

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dormicum 7,5 mg, filmomhulde tabletten

Dormicum 15 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet Dormicum bevat als werkzaam bestanddeel midazolam-maleaat overeenkomend met 7,5 of 15 mg midazolam.

Hulpstof met bekend effect: lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet met breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid.

Benzodiazepinen mogen slechts gebruikt worden als de aandoening ernstig en invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### **Standaarddosering**

Doseringsbreedte: 7,5-15 mg

##### **Speciale patiëntenpopulaties**

##### *Oudere en/of verzwakte patiënten*

Bij oudere en/of verzwakte patiënten is de aanbevolen dosering 7,5 mg. Het sedatieve effect is groter bij oudere patiënten en zij kunnen hierdoor een groter risico hebben op een cardiorespiratoire depressie. Daarom moet Dormicum zeer voorzichtig gebruikt worden bij oudere patiënten en indien nodig moet een lagere dosering overwogen worden.

##### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie mogen niet behandeld worden met Dormicum (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie moet de laagst mogelijke dosis, niet hoger dan 7,5 mg, overwogen worden (zie ook 'Farmacokinetiek bij speciale populaties' in rubriek 5.2).

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kunnen de sedatieve effecten van midazolam versterkt zijn en langer aanhouden, mogelijk met klinisch relevante onderdrukking van het cardiorespiratoire systeem. Daarom moet de dosis midazolam voorzichtig worden ingesteld bij deze patiëntenpopulatie en worden getitreerd tot het gewenste klinische effect is bereikt. De laagst mogelijke dosis, niet hoger dan 7,5 mg, moet overwogen worden (zie ook 'Farmacokinetiek bij speciale populaties' in rubriek 5.2).

#### *Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie*

Een lagere dosering wordt geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### **Aanpassing van de dosering ten gevolge van interacties**

Er bestaat een mogelijk relevante interactie tussen Dormicum en substanties die bepaalde hepatische enzymen remmen of induceren. Dit kan leiden tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 4.5).

#### Wijze van toediening

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. Gewoonlijk varieert de duur van de behandeling van enkele dagen tot een maximum van twee weken. De periode van afbouwen moet op de individuele patiënt worden afgestemd. De behandeling met Dormicum mag niet plotseling gestaakt worden (zie 'Afhankelijkheid' in rubriek 4.4).

In bepaalde situaties kan een verlenging van de maximale behandelingsperiode noodzakelijk zijn; indien dit het geval is, mag verlenging alleen plaatsvinden wanneer de toestand van de patiënt opnieuw is beoordeeld. Vanwege de snelle intrede van de werking moet het middel onmiddellijk voor het slapen gaan worden ingenomen en moet het geheel doorgeslikt worden met vloeistof. Dormicum kan op elk moment van de dag worden ingenomen mits de patiënt daaropvolgend verzekerd is van minimaal zeven tot acht uur ongestoorde slaap.

De behandeling moet worden gestart met de laagst aanbevolen dosering. De maximum dosering mag niet worden overschreden vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen van het CZS, waaronder mogelijk klinisch relevante respiratoire en cardiovasculaire depressie.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)
- Slaapapneu syndroom
- Kinderen
- Bekende overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Myasthenia gravis
- Gelijktijdige therapie met zeer sterke CYP3A-inductoren of -remmers (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir 'gebooste' middelen en de HCV-proteaseremmers boceprevir en telaprevir) (zie rubriek 4.5)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan de werkzaamheid van het hypnotische effect van kortwerkende benzodiazepinen minder worden.

#### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling met hypnotische benzodiazepinen moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer duren dan 2 weken. De periode van afbouwen moet op de individuele patiënt worden

afgestemd. Verlenging van de behandeling mag niet plaatsvinden zonder een nieuwe beoordeling van de situatie.

Het kan nuttig zijn de patiënt aan het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verminderd. Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid van het optreden van onthoudingsverschijnselen om ongerustheid over het voorkomen van dergelijke symptomen tijdens het afbouwen van de therapie tot een minimum te beperken.

Omdat Dormicum een benzodiazepine met een korte werkingsduur is, zijn er aanwijzingen dat onthoudingsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsbreedte, met name wanneer de dosering hoog is.

