

---

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Fagron 2,5 mg, neusspray, oplossing in een verpakking voor eenmalig gebruik  
Midazolam Fagron 3,75 mg, neusspray, oplossing in een verpakking voor eenmalig gebruik  
Midazolam Fagron 5 mg, neusspray, oplossing in een verpakking voor eenmalig gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Midazolam Fagron 2,5 mg

Elke ml oplossing bevat midazolam als hydrochloride overeenkomend met 50 mg midazolam.  
Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat één dosis (50 microliter) van 2,5 mg midazolam (als hydrochloride).

#### Midazolam Fagron 3,75 mg

Elke ml oplossing bevat midazolam als hydrochloride overeenkomend met 50 mg midazolam.  
Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat één dosis (75 microliter) van 3,75 mg midazolam (als hydrochloride).

#### Midazolam Fagron 5 mg

Elke ml oplossing bevat midazolam als hydrochloride overeenkomend met 50 mg midazolam.  
Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat één dosis (100 microliter) van 5 mg midazolam (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik.  
Heldere, enigszins gele oplossing.  
pH 3,3-3,8  
Osmolariteit 2400-2800 mmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam Fagron is een kortwerkend slaapinducerend en anticonvulsief geneesmiddel dat geïndiceerd is:

- voor matige sedatie vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie;

- als premedicatie vóór de inleiding van anesthesie.  
Alleen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg mogen Midazolam Fagron gebruiken voor matige sedatie of als premedicatie;
- voor behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen.  
Ouders/verzorgers mogen Midazolam Fagron alleen gebruiken indien bij de patiënt epilepsie is vastgesteld.

Midazolam Fagron is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen  $\geq 12$  kg van 2 jaar en ouder.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De standaarddoseringen staan in tabel 1 hieronder. Aanvullende gegevens staan in de tekst onder de tabel.

Tabel 1

| Leeftijds-/gewichtsbereik                                                    | Eerste dosis | Tweede dosis<br>Ten minste<br>10 minuten na de<br>eerste dosis |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Matige sedatie en premedicatie</b>                                        |              |                                                                |
| 12 kg tot 43 kg                                                              | 2,5 mg       | 2,5 mg                                                         |
| $\geq 44$ kg en $< 60$ jaar                                                  | 5 mg         | 2,5 mg of 5 mg*                                                |
| $\geq 60$ jaar                                                               | 2,5 mg       | 2,5 mg                                                         |
| <b>Behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen</b> |              |                                                                |
| 12 kg tot 18 kg                                                              | 2,5 mg       | 2,5 mg                                                         |
| 19 kg tot 39 kg                                                              | 3,75 mg      | 3,75 mg                                                        |
| $\geq 40$ kg of<br>$\geq 12$ jaar tot $< 60$ jaar                            | 5 mg         | 5 mg                                                           |
| $\geq 60$ jaar                                                               | 3,75 mg      | 3,75 mg                                                        |

\* afhankelijk van de gewenste diepte en duur van de sedatie

### **Dosering bij gebruik voor matige sedatie en als premedicatie**

- 
- Alleen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg mogen Midazolam Fagron gebruiken voor matige sedatie of als premedicatie. Na toediening is adequate observatie van de patiënt vereist.
  - Midazolam Fagron kan bij patiënten in elke houding worden toegediend, waaronder bij liggende of zittende patiënten.
  - De in tabel 1 aangegeven dosis dient intranasaal in één neusgat te worden toegediend, 5-10 minuten voor aanvang van de ingreep.
  - Circa 4-8 minuten na de intranasale toediening van de eerste dosis treedt de werking in. De tijd tot het optreden van sedatie kan per persoon verschillen, afhankelijk van de fysieke toestand van de patiënt.
  - Op basis van de individuele behoefte kan er indien nodig ten minste 10 minuten na de initiële dosis intranasaal één vervolgdosis worden toegediend, in het neusgat dat niet bij de eerste dosis is gebruikt.
  - De maximale dosis bij gebruik voor matige sedatie of als premedicatie bedraagt 10 mg.
  - Indien het sedatieniveau na toediening van de aanbevolen midazolamdoses (zie tabel 1) ontoereikend is, mogen er geen verdere intranasale midazolamdoses worden toegediend. Er dienen dan andere midazolamopties overwogen te worden.
  - Pediatriche patiënten < 12 kg: de veiligheid en werkzaamheid van Midazolam Fagron bij deze groep pediatriche patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Midazolam Fagron mag niet worden gebruikt bij deze patiëntengroep.
  - De toediening van een tweede dosis Midazolam Fagron kan resulteren in verlengde sedatie.
  - Pediatriche patiënten van 12 kg tot 43 kg die verzwakt of chronisch ziek zijn en matige sedatie of premedicatie nodig hebben, mogen Midazolam Fagron alleen gebruiken in een setting waar speciale voorzieningen voor ondersteuning en bewaking beschikbaar zijn (zie ook rubriek 4.4).
  - Patiënten  $\geq 44$  kg en < 60 jaar die verzwakt of chronisch ziek zijn: de eerste dosis bedraagt 2,5 mg, intranasaal toegediend 5-10 minuten voor aanvang van de ingreep. Zo nodig kan er één vervolgdosis van 2,5 mg worden toegediend in het neusgat dat niet bij de eerste dosis is gebruikt, maar niet eerder dan ten minste 10 minuten na de eerste dosis (zie ook rubriek 4.4).
  - Patiënten  $\geq 60$  jaar die verzwakt of chronisch ziek zijn en matige sedatie of premedicatie nodig hebben, mogen Midazolam Fagron alleen gebruiken in een setting waar speciale voorzieningen voor ondersteuning en bewaking beschikbaar zijn (zie ook rubriek 4.4).
  - Premedicatie met midazolam die vlak voor een ingreep wordt toegediend, resulteert in sedatie (opwekking van slaperigheid of suf voelen en vermindering van bezorgdheid) en preoperatieve vermindering van het geheugen. Na toediening van premedicatie is nauwlettende en continue controle van de patiënt vereist, aangezien de gevoeligheid van patiënt tot patiënt kan verschillen en er symptomen van overdosering kunnen optreden.

