:

| | |
|-------------|---|
| Zeer vaak | ≥1/10 |
| Vaak | ≥1/100 tot <1/10 |
| Soms | ≥1/1.000 tot <1/100 |
| Zelden | ≥1/10.000 tot <1/1.000 |
| Zeer zelden | <1/10.000 |
| Niet bekend | Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald |

| | |
|----------------------------------|---|
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | |
| Niet bekend | Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock |
| <i>Psychische stoornissen</i> | |
| Niet bekend | Verwarde staat, desoriëntatie, emotionele en stemmingsstoornissen, libidoveranderingen Fysieke drugsafhankelijkheid en ontwenningsyndroom Misbruik Paradoxe reacties* waaronder: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, vijandigheid, boosheid, agressiviteit, angst, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere ongewenste gedragseffecten, paroxismale opwindig |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | |

| | |
|--|--|
| Niet bekend | Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonische/klonische bewegingen en spiertremor)*, hyperactiviteit* Sedatie (langdurig en postoperatief), verminderde alertheid, somnolentie, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie**, waarvan de duur rechtstreeks verband houdt met de toegediende dosis Convulsies zijn gemeld bij premature zuigelingen en neonaten Convulsies door geneesmiddelontwenning |
| <i>Hartaandoeningen</i> | |
| Niet bekend | Hartstilstand, bradycardie, Kounis-syndroom**** |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | |
| Niet bekend | Hypotensie, vasodilatatie, tromboflebitis, trombose |
| <i>Ademhalingsstelselaandoeningen</i> | |
| Niet bekend | Onderdrukte ademhaling, apneu, ademhalingsstilstand, dyspneu, laryngospasme, hik |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | |
| Niet bekend | Misselijkheid, braken, constipatie, droge mond |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | |
| Niet bekend | Huiduitslag, urticaria, pruritus |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | |
| Niet bekend | Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats |
| <i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i> | |
| Niet bekend | Vallen, fracturen*** |
| <i>Sociale omstandigheden</i> | |
| Niet bekend | Geweldpleging* |

* Dergelijke paradoxale geneesmiddelreacties zijn gemeld, met name onder kinderen en ouderen (zie rubriek 4.4).

** Anterograde amnesie kan nog aanwezig zijn aan het einde van de procedure en in enkele gevallen is langdurige amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).

*** Er zijn meldingen geweest van vallen en fracturen bij benzodiazepinegebruikers. Het risico op vallen en fracturen is verhoogd bij mensen die gelijktijdige sedativa (waaronder alcoholische dranken) gebruiken en bij ouderen.

**** In het bijzonder na parenterale toediening

Afhankelijkheid:

Gebruik van midazolam – zelfs in therapeutische doses – kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid. Na langdurige IV toediening kan stopzetting, met name abrupte stopzetting van het product, gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen waaronder ontwenningsconvulsies (zie rubriek 4.4). Er is misbruik gemeld.

Er zijn ernstige cardiorespiratoire voorvallen opgetreden. De kans dat dergelijke levensbedreigende incidenten optreden is groter bij volwassenen ouder dan 60 jaar en bij mensen met reeds bestaande ademhalingsinsufficiëntie of hartfunctiestoornis, vooral als de injectie te snel wordt gegeven of als een hoge dosering wordt toegediend (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

Net als andere benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosis midazolam is zelden levensbedreigend als het geneesmiddel alleen wordt gebruikt, maar kan leiden tot areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire onderdrukking en in zeldzame gevallen tot coma. Een coma duurt, als deze optreedt, gewoonlijk een paar uur maar kan langer duren en cyclisch zijn, met name bij oudere patiënten. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met luchtwegaandoeningen.

Benzodiazepinen versterken de effecten van andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel, waaronder alcohol.

Behandeling

Controleer de lichaamsfuncties van de patiënt en stel ondersteunende maatregelen in zoals geïndiceerd door de klinische staat van de patiënt. In het bijzonder kunnen patiënten een symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of centralezenuwstelseffecten nodig hebben.

Bij oraal gebruik dient verdere absorptie te worden voorkomen met behulp van een passende methode, bijv. behandeling binnen 1-2 uur met geactiveerde houtskool. Als geactiveerde houtskool wordt gebruikt, is luchtwegbescherming noodzakelijk voor slaperige patiënten. In geval van gemengde ingestie kan een maagspoeling worden overwogen, maar niet als standaardmaatregel.