#### Onthoudingsslapeloosheid

Wanneer therapie met Dormicum gestaakt wordt, kan slapeloosheid terugkeren, mogelijk sterker dan voor het starten van de behandeling ('onthoudingsslapeloosheid'). Onthoudingsslapeloosheid is een tijdelijk syndroom en kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Het risico van de onthoudingsverschijnselen is groter na het plotseling staken van de behandeling. Daarom wordt aangeraden de dosering geleidelijk te verminderen (zie rubriek 4.2).

#### Amnesie

Dormicum kan anterograde amnesie veroorzaken, hetgeen meestal optreedt binnen de eerste uren nadat het middel is ingenomen. Om het risico hierop te verkleinen, moeten patiënten er zeker van zijn dat zij ononderbroken 7-8 uur kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

#### Restverschijnselen

Mits de orale dosering van Dormicum niet groter is dan 15 mg per dag en de patiënt verzekerd is van minstens 7 tot 8 uur ongestoorde slaap, werden geen restverschijnselen waargenomen na oraal gebruik van Dormicum tabletten aan standaard patiënten. Dit is bevestigd door klinische waarnemingen gebruikmakend van gevoelige farmacologische methoden.

#### Psychiatrische en 'paradoxale' reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, angst, en zeldzamer, waanvoorstellingen, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsafwijkingen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen. Als een dergelijke reactie voorkomt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden beëindigd. Deze effecten komen vaker voor bij ouderen.

#### Speciale patiëntenpopulaties

Voor zowel oudere en/of verzwakte patiënten als patiënten met (chronische) respiratoire of cardiovasculaire insufficiëntie is de aanbevolen dosering 7,5 mg. Deze patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de klinische bijwerkingen van Dormicum zoals cardiorespiratoire depressie. Daarom moet Dormicum zeer voorzichtig gebruikt worden door deze patiëntenpopulaties en indien nodig moet een lagere dosering overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, aangezien benzodiazepinen het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen.

Patiënten met ernstig verminderde nierfunctie hebben een grotere kans op bijwerkingen van Dormicum. Doseringinstructies voor patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie worden beschreven in rubriek 4.2. Zie 'Farmacokinetiek bij speciale populaties' in rubriek 5.2.

Benzodiazepinen worden niet aangeraden voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen. Benzodiazepinen moeten niet als enige middel gebruikt worden voor de behandeling van depressies of angst die met depressies gepaard gaat, aangezien zelfdoding kan optreden bij deze patiënten.

#### Gelijktijdig gebruik van alcohol/CZS-depressiva

Het gelijktijdige gebruik van Dormicum met alcohol en/of CZS-depressiva moet worden vermeden. Dit gelijktijdige gebruik kan de klinische effecten van Dormicum verhogen, waaronder mogelijk ernstige sedatie dat kan leiden tot coma of de dood of klinisch relevante respiratoire en/of cardiovasculaire depressie (zie rubriek 4.5).

### Medische voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of verdovende middelen

Dormicum moet vermeden worden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik.

### Gelijktijdig gebruik van middelen die de CYP3A-activiteit veranderen

De farmacokinetiek van midazolam verandert bij patiënten die tegelijkertijd middelen krijgen die CYP3A remmen of induceren. Hierdoor kunnen de klinische effecten en bijwerkingen toenemen, respectievelijk afnemen (zie rubriek 4.5).

### Lactose intolerantie

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen Dormicum niet innemen.

### Afhankelijkheid

Het gebruik van Dormicum kan leiden tot fysieke en psychologische afhankelijkheid. Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosering en de duur van de behandeling toenemen; het gevaar is ook groter voor patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de medische voorgeschiedenis.

### Onthouding

Onthoudingsverschijnselen zijn hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of stuipen. Omdat het risico op onthoudingsverschijnselen groter is na het plotseling staken van de behandeling wordt aangeraden de dosering geleidelijk te verminderen (zie rubriek 4.2).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacokinetische interacties (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5). Remmers en inductoren van CYP3A hebben het vermogen om respectievelijk plasmaconcentraties te verhogen en te verlagen, en vervolgens de effecten van midazolam, waardoor dosisaanpassingen nodig worden. Verandering van CYP3A-activiteit is het enige bewezen mechanisme van klinisch relevante farmacokinetische interacties tussen midazolam en andere geneesmiddelen.

Bij gelijktijdige toediening met een CYP3A-remmer kunnen de klinische effecten van oraal toegediende midazolam sterker en langduriger zijn, waardoor een lagere dosering nodig kan zijn. Omgekeerd kan het effect van midazolam zwakker zijn en korter duren bij gelijktijdige toediening met een CYP3A-inductor, waardoor een hogere dosering nodig kan zijn.