#### **Behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen – dosering**

- Ouders/verzorgers dienen Midazolam Fagron alleen te gebruiken indien bij de patiënt epilepsie is vastgesteld

- 
- Degenen die Midazolam Fagron voorschrijven, dienen vóór aanvang van de behandeling het volgende te overwegen:
    1. bij patiënten met een verhoogd risico op een ademhalingsdepressie als gevolg van het gebruik van benzodiazepinen dient het toedienen van Midazolam Fagron onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg vóór aanvang van een behandeling met Midazolam Fagron te worden overwogen. Dit kan bij afwezigheid van een aanval worden toegediend.
    2. de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg dient de patiënt en zijn/haar ouders/verzorgers vóór aanvang van de behandeling te laten weten:
      - hoe een (convulsieve) aanval kan worden vastgesteld
      - hoe Midazolam Fagron hoort te worden gebruikt
      - wanneer een tweede dosis moet worden toegediend en wanneer niet
      - wat het risico is van het gelijktijdig gebruik van opioïden/alcohol/CZS-depressiva/andere benzodiazepinen;
      - dat er een risico op ademhalingsdepressie is, de symptomen en wat te doen indien het zich voordoet
  - Midazolam Fagron kan bij elke houding worden toegediend, zoals liggend of staand
  - De eerste dosis (aangegeven in tabel 1) dient intranasaal in één neusgat te worden toegediend.
  - Verzorgers 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 flacon met de enkelvoudige dosis aan de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden overhandigd zodat deze kan vaststellen welke dosis de patiënt toegediend heeft gekregen.
  - Als aanvallen niet stoppen of zich opnieuw voordoen na een initiële reactie mag een tweede of herhaaldosis niet zonder voorafgaand medisch advies worden toegediend. Met name jonge kinderen, patiënten met ademhalingsmoeilijkheden en oudere patiënten mogen een tweede dosis alleen in aanwezigheid van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg toegediend krijgen. Deze tweede of herhaaldosis dient in het neusgat te worden toegediend dat niet bij de eerste dosis is gebruikt.

#### Gebruik bij speciale populaties

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kunnen de farmacologische effecten van midazolam versterkt zijn en langer aanhouden, mogelijk met klinisch relevante onderdrukking van het cardiorespiratoire systeem.

Dosisaanpassing is niet nodig, maar bij patiënten met chronisch nierfalen is wel voorzichtigheid geboden bij gebruik van Midazolam Fagron, aangezien de eliminatie van midazolam vertraagd kan zijn en de klinische effecten van midazolam langer kunnen aanhouden (zie rubriek 4.4).

##### Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie vermindert de klaring van midazolam, waardoor de terminale halfwaardetijd toeneemt. Het is mogelijk dat de klinische effecten langer aanhouden; er dient goede monitoring van klinische effecten en vitale functies plaats te vinden (zie rubriek 4.4). Midazolam Fagron is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

---

### Ouderen

Bij patiënten vanaf 60 jaar en bij oudere patiënten dient Midazolam Fagron voorzichtig te worden gebruikt en een dosisverlaging wordt aanbevolen (zie tabel 1). Oudere patiënten mogen een tweede dosis alleen in aanwezigheid van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg toegediend krijgen. Zie ook de tekst in tabel 1 en rubriek 4.4.

### Pediatrische patiënten

Bij kinderen < 12 kg: Midazolam Fagron dient niet te worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van midazolam bij deze kinderen is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Zie hierboven en rubriek 4.4.

Bij kinderen ≥ 12 kg: Midazolam Fagron dient te worden gebruikt volgens tabel 1. Met name jonge kinderen mogen een tweede dosis alleen in aanwezigheid van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg toegediend krijgen. Zie ook de tekst onder tabel 1 en rubriek 4.4.

### Wijze van toediening

Midazolam Fagron is uitsluitend bestemd voor intranasaal gebruik. Elke Midazolam Fagron -verpakking voor eenmalig gebruik bevat slechts één dosis en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik in een enkel neusgat. Bij jonge kinderen past het neusstuk mogelijk niet in het neusgat. Zorg er in dat geval voor dat het neusstuk het neusgat goed afsluit voordat wordt overgegaan tot toediening. Het product niet testen of primen voorafgaand aan de toediening, aangezien Midazolam Fagron slechts een enkele dosis afgeeft. Indien u een tweede dosis moet toedienen, gebruikt u een nieuwe verpakking voor eenmalig gebruik en dient u de tweede dosis toe in het neusgat dat niet gebruikt is voor het toedienen van de eerste Midazolam Fagron -dosis. Zie ook rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor benzodiazepinen;
- ernstige respiratoire insufficiëntie of acute ademhalingsdepressie;
- ernstige leverinsufficiëntie;
- myasthenia gravis of slaapapneusyndroom;
- acuut kamerhoekglaucoom; benzodiazepinen kunnen alleen gebruikt worden bij open-kamerhoekglaucoom als ze in de juiste dosering worden toegediend;
- een cyanogene congenitale hartafwijking;
- ernstige sepsis.

