

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Aguettant 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Midazolam Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Midazolam Aguettant 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 1 mg midazolam.

Elke