In het geval van inductie en irreversibele remming (de zogenoemde ‘mechanism-based’ remming) van CYP3A kan het effect op de farmacokinetiek van midazolam enkele dagen tot enkele weken aanhouden na toediening van de CYP3A-modulator. Enkele voorbeelden van ‘mechanism-based’ CYP3A-remmers zijn antibacteriële middelen (b.v. claritromycine, erytromycine, isoniazide), antiretrovirale middelen (b.v. HIV-proteaseremmers zoals ritonavir, waaronder ritonavir ‘gebooste’ proteaseremmers, delavirdine), calciumkanaalblokkers (b.v. verapamil, diltiazem), tyrosinekinaseremmers (b.v. imatinib, lapatinib, idelalisib) of de oestrogeenreceptor-modulator raloxifeen.

Ethinylestradiol in combinatie met norgestrel of gestodeen leidt tot geen klinisch significante verandering in de blootstelling aan midazolam.

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

### *Geneesmiddelen die CYP3A remmen*

### *Classificatie van CYP3A-remmers*

CYP3A-remmers kunnen worden geclassificeerd in overeenstemming met hun remmend effect en het belang van de klinische veranderingen bij gelijktijdig oraal gebruik van midazolam.

**Zeer sterke remmers:** >10-voudige toename van midazolam AUC. De volgende geneesmiddelen vallen in deze categorie: b.v. ketoconazol, itraconazol, voriconazol en HIV-proteaseremmers, waaronder ritonavir ‘gebooste’ proteaseremmers. **Het gecombineerd gebruik van oraal toegediende midazolam met zeer sterke CYP3A-remmers is gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

**Sterke remmers:** 5-10-voudige toename van midazolam AUC. De volgende geneesmiddelen vallen in deze categorie: b.v. hoge dosering claritromycine, tyrosinekinaseremmers (zoals idelalisib) en de HCV-proteaseremmers boceprevir en telaprevir. **Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en boceprevir of telaprevir is gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

**Gematigde remmers:** 2-5-voudige toename van midazolam AUC. De volgende geneesmiddelen vallen in deze categorie: b.v. fluconazol, telitromycine, erytromycine, diltiazem, verapamil, nefazodon, NK1-receptor antagonist (aprepitant, netupitant), tabimoreline, posaconazol.

Patiënten die midazolam tegelijkertijd met sterke of gematigde CYP3A-remmers krijgen moeten zorgvuldig onder controle worden gehouden aangezien de bijwerkingen van midazolam versterkt kunnen worden (zie rubriek 4.4).

**Zwakke remmers:** midazolam, toename AUC 1,25 tot < 2-voudig. De volgende geneesmiddelen en kruiden vallen in deze categorie: b.v. fentanyl, roxithromycine, cimetidine, ranitidine, fluvoxamine, bicalutamide, propiverine, everolimus, ciclosporine, simeprevir, grapefruitsap, Rode zonnehoed, berberine zoals aanwezig in Canadese geelwortel.

Gelijktijdige toediening van midazolam met zwakke CYP3A-remmers leidt meestal niet tot een relevante verandering van het klinische effect van midazolam.

### *Geneesmiddelen die CYP3A induceren*

Patiënten die een combinatie van midazolam met CYP3A-inductoren ontvangen kunnen een hogere dosering midazolam nodig hebben, vooral als midazolam gelijktijdig met sterke CYP3A-inductoren gebruikt wordt. Sterke CYP3A-inductoren ( $\geq 80\%$  afname AUC) zijn b.v. rifampine, carbamazepine, fenytoïne, enzalutamide en mitotaan met bijbehorend langdurig CYP3A4-inducerend effect, gematigde CYP3A-inductoren (50-80% afname AUC) zijn b.v. sint-janskruid en zwakke inductoren (20-50% afname AUC) zijn b.v. efavirenz, clobazam, ticagrelor, vemurafenib, quercetine en Panax ginseng.

### Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS-depressiva, waaronder alcohol, resulteert waarschijnlijk in een toename van de sedatie en cardiorespiratoire depressie. Voorbeelden hiervan zijn derivaten van opiaten (wanneer ze gebruikt worden als analgetica, antitussiva of substitutiebehandeling), antipsychotica, andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidate, sedatieve antidepressiva, antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva. Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Alcoholgebruik moet ten sterkste worden vermeden in geval van midazolam toediening (zie rubriek 4.4).

Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica. In het geval van narcotische analgetica kan ook een potentiëring van euforie optreden die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid.

Geneesmiddelen die de waakzaamheid verhogen of het geheugen verbeteren, als de AChE remmer fysostigmine, maakten de hypnotische effecten van midazolam ongedaan. Op dezelfde wijze werd het sedatieve effect van midazolam door 250 mg cafeïne gedeeltelijk tenietgedaan.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen. Benzodiazepinen mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er geen veiliger alternatief beschikbaar is. Er is gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Een vruchtbare vrouw die het middel voorgeschreven krijgt moet contact opnemen met haar arts als zij zwanger wil worden of zwanger denkt te zijn, om het beëindigen van het gebruik van dit middel te bespreken.

Er zijn gevallen bekend waarbij het gebruik van Dormicum in het laatste trimester van de zwangerschap of in hoge dosering tijdens de bevalling bij het pasgeboren kind onregelmatige hartslag, hypotonie, matige zuigkracht en hypothermie en matige respiratoire depressie veroorzaakten. Deze symptomen kunnen voorkomen als afzonderlijke effecten of samen ('Floppy Infant Syndrome'). Bovendien kunnen kinderen van moeders die aan het eind van hun zwangerschap chronisch benzodiazepinen hebben gebruikt lichamelijk afhankelijk zijn en bestaat er enig risico dat zij in de postnatale periode onthoudingsverschijnselen gaan vertonen.

### Borstvoeding

Midazolam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dormicum mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

Reproductiviteitsstudies hebben geen nadelige effecten laten zien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Dormicum heeft invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen door het optreden van sedatie, amnesie, verminderde concentratie en een verminderde spierfunctie.

Bij slaapttekort of alcoholgebruik kan de kans op verminderde alertheid hoger zijn (zie rubriek 4.5).

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld (frequentie *niet bekend*, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) bij oraal gebruik van Dormicum:

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie niet bekend</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, angio-oedeem
Psychische stoornissen	Verwardheid***, desoriëntatie***, emotionele stoornis***, euforie*** Verandering in libido Depressie (reeds bestaande, onopgemerkte depressies kunnen tijdens het gebruik van benzodiazepinen manifest worden) Rusteloosheid*, agitatie*, hyperactiviteit*, nervositeit*, angst*, prikkelbaarheid*, agressie*, waan*, woede*, nachtmerries*, abnormale dromen*, hallucinaties*, psychotische stoornis*, ongepast gedrag* en andere gedragsstoornissen Lichamelijke afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen Misbruik
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid gedurende de dag***, hoofdpijn***, duizeligheid***, verminderde alertheid***, ataxie***, afvlakking van het gevoel***

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie niet bekend</b>
	Sedatie (postoperatief) Anterograde amnesie**
Oogaandoeningen	Diplopie***
Hartaandoeningen	Hartstilstand, hartfalen, Kounis-syndroom*****
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Maag- en darmstoornissen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte***
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid***
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen, botbreuk****

\* Voor meer informatie over paradoxale reacties, zie rubriek 4.4.

\*\* Anterograde amnesie kan voorkomen bij de toediening van therapeutische doses en het risico neemt toe bij hogere doseringen. Amnestische effecten kunnen leiden tot ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

\*\*\* Deze bijwerkingen treden voornamelijk op bij aanvang van de therapie en verdwijnen meestal na herhaalde toediening.

\*\*\*\* Het risico op vallen en botbreuk is verhoogd bij personen die gelijktijdig sederende middelen nemen (waaronder alcoholische dranken) en bij ouderen.

\*\*\*\*\* in het bijzonder na parenterale toediening

#### Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs van therapeutische doses) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stopzetting, met name het plotseling stoppen van de therapie, kan resulteren in onthoudingsverschijnselen of 'rebound'-effecten, waaronder 'rebound'-slapeloosheid, stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid (zie rubriek 4.4).

Psychologische afhankelijkheid kan voorkomen.

Bij patiënten van wie bekend is dat zij combinaties van geneesmiddelen misbruiken, is misbruik van dit middel gemeld (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*

Benzodiazepinen veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Overdosering van Dormicum is zelden levensbedreigend wanneer daarnaast geen andere geneesmiddelen zijn ingenomen, maar kan wel leiden tot areflexie, apneu, hypotonie, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Indien coma optreedt duurt dit doorgaans enkele uren, maar het kan langduriger en cyclisch zijn, met name bij oudere patiënten. De respiratoire sedatieve effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een luchtwegaandoening.