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

### Respiratoire insufficiëntie

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie, aangezien midazolam verdere onderdrukking van de ademhaling kan veroorzaken.

### Langdurige acute convulsieve aanvallen

Alle patiënten aan wie Midazolam Fagron wordt voorgeschreven dienen uitgebreide uitleg te

---

krijgen over de indicatie voor gebruik en de juiste wijze van toediening (zie rubriek 4.2). Het wordt ten strengste aangeraden ook de directe naasten van de patiënt (bijv. ouders of verzorgers) voorlichting te geven over het juiste gebruik van Midazolam Fagron, voor het geval de patiënt in geval van nood hun hulp nodig heeft.

Hoogrisicopatiënten bij toepassing van matige sedatie of premedicatie

Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van midazolam aan hoogrisicopatiënten:

- volwassenen  $\geq 60$  jaar;
- chronisch zieke of verzwakte patiënten  $\geq 44$  kg of in de leeftijd van 12 tot  $< 60$  jaar, bijv.:
  - patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, aangezien midazolam verdere onderdrukking van de ademhaling kan veroorzaken;
  - patiënten met chronisch nierfalen;
  - patiënten met leverinsufficiëntie;
  - patiënten met een verminderde hartfunctie.

Deze hoogrisicopatiënten hebben lagere doses nodig (zie rubriek 4.2) en dienen via continue monitoring te worden gecontroleerd op vroege tekenen van veranderde vitale functies.

Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van midazolam aan pediatrische patiënten van 12 kg tot 43 kg die chronisch ziek of verzwakt zijn en aan patiënten  $\geq 60$  jaar die chronisch ziek of verzwakt zijn, bijv. patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, chronisch nierfalen, verminderde lever- of hartfunctie, die matige sedatie of premedicatie nodig hebben. Bij deze hoogrisicopatiënten mag Midazolam Fagron alleen gebruikt worden in een setting die volledig is uitgerust voor het bewaken en ondersteunen van de respiratoire en cardiovasculaire functie, en alleen worden toegediend door personen die speciaal getraind zijn in het herkennen en behandelen van verwachte bijwerkingen, waaronder het toepassen van beademing en hartmassage.

Ouderen

Patiënten  $> 60$  jaar dienen zich ervan bewust te zijn dat gebruik van Midazolam Fagron kan resulteren in verlengde sedatie.

Amnesie

Er kan anterograde amnesie optreden bij gebruik van therapeutische doses, met een verhoogd risico wanneer er hogere doses worden gebruikt (in bepaalde situaties is dit effect vaak zeer gewenst, zoals vóór en tijdens chirurgische en diagnostische ingrepen). De duur hiervan houdt rechtstreeks verband met de toegediende dosis. Langdurige amnesie kan problematisch zijn bij poliklinische patiënten, bij wie het de bedoeling is dat ze na de ingreep ontslagen worden.

Criteria voor ontslag na matige sedatie

Patiënten die midazolam toegediend hebben gekregen, mogen pas uit het ziekenhuis of de behandelkamer ontslagen worden zodra de behandelend arts dat adviseert. Het wordt aanbevolen dat de patiënt begeleid wordt bij het naar huis gaan na het ontslag.

Gewijzigde eliminatie van midazolam

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van midazolam bij patiënten met chronisch nierfalen, leverfunctiestoornissen of een verminderde hartfunctie.

---

Bij patiënten die behandeld worden met middelen die CYP3A4 remmen of induceren, kan de eliminatie van midazolam gewijzigd zijn en kan het nodig zijn de midazolamdosis dienovereenkomstig aan te passen (zie rubriek 4.5).

Ook kan de eliminatie van midazolam vertraagd zijn bij patiënten met leverdisfunctie, een laag hartminuutvolume of chronisch nierfalen (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met leverfunctiestoornissen kan midazolam zich ophopen, terwijl bij patiënten met een verminderde hartfunctie sprake kan zijn van een verminderde klaring van midazolam.

#### Risico's van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Midazolam Fagron en opioïden kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa als benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen zoals Midazolam Fagron samen met opioïden te worden voorbehouden voor patiënten bij wie gebruik van andere behandelopties niet mogelijk is. Als ertoe besloten wordt Midazolam Fagron gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste nog effectieve dosis en de kortst mogelijke gebruiksduur van de opioïden te worden gebruikt.

De patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd ter controle op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt het ten strengste aanbevolen de patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) erop te wijzen dat zij alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdig gebruik van midazolam en alcohol of/en CZS-depressiva dient vermeden te worden. Dergelijk gelijktijdig gebruik kan leiden tot versterking van de klinische effecten van midazolam, waaronder mogelijk ernstige sedatie die zou kunnen resulteren in coma of overlijden, of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

#### Gelijktijdig gebruik van andere benzodiazepinen

Verzwakte patiënten zijn gevoeliger voor de effecten op het centraal zenuwstelsel van benzodiazepinen en hebben daarom mogelijk lagere doses nodig.

#### Alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese

Gebruik van midazolam dient, net als gebruik van andere benzodiazepinen, te worden vermeden bij patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese.

#### Hulpstoffen

Dit middel bevat 7,8 mg (voor Midazolam Fagron 2,5 mg), 11,7 mg (voor Midazolam Fagron 3,75 mg) of 15,6 mg (voor Midazolam Fagron 5 mg) propyleenglycol per doseringseenheid.

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

#### Farmacokinetische interacties

Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP3A4, CYP3A5). Remmers en inductoren van CYP3A kunnen de plasmaconcentratie van midazolam respectievelijk verhogen en verlagen en dus de effecten van midazolam versterken of verminderen, waardoor de dosis dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

---

Farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers of -inductoren zijn bij orale toediening van midazolam meer uitgesproken dan bij intraveneuze of intranasale toediening, met name doordat CYP3A4 ook in het bovenste deel van het maag-darmkanaal voorkomt. Bij de orale toedieningsweg wordt namelijk zowel de systemische klaring als de beschikbaarheid veranderd, terwijl bij de parenterale en de intranasale toedieningsweg alleen verandering van de systemische klaring optreedt. Na een enkelvoudige intraveneus of intranasaal toegediende midazolamdosis zal de invloed van CYP3A4-remming op het maximale klinische effect klein zijn, terwijl de duur van het effect verlengd kan zijn. Na langdurigere toediening van midazolam zal echter zowel de omvang als de duur van het effect toenemen in aanwezigheid van CYP3A4-remming.

Er zijn geen beschikbare onderzoeken naar het effect van CYP3A4-modulatie op de farmacokinetiek van midazolam na rectale, intramusculaire of intranasale toediening. Naar verwachting zullen die effecten van CYP3A4-modulatie niet wezenlijk anders zijn dan de effecten die zijn waargenomen met intraveneus toegediende midazolam.

Daarom wordt aangeraden om tijdens het gebruik van midazolam de klinische effecten en vitale functies nauwlettend te controleren, in overweging nemende dat de effecten sterker kunnen zijn en langer kunnen aanhouden na gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer, zelfs als deze slechts eenmaal is toegediend.

Wat inductie van CYP3A4 betreft dient er rekening mee gehouden te worden dat het inducerende proces enige dagen nodig heeft om het maximale effect te bereiken, en ook enige dagen nodig heeft om te verdwijnen. In tegenstelling tot een behandeling van enkele dagen met een inductor, zal kortdurende behandeling naar verwachting resulteren in minder uitgesproken geneesmiddelinteracties met midazolam. Voor sterke inductoren kan echter zelfs na kortdurende behandeling een relevante inductie niet worden uitgesloten.

### **Geneesmiddelen die CYP3A remmen**

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan leiden tot verhogingen van de midazolamconcentratie die vergelijkbaar zijn met de verhogingen die na intraveneuze toediening van midazolam zijn waargenomen, en zou dus de farmacologische werking van intranasaal toegediende midazolam kunnen verlengen.

#### **Azoolantimycotica**

- Ketoconazol resulteerde in een 5-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam, terwijl er een circa 3-voudige toename van de terminale halfwaardetijd optrad. Als parenteraal toe te dienen midazolam gelijktijdig wordt toegediend met de krachtige CYP3A-remmer ketoconazol, dient dat te gebeuren op een intensive care (IC) of in een vergelijkbare setting, zodat men verzekerd is van grondige klinische bewaking en gepaste medische behandeling in geval van ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie. Gespreide toediening en dosisaanpassing dienen overwogen te worden, in het bijzonder bij toediening van meer dan een enkele intraveneuze midazolamdosis. Hetzelfde advies kan ook van toepassing zijn op andere azoolantimycotica (zie verderop), gezien de daarbij gemelde toegenomen sedatieve effecten van intraveneus toegediende midazolam, ook al waren die toenames minder sterk.

- 
- Voriconazol resulteerde in een 3-voudige verhoging van de blootstelling aan intraveneus toegediende midazolam, terwijl er een 3-voudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam optrad.
  - Zowel fluconazol als itraconazol resulteerde in een 2-3-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam, waarbij voor itraconazol een 2,4-voudige en voor fluconazol een 1,5-voudige toename van de terminale halfwaardetijd optrad.
  - Posaconazol resulteerde in een circa 2-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam.

Het dient in acht te worden genomen dat in geval van orale toediening van midazolam de blootstelling drastisch hoger zal zijn dan in de bovenstaande gevallen, met name voor ketoconazol, itraconazol en voriconazol.

#### Macrolide-antibiotica

- Erytromycine resulteerde in een circa 1,6-2-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam, wat gepaard ging met een 1,5-1,8-voudige toename van de terminale halfwaardetijd van midazolam.
- Claritromycine resulteerde in een maximaal 2,5-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van midazolam, en dit ging gepaard met een 1,5-2-voudige toename van de terminale halfwaardetijd.

#### Intraveneuze anesthetica

- Intraveneus toegediende propofol veranderde de aard van intraveneus toegediende midazolam (de AUC en halfwaardetijd ondergingen een 1,6-voudige toename).