Als de onderdrukking van het CZS ernstig is, overweeg dan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist. Dit mag alleen onder nauwlettend gecontroleerde omstandigheden worden toegediend. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur); daarom hebben patiënten aan wie flumazenil wordt toegediend bewaking nodig nadat de effecten ervan zijn verdwenen. Flumazenil moet met extreme voorzichtigheid worden gebruikt in de aanwezigheid van middelen die de drempel van epileptische aanvallen verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva). Zie de voorschrijfinformatie voor flumazenil voor verdere informatie over het juiste gebruik van dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa (benzodiazepinederivaten), ATC-code: N05CD08

Werkingsmechanisme

De centrale werking van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de GABA-erge neurotransmissie bij remmende synapsen. In de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter versterkt door positieve allosterische modulatie, wat resulteert in een toegenomen werking van vrijgekomen GABA op de postsynaptische transmembraanchloride ionflux.

Chemisch gezien is midazolam een derivaat van de imidazobenzodiazepinegroep. Hoewel de vrije base een lipofiele stof is met lage oplosbaarheid in water, stelt de basische stikstof in positie 2 van het imidazobenzodiazepineringsstelsel het werkzame bestanddeel van midazolam in staat om wateroplosbare zouten met zuren te vormen, waaruit een stabiele en goed verdragen oplossing voor injectie ontstaat. Dit is samen met snelle metabole transformatie de reden voor een snel begin en korte duur van de effecten. Vanwege de lage toxiciteit heeft midazolam een breed therapeutisch bereik.

Farmacodynamische effecten

Midazolam heeft hypnotische en sedatieve effecten gekenmerkt door een snel begin en korte duur. Het brengt ook anxiolytische, anticonvulsieve en spierontspannende effecten teweeg. Midazolam

vermindert het psychomotorisch functioneren na enkelvoudige en/of meervoudige doses maar veroorzaakt minimale hemodynamische veranderingen.

Na IM of IV toediening treedt anterograde amnesie van korte duur op (de patiënt herinnert zich geen voorvallen die zich voordeden tijdens de maximale activiteit van de verbinding).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie na IM injectie

De absorptie van midazolam vanuit het spierweefsel is snel en volledig. De maximale plasmaconcentraties worden binnen 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid na IM injectie is meer dan 90%.

Distributie

Wanneer midazolam IV wordt geïnjecteerd, vertoont de plasmaconcentratie-tijdcurve een of twee aparte distributiefasen. Het volume van distributie bij steady state is 0,7-1,2 l/kg. Midazolam is 96-98% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine. Er is een trage en onbeduidende passage van midazolam naar het cerebrosпинаalvocht. Bij mensen is gebleken dat midazolam de placenta traag passeert en in de foetale bloedsomloop terechtkomt. Kleine hoeveelheden midazolam worden in moedermelk aangetroffen. Midazolam is geen substraat voor geneesmiddeltransporters.

Biotransformatie

Midazolam wordt bijna volledig geëlimineerd door biotransformatie. De fractie van de dosis die door de lever wordt geëxtraheerd is naar schatting 30-60%. Midazolam wordt gehydroxyleerd door cytochroom P450 CYP3A4- en CYP3A5-isozymen en de belangrijkste urine- en plasmametabooliet is 1'-hydroxymidazolam (ook bekend als alfa-hydroxymidazolam). De plasmaconcentraties van 1'-hydroxymidazolam zijn 12% van die van de oorspronkelijke verbinding. 1'-hydroxymidazolam is farmacologisch werkzaam, maar draagt slechts minimaal (ongeveer 10%) bij aan de effecten van intraveneuze midazolam.

Eliminatie

Bij jonge gezonde vrijwilligers is de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam 1,5-2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metabooliet is korter dan 1 uur; daarom nemen na toediening van midazolam de concentratie van de oorspronkelijke verbinding en de hoofdmetabooliet parallel af. De plasmaklaring ligt in het bereik van 300-500 ml/min. Midazolammetaboolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren (60-80% van de geïnjecteerde dosis) en hersteld als glucurogeconjugueerd 1'-hydroxymidazolam. Minder dan 1% van de dosis wordt in urine hersteld als onveranderd geneesmiddel. Wanneer midazolam via IV infusie wordt gegeven, verschilt de eliminatiekinetiek niet van die na bolusinjectie. Herhaalde toedieningen van midazolam induceren geen geneesmiddelmetaboliserende enzymen die bij biotransformatie betrokken zijn.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Ouderen

Bij volwassenen ouder dan 60 jaar kan de eliminatiehalfwaardetijd maximaal vier keer verlengd worden.