Benzodiazepinen versterken de effecten van andere centraal zenuwstelsel sedativa, waaronder alcohol.

### *Behandeling*

Houd toezicht op de vitale symptomen van de patiënt en start met ondersteunende maatregelen zoals geïndiceerd door de klinische gesteldheid van de patiënt. Patiënten kunnen vooral symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of voor effecten op het centraal zenuwstelsel nodig hebben.

Bij oraal gebruik moet verdere absorptie voorkomen worden middels een geschikte methode, bijvoorbeeld behandeling binnen 1-2 uur met actieve kool. Indien actieve kool gebruikt wordt, is bescherming van de luchtwegen vereist voor slaperige patiënten. In geval van mengintoxicatie kan maagspoeling overwogen worden, maar dit mag niet als standaard behandeling ingezet worden. Monitoring van vitale functies kan nodig zijn.

Indien de CZS-depressie ernstig is, overweeg dan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepine antagonist. Dit mag alleen toegediend worden onder nauwkeurig gecontroleerde omstandigheden. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur), waardoor het nodig is toezicht te houden op patiënten die flumazenil gekregen hebben nadat de effecten uitgewerkt zijn. Flumazenil moet met extreme voorzichtigheid toegepast worden in aanwezigheid van geneesmiddelen die de drempel voor toevallen verlagen (b.v. tricyclische antidepressiva). Ook moet voorzichtigheid betracht worden bij het gebruik van flumazenil bij patiënten met epilepsie die behandeld worden met benzodiazepinen. Lees de productinformatie van flumazenil voor aanvullende informatie over het juiste gebruik van dit geneesmiddel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa (benzodiazepinenderivaten), ATC-code: N05CD08.

Midazolam heeft hypnotische en sedatieve effecten die snel optreden en van korte duur zijn. Het heeft ook anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen. Midazolam vermindert de psychomotorische functies na eenmalige en/of herhaalde dosering, maar veroorzaakt zeer weinig hemodynamische veranderingen.

De centrale activiteit van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de gamma-aminoboterzuur-neurotransmissie (GABA-neurotransmissie) op inhiberende synapsen. Bij de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor GABA verhoogd door positieve allosterische modulatie wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische celmembraan.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Midazolam wordt snel en volledig opgenomen na orale toediening.

Door het substantiële first-pass-effect varieert de absolute biologische beschikbaarheid van oraal midazolam tussen 30 en 70%. Midazolam heeft een lineaire farmacokinetiek na orale toediening van doses van 7,5-20 mg.

Na een enkele dosering van een Dormicum 15 mg tablet wordt een piekconcentratie in het plasma van 70-120 ng/ml binnen een uur bereikt. De aanwezigheid van voedsel verlengt de tijd tot piekconcentratie in het plasma met een uur, wat lijkt te duiden op een afgenomen absorptiesnelheid van midazolam. De absorptie halfwaardetijd is 5-20 minuten.

#### Distributie

De weefseldistributie van midazolam is zeer snel en in de meeste gevallen is een distributiefase niet waarneembaar of is in wezen volledig binnen 1-2 uur na orale toediening. Het verdelingsvolume bij steady state is 0,7-1,2 l/kg. Midazolam wordt voor 96-98% gebonden aan plasma-eiwit, voor het merendeel aan albumine. Midazolam dringt langzaam en voor een onbelangrijk deel door in de cerebrospinale vloeistof. Het is aangetoond dat midazolam bij de mens de placenta langzaam passeert en de foetale circulatie bereikt. Kleine hoeveelheden midazolam worden in de moedermelk aangetroffen. Midazolam is geen substraat voor geneesmiddeltransporters.



### Biotransformatie

Midazolam wordt bijna geheel door biotransformatie uitgescheiden. Midazolam wordt gehydroxyleerd door de cytochroom P450 CYP3A4- en CYP3A5-iso-enzymen, die actief betrokken zijn bij de 2 belangrijkste routes van hepatische oxidatieve biotransformatie van midazolam. De biotransformatie van midazolam na orale toediening is in gelijke mate afhankelijk van intestinale CYP3A en hepatische CYP3A.