#### Proteaseremmers

- Saquinavir en andere HIV-proteaseremmers: gelijktijdige toediening met proteaseremmers kan een grote toename van de midazolamconcentratie veroorzaken. Na gelijktijdige toediening met lopinavir versterkt met ritonavir onderging de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam een 5,4-voudige verhoging, die gepaard ging met een vergelijkbare toename van de terminale halfwaardetijd. Als parenteraal toe te dienen midazolam gelijktijdig wordt toegediend met HIV-proteaseremmers, dient dit te gebeuren in een behandelsetting zoals hierboven beschreven in de paragraaf over azoolantimycotica (ketoconazol) .
- HCV-proteaseremmers: boceprevir en telaprevir verminderen de klaring van midazolam. Dit effect resulteerde in een 3,4-voudige toename van de AUC van midazolam na intraveneuze toediening, en in een 4-voudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd.

#### Calciumkanaalblokkers

- Diltiazem: een enkelvoudige diltiazemdosis toegediend aan patiënten die een bypassoperatie ondergingen, verhoogde de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam met circa 25% en verlengde de halfwaardetijd met 43%.

#### Diverse geneesmiddelen

- Atorvastatine resulteerde in een 1,4-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam ten opzichte van een controlegroep.
- Fentanyl voor intraveneus gebruik is een zwakke remmer van de eliminatie van midazolam:

---

in aanwezigheid van fentanyl vertoonden de AUC en de halfwaardetijd van intraveneus toegediende midazolam een 1,5-voudige toename.

#### **Geneesmiddelen die CYP3A induceren**

- Rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam met circa 60% na gebruik van rifampicine 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen. De terminale halfwaardetijd nam af met circa 50-60%.
- Ticagrelor is een zwakke CYP3A-inductor en heeft slechts een klein effect op intraveneus toegediende midazolam (-12%) en 4-hydroxymidazolam (-23%).

#### **Kruiden en voedsel**

- Sint-janskruid verlaagde de plasmaconcentratie van midazolam met circa 20-40%, en dit ging gepaard met een afname van de terminale halfwaardetijd van circa 15-17%. Het CYP3A4-inducerende effect kan afhankelijk van het specifieke sint-janskruidextract variëren.

#### **Verdringing uit de eiwitbinding**

- Bij gebruik van valproïnezuur kan een verhoogde concentratie van ongebonden midazolam het gevolg zijn van verdringing uit de eiwitbinding door valproïnezuur. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

#### **Farmacodynamische interacties tussen geneesmiddelen**

Gelijktijdige toediening van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS-depressiva, waaronder alcohol, zal waarschijnlijk resulteren in versterkte sedatie en ademhalingsdepressie.

Voorbeelden van deze middelen zijn derivaten van opiaten (gebruikt als analgetica, antitussiva of substitutiebehandeling), antipsychotica, andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidat, sederende antidepressiva, oudere H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Alcoholinname dient ten strengste te worden vermeden in geval van toediening van midazolam (zie rubriek 4.4).

Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatieanesthetica.

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

#### **Zwangerschap**

Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een teratogeen effect. Net als bij andere benzodiazepinen is er foetotoxiciteit waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap. Er is gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap verband houdt met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

---

Het is gemeld dat de toediening van hoge doses midazolam in het laatste trimester van de zwangerschap, tijdens de bevalling of bij de inleiding van anesthesie voor een keizersnede, bijwerkingen bij de moeder of de foetus veroorzaakte (aspiratierisico bij de moeder, een onregelmatige hartslag bij de foetus, hypotonie, slecht zuigen, hypothermie en ademhalingsdepressie bij de pasgeborene).

Bovendien kunnen kinderen van moeders die aan het eind van hun zwangerschap chronisch benzodiazepinen hebben gebruikt, lichamelijke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en bestaat er enig risico dat zij in de postnatale periode ontwenningsverschijnselen gaan vertonen. Daarom kan midazolam tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien duidelijk noodzakelijk, maar wordt midazolam bij voorkeur niet gebruikt bij een keizersnede.

Bij toediening van midazolam voor operaties die kort voor de bevalling plaatsvinden, dient rekening te worden gehouden met het risico voor de pasgeborene.

#### Borstvoeding

Midazolam gaat in kleine hoeveelheden (0,6%) over in de moedermelk. Daarom is het staken van de borstvoeding na een enkele dosis of twee doses midazolam mogelijk niet noodzakelijk.

#### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is geen vermindering van de vruchtbaarheid gebleken (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 oplettendheid en een verminderde spierfunctie kunnen een negatieve invloed hebben op het vermogen om auto te rijden, te fietsen en machines te bedienen. Voorafgaand aan de toediening van midazolam dient de patiënt te worden gewaarschuwd dat hij/zij geen voertuig mag besturen en geen machines mag bedienen totdat hij/zij volledig is hersteld.

Bij matige sedatie: de behandelend arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten hervat kunnen worden. Het wordt aanbevolen dat de patiënt begeleid wordt bij het naar huis gaan na het ontslag.