Kinderen

Het percentage rectale absorptie bij kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen maar de biologische beschikbaarheid is lager (5-18%). De eliminatiehalfwaardetijd na IV en rectale toediening is korter bij kinderen van 3-10 jaar (1-1,5 uur) dan bij volwassenen. Het verschil is consistent met een verhoogde metabole klaring bij kinderen.

Neonaten

Bij premature en voldragen neonaten is de eliminatiewaardetijd gemiddeld 6-12 uur, waarschijnlijk als gevolg van onrijpheid van de lever, en de klaring is verminderd. Neonaten met asfyxiegerelateerde lever- en nierinsufficiëntie lopen risico een onverwacht hoge serumconcentratie midazolam te genereren als gevolg van een aanzienlijk verminderde en variabele klaring (zie rubriek 4.4).

Obesitas

De gemiddelde halfwaardetijd is langer bij obese dan bij niet-obese patiënten (5,9 vs. 2,3 uur). Dit komt door een toename van ongeveer 50% van het volume van distributie gecorrigeerd voor het totale lichaamsgewicht. De klaring verschilt niet significant bij obese en niet-obese patiënten.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De eliminatiewaardetijd bij cirrotische patiënten kan langer zijn en de klaring kleiner dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Patiënten met nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van ongebonden midazolam is niet veranderd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De farmacologisch licht werkzame belangrijke midazolammetaboliet, 1'-hydroxymidazolamglucuronide, die via de nieren wordt uitgescheiden, accumuleert bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Deze accumulatie brengt een langere sedatie teweeg. Midazolam dient daarom zorgvuldig te worden toegediend en getitreerd voor het gewenste effect (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Patiënten in kritieke toestand

De eliminatiewaardetijd van midazolam is tot zes keer zo lang bij patiënten in kritieke toestand.

Patiënten met hartinsufficiëntie

De eliminatiewaardetijd is langer bij patiënten met congestief hartfalen dan bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver en die aanvullend zijn op de gegevens die al in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid voor eerste opening

3 jaar

Na openen onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Midazolam 1 mg/ml, oplossing voor infusie

100 ml (100 mg) in een transparante zak (polypropyleen/polyolefine/SEB (Styreen-Ethyleen-Buthyleen)-blokcopolymeer/TPE (ThermoPlastisch Elastomeer)-copolymeer).

Er zijn twee buisjes (polypropyleen/polyolefine/SEB-blokcopolymeer), één met draaisluiting (ethyleen- en propyleenmonomeren/Ziegler/-nattakatalysatoren) en de andere met vrouwelijk luer-lock met 2-wegkraan (Makrolon® Rx 1805 polycarbonaat) voor verbinding met de infuuslijn van een door de patiënt gestuurde anesthesiepomp of met een injectieplaats.

Alle zakken zijn omwikkeld door buitenzakken die zijn gemaakt van PET (polyester) / OPA (polyamide) / aluminium / PP (polypropyleen). Een zak is in een kartonnen doos verpakt.

Midazolam 5 mg/ml, oplossing voor infusie

100 ml (500 mg) in een transparante zak (polypropyleen/polyolefine/SEB (Styreen-Ethyleen-Buthyleen)-blokcopolymeer/TPE (ThermoPlastisch Elastomeer)-copolymeer).

Er zijn twee buisjes (polypropyleen/polyolefine/SEB-blokcopolymeer), één met draaisluiting (ethyleen- en propyleenmonomeren/Ziegler/-nattakatalysatoren) en de andere met vrouwelijk luer-lock met 2-wegkraan (Makrolon® Rx 1805 polycarbonaat) voor verbinding met de infuuslijn van een door de patiënt gestuurde anesthesiepomp of met een injectieplaats.

Alle zakken zijn omwikkeld door buitenzakken die zijn gemaakt van PET (polyester) / OPA (polyamide) / aluminium / PP (polypropyleen). Een zak is in een kartonnen doos verpakt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke zak is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd .

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

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

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

| | |
|---|------------|
| Senozam 1 mg/ml, oplossing voor infusie | RVG 129183 |
| Senozam 5 mg/ml, oplossing voor infusie | RVG 129187 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 12 december 2023