De 2 voornaamste geoxideerde metaboliëten van midazolam zijn 1'-hydroxymidazolam (ook bekend als alfa-hydroxymidazolam) en 4'-hydroxymidazolam. 1'-Hydroxymidazolam is de voornaamste metaboliët in urine en plasma. De plasmaconcentratie van 1'-hydroxymidazolam bedraagt 30-50% van die van de moederstof. 1'-Hydroxymidazolam is farmacologisch actief en draagt significant (ongeveer 34%) bij aan het effect van oraal midazolam.

### Eliminatie

Bij jonge gezonde vrijwilligers ligt de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam tussen 1,5 en 2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliët is minder dan 1 uur en daarom verminderen de concentraties van de oorspronkelijke stof en de hoofdm metaboliët gelijktijdig na toediening van midazolam. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden, 60-80% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als geglucuroconjugerd 1'-hydroxymidazolam. Midazolam accumuleert niet bij een eenmaaldaagse dosering. Herhaalde toediening van midazolam veroorzaakt geen inductie van enzymen die betrokken zijn bij de biotransformatie.

### *Farmacokinetiek bij speciale populaties*

#### *Ouderen*

Bij mannen ouder dan 60 jaar was de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam significant (2,5-maal) langer vergeleken met jongere mannen. Bij oudere mannen was de totale midazolamklaring significant lager en was de biologische beschikbaarheid van de orale tablet significant verhoogd. Er werden echter geen significante verschillen gevonden bij oudere vrouwen vergeleken met jongere vrouwen.

#### *Zwaarlijvigheid*

Bij zwaarlijvige patiënten is het verdelingsvolume verhoogd. Als gevolg daarvan is de gemiddelde halfwaardetijd van midazolam bij zwaarlijvige patiënten langer dan bij niet zwaarlijvige patiënten (5,9 uur versus 2,3 uur). De biologische beschikbaarheid van midazolam tabletten is bij zwaarlijvige patiënten niet anders dan bij niet zwaarlijvige patiënten.

#### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

De farmacokinetiek van midazolam was significant veranderd bij patiënten met een chronische leverziekte, waaronder levercirrose. Als gevolg van verlaagde hepatische klaring was met name de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en was de absolute biologische beschikbaarheid van oraal midazolam significant verhoogd in cirrotische patiënten vergeleken met controle patiënten.

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

De farmacokinetiek van ongebonden midazolam is niet anders bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. De farmacologisch licht actieve en voornaamste metaboliët van midazolam (1'-hydroxymidazolam glucuronide), dat wordt uitgescheiden door de nieren, accumuleert bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Deze accumulatie veroorzaakt een verlengde sedatie. Oraal midazolam moet daarom zorgvuldig worden toegediend en getitreerd tot het gewenste effect.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen voor de voorschrijver van belang zijnde preklinische veiligheidsgegevens die iets toevoegen aan datgene wat reeds in andere rubrieken van de SmPC is opgenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### Dormicum 7,5 mg, filmomhulde tabletten:

Lactose  
Zetmeel (gepregelatineerd)  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose  
Talk  
Titaandioxide (E 171)  
Gezuiverd water

### Dormicum 15 mg, filmomhulde tabletten:

Lactose  
Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose  
Eudragit E30D  
Polyethyleenglycol 6000  
Polyethyleenglycol 400  
Talk  
Titaandioxide (E 171)  
Natriumcarboxymethylcellulose  
Indigokarmijn (E 132)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de doordrukstrips in de buitenverpakking houden ter bescherming tegen licht.  
Bewaren beneden 25 °C

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Dormicum 7,5 mg, filmomhulde tabletten: doosverpakking à 20 tabletten in doordrukstrip. 50 tabletten in EAV-verpakking in doordrukstrips.  
Dormicum 15 mg, filmomhulde tabletten: doosverpakking à 10/20 tabletten in doordrukstrip. 50 tabletten in EAV-verpakking in doordrukstrips.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald

Duitsland

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

Dormicum 7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 13027

Dormicum 15 mg, filmomhulde tabletten RVG 10539

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Dormicum 7,5 mg, filmomhulde tabletten: 13 juni 1989

Dormicum 15 mg, filmomhulde tabletten: 27 november 1985

Datum van laatste verlenging:

Dormicum 7,5 mg, filmomhulde tabletten: 13 juni 2014

Dormicum 15 mg, filmomhulde tabletten: 27 november 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8; 10 augustus 2023.