Bij behandeling van langdurige acute epileptische aanvallen: na de toediening van midazolam dient de patiënt te worden gewaarschuwd dat hij/zij geen voertuig mag besturen en geen machines mag bedienen totdat hij/zij volledig is hersteld.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Van de volgende bijwerkingen is gemeld dat ze zijn opgetreden (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) na injectie van midazolam:  
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )  
Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )  
Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )  
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| niet bekend                                                      | Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Psychische stoornissen</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| niet bekend                                                      | Desoriëntatie, emotionele stoornissen en stemmingsstoornissen, veranderingen in libido, opwindings*, lichamelijke verslaving en ontwenningsyndroom, misbruik.                                                                                                                     |
| zeer zelden                                                      | Agitatie*, vijandigheid*, agressie*, woede*, verwarde toestand, euforische stemming, hallucinaties.                                                                                                                                                                               |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| vaak                                                             | Verminderde alertheid, verminderd bewustzijn, sedatie (verlengd en postoperatief), slaperigheid.                                                                                                                                                                                  |
| zeer zelden                                                      | Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische bewegingen en spiertremor)*, hyperactiviteit*, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, paradoxale reacties, anterograde amnesie**, waarvan de duur rechtstreeks verband houdt met de toegediende dosis. Toevallen door ontwenning |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| niet bekend                                                      | Diplopie, wazig zien, overmatig oogknipperen                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| zeer zelden                                                      | Hartstilstand, bradycardie                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| zeer zelden                                                      | Hypotensie, vasodilatatie                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| vaak                                                             | Niezen, hoest, jeukende neus, neusverstopping, nasale droogheid, rhinorroe, geeuwen, onderdrukte ademhaling                                                                                                                                                                       |
| zeer zelden                                                      | Apneu, ademstilstand, dyspneu, laryngospasme, hik                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| vaak                                                             | Misselijkheid, braken                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                              |                               |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| zeer zelden                                                  | Constipatie, droge mond       |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                        |                               |
| soms                                                         | Urticariële uitslag, pruritus |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> |                               |
| zeer zelden                                                  | Vermoeidheid                  |
| <b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>     |                               |
| niet bekend                                                  | Vallen, breuken***            |
| <b>Sociale omstandigheden</b>                                |                               |
| zeer zelden                                                  | Geweldpleging*                |
|                                                              |                               |
|                                                              |                               |

\* Dergelijke paradoxale geneesmiddelenreacties zijn vooral gemeld bij kinderen en ouderen na intraveneuze toediening van midazolam, en kunnen relevant zijn voor intranasale toediening.

\*\* Anterograde amnesie kan nog aanwezig zijn aan het einde van de ingreep, en in enkele gevallen is langdurige amnesie gemeld na het gebruik van midazolam.

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

Er zijn ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen opgetreden na de toediening van midazolam. De kans op levensbedreigende incidenten is groter bij volwassenen ouder dan 60 jaar en bij personen met reeds bestaande respiratoire insufficiëntie of een reeds bestaande verminderde hartfunctie, in het bijzonder wanneer er een hoge dosis 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering van midazolam kan levensbedreigend zijn als bij de patiënt sprake is van reeds bestaande respiratoire of cardiale insufficiëntie, of wanneer er gelijktijdig andere CZS-depressiva (waaronder alcohol) worden gebruikt.

Net als andere benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Overdosering van midazolam is zelden levensbedreigend wanneer alleen dit middel wordt ingenomen, maar kan leiden tot areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire

depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Coma, indien dit optreedt, houdt meestal enkele uren aan, maar kan langduriger en cyclisch zijn, in het bijzonder bij oudere patiënten. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een luchtwegaandoening. Benzodiazepinen versterken de effecten van andere CZS-depressiva, waaronder alcohol.

### Behandeling

Houd de vitale functies van de patiënt in de gaten en stel ondersteunende maatregelen in op geleide van de klinische toestand van de patiënt. Patiënten kunnen met name symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of voor effecten op het centraal zenuwstelsel nodig hebben.

In geval van orale inname dient verdere absorptie voorkomen te worden door toepassing van een geschikte methode, bijv. behandeling met actieve kool binnen 1-2 uur. Indien gebruikgemaakt wordt van actieve kool, is voor slaperige patiënten bescherming van de luchtwegen vereist. In geval van gemengde opname kan maaglediging overwogen worden, echter niet als een routinemaatregel.

Indien de depressie van het centraal zenuwstelsel ernstig is, overweeg dan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist. Flumazenil mag alleen worden toegediend onder omstandigheden waarbij nauwlettende bewaking kan plaatsvinden. Flumazenil heeft een korte halfwaardetijd (circa een uur), waardoor patiënten die flumazenil gekregen hebben, in de gaten gehouden moeten worden nadat de effecten van flumazenil zijn uitgewerkt. Flumazenil dient met extreme voorzichtigheid te worden toegepast in aanwezigheid van geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva). Raadpleeg 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 (benzodiazepinederivaten), ATC-code: N05CD08.

#### Werkingsmechanisme

Midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinegroep. De vrije base is een lipofiele stof met een lage wateroplosbaarheid. Dankzij de basische stikstof op positie 2 van de imidazobenzodiazepinering kan het werkzame bestanddeel van midazolam met zuren wateroplosbare zouten vormen. Hierdoor ontstaat er een stabiele oplossing voor toediening in de neus.

#### Farmacodynamische effecten

De farmacologische werking van midazolam wordt gekenmerkt door een korte duur, vanwege snelle metabolisering. Midazolam heeft een uitgesproken sterk sedatief en slaapinducerend effect. Ook heeft midazolam een anxiolytisch, een anticonvulsief en een spierverslappend effect.

---

Na toediening van midazolam treedt kortdurende anterograde amnesie op (de patiënt kan zich niet herinneren wat er tijdens de maximale werking van het middel is gebeurd).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Uit de gegevens uit gepubliceerde rapporten van onderzoeken met pediatrische en volwassen patiënten blijkt dat intranasaal toegediende midazolam voorafgaand aan een operatieve ingreep waarvoor anesthesie nodig is en bij andere medische ingrepen waarvoor sedatie zonder anesthesie nodig is, werkt als een sedativum en een anxiolyticum. Bij een onderzoek met gezonde volwassenen vertoonde intranasaal toegediende midazolam een snel optredend effect. Gemiddeld trad sedatie op 7 minuten na toediening van een dosis van 2,5 mg, en 4 minuten na toediening van een dosis van 5 mg. Maximale sedatie werd doorgaans circa 15-40 minuten na intranasale toediening van midazolam bereikt. De sedatieve effecten deden zich voor bij plasmaconcentraties van midazolam die uiteenliepen van gemiddeld 20 tot 80 ng/ml.

Uit de gegevens uit gepubliceerde rapporten van onderzoeken met pediatrische en volwassen patiënten blijkt dat intranasaal toegediende midazolam werkzaam is bij de behandeling van langdurige, acute, convulsieve epileptische aanvallen bij kinderen (>2 jaar), adolescenten en volwassenen. Bij een onderzoek met gezonde volwassenen werd na de toediening van Midazolam Fagron een snelle stijging van de midazolamconcentratie gezien. Na toediening van Midazolam Fagron steeg de midazolamconcentratie binnen 5 minuten tot een klinisch relevante concentratie, en werd met de dosis van 2,5 mg een maximumconcentratie van 31 ng/ml bereikt bij minuut 11 en met de dosis van 5 mg een maximumconcentratie van 66 ng/ml bereikt bij minuut 14.

De veiligheid en werkzaamheid van Midazolam Fagron zijn beoordeeld bij volwassenen, en zijn bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar beoordeeld op basis van in-silicosimulaties en bibliografische gegevens over de veiligheid van midazolam. De veiligheid en werkzaamheid van intranasaal toe te dienen midazolam bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet beoordeeld. Daarom wordt intranasaal toe te dienen midazolam niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Hieronder is een overzicht opgenomen van gesimuleerde farmacokinetische parameters voor de aanbevolen dosering die gebaseerd zijn op populatiefarmacokinetisch onderzoek:

#### Absorptie na intranasale toediening

Midazolam wordt na intranasale toediening van Midazolam Fagron snel geabsorbeerd. Bij volwassenen wordt de maximale plasmaconcentratie van midazolam bereikt binnen 11 minuten na toediening van 2,5 mg Midazolam Fagron en binnen 14 minuten na toediening van 5 mg Midazolam Fagron. De absolute biologische beschikbaarheid van Midazolam Fagron bij volwassenen bedraagt circa 75%.

#### Distributie

Midazolam is zeer lipofiel en wordt uitgebreid gedistribueerd. Het verdelingsvolume bij steady-state bedraagt 0,7-1,2 l/kg. Midazolam wordt voor circa 96-98% gebonden aan

---

plasma-eiwit. De plasma-eiwitbinding betreft grotendeels binding aan albumine. Midazolam dringt traag en in zeer geringe mate door in het hersenvocht. Bij de mens is aangetoond dat midazolam langzaam de placenta kan passeren en in de foetale circulatie terecht kan komen. Midazolam wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk aangetroffen.

#### Biotransformatie

Midazolam wordt bijna volledig door middel van biotransformatie geëlimineerd. Het deel van de dosis dat door de lever onttrokken wordt, bedraagt naar schatting 30-60%. Midazolam wordt gehydroxyleerd door het cytochroom P4503A4-iso-enzym en de voornaamste metaboliet in de urine en het plasma is alfa-hydroxymidazolam. Bij gezonde volwassenen bedraagt de plasmaconcentratie van alfa-hydroxymidazolam na toediening van Midazolam Fagron 17% van die van de moederstof. Alfa-hydroxymidazolam is farmacologisch actief, maar draagt slechts minimaal (voor circa 10%) bij aan de effecten van intraveneus toegediende midazolam.

#### Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers ligt de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam na intraveneuze toediening tussen 1,5 en 2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd na intranasale toediening is 3-6 uur. De plasmaklaring ligt tussen 300 en 500 ml/min. Midazolam wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren (60-80% van de geïnjecteerde dosis) en teruggevonden als geglucuroconjugeerde alfa-hydroxymidazolam. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel teruggevonden in de urine.

#### Blootstelling na een tweede dosis

Aangezien midazolam een lineaire farmacokinetiek vertoont binnen het aangegeven doseringsbereik, zal een tweede midazolamdosis toegediend in het tweede neusgat samen met een eerste dosis in het eerste neusgat de AUC van midazolam met 100% verhogen. Afgaande op farmacokinetische simulaties in silico zal de toediening van een tweede dosis 10 minuten na de eerste dosis resulteren in een circa 1,7- tot 1,9-voudige verhoging van de C<sub>max</sub>.

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### Ouderen

Bij volwassenen ouder dan 60 jaar kan de eliminatiehalfwaardetijd tot viermaal langer zijn.

##### Kinderen

De eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze en rectale toediening is bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 10 jaar korter (1-1,5 uur) dan bij volwassenen. Het verschil is te verklaren door de verhoogde metabole klaring bij kinderen in deze leeftijdscategorie.

##### Zwaarlijvige patiënten

De gemiddelde halfwaardetijd is bij zwaarlijvige patiënten langer dan bij niet-zwaarlijvige patiënten (5,9 versus 2,3 uur). Dit is het gevolg van een toename van het distributievolume met circa 50%, gecorrigeerd voor het totale lichaamsgewicht. De klaring verschilt niet significant tussen zwaarlijvige en niet-zwaarlijvige patiënten.

Bij zwaarlijvige patiënten leidt een intranasaal toegediende midazolamdosis van 2,5 mg, 3,75 mg of 5 mg tot een tragere afname van de midazolamconcentratie bij subklinische niveaus. Het is niet te verwachten dat deze verlengde afname bij subklinische niveaus ertoe

---

leidt dat het farmacologische effect bij zwaarlijvige patiënten langer aanhoudt dan bij niet-zwaarlijvige patiënten.

**Patiënten met leverinsufficiëntie**

Bij patiënten met cirrose kan de eliminatiehalfwaardetijd langer en de klaring minder zijn dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4).

**Patiënten met nierinsufficiëntie**

De farmacokinetiek van ongebonden midazolam is niet anders bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De farmacologisch licht actieve voornaamste metaboliet van midazolam (1'-hydroxymidazolamglucuronide), die via de nieren wordt uitgescheiden, hoopt zich op bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Deze ophoping kan de sedatie verlengen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van midazolam.

**Zieke patiënten in kritieke toestand**

Bij zieke patiënten in kritieke toestand is de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam tot 6 keer langer.

**Patiënten met cardiale insufficiëntie**

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

Blootstelling na een tweede dosis in het kader van matige sedatie, premedicatie of behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen

Aangezien midazolam een lineaire farmacokinetiek vertoont binnen het aangegeven doseringsbereik, zal de toediening van een tweede dosis de totale AUC met 100% verhogen. De toediening van een tweede dosis, 10 minuten na de eerste dosis, zal resulteren in een significante 1,7- tot 1,9-voudige verhoging van de gemiddelde C<sub>max</sub>. Afgaande op simulaties in silico zal toediening van een tweede dosis 30 of 60 minuten na de eerste dosis resulteren in een respectievelijk 1,3- tot 1,6-voudige of 1,2- tot 1,5-voudige verhoging van de C<sub>max</sub> (zie rubriek 4.2).

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

Bij een vruchtbaarheidsonderzoek met ratten werden bij dieren waaraan tot tienmaal de klinische dosis was toegediend, geen bijwerkingen ten aanzien van de vruchtbaarheid waargenomen.

Tijdens lokale-verdraagbaarheidsonderzoeken met dieren werd Midazolam Fagron goed verdragen na intranasale toediening.

Er zijn geen andere voor de voorschrijver van belang zijnde gegevens uit preklinisch onderzoek die iets toevoegen aan hetgeen dat al vermeld is in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

---

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Water  
Propyleenglycol  
Ethanol

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking voor eenmalig gebruik bestaande uit een flacon van helder glas met een rubberen stop, geïntegreerd in een verstuiver van polypropyleen, verpakt in een blisterverpakking. Verpakkingsgrootte: 4 verpakkingen voor eenmalig gebruik van 2,5 mg, of 4 verpakkingen voor eenmalig gebruik van 3,75 mg, of 4 verpakkingen voor eenmalig gebruik van 5 mg.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat slechts één dosis. De verpakking voor eenmalig gebruik mag niet getest worden voorafgaand aan het gebruik. Patiënten met epilepsie dienen altijd ten minste 2 verpakkingen voor eenmalig gebruik beschikbaar te hebben voor gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd

### Wijze van toediening

1. Haal de verpakking voor eenmalig gebruik uit de blisterverpakking
2. Houd de verpakking voor eenmalig gebruik vast door uw duim op het pompje van de neusspray en uw wijs- en middelvinger aan weerszijden van het neusstuk te plaatsen
3. Steek het neusstuk in een neusgat totdat uw vingers aan de vingergreep de neus aanraken. Bij jonge kinderen past het neusstuk mogelijk niet in het neusgat. Plaats in dat geval het uiteinde van het neusstuk tegen het neusgat aan – door de ronde bovenkant zal het neusstuk altijd iets het neusgat in gaan – en zorg dat het neusstuk het neusgat afdicht voordat u het middel toedient
4. Druk het pompje stevig in met uw duim
5. Verwijder het neusstuk uit de neus
6. Bij behandeling van epileptische aanvallen dient u de patiënt indien mogelijk in stabiele zijligging te leggen, op zijn/haar zij met de mond open en het hoofd naar achteren gekanteld

- 
7. Zo nodig kan er ten minste 10 minuten na de initiële dosis intranasaal één vervolgdosis worden toegediend (bijv. als de aanval na de eerste dosis niet gestopt is), in het neusgat dat niet bij de eerste dosis is gebruikt; dit mag alleen nadat er medisch advies is ingewonnen. Zie af van een vervolgdosis indien de patiënt moeite heeft met ademen of indien sprake is van overmatige sedatie die voor de betreffende patiënt ongebruikelijk is bij een aanval. In zulke situaties dient onmiddellijk medische hulp te worden ingeroepen.

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

Fagron Nederland B.V.  
Venkelbaan 101  
2908 KE Capelle a/d IJssel  
Nederland

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

RVG 131604  
RVG 131605  
RVG 131606

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

Datum van eerste verlening van de vergunning 22 januari 2024

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 12 december 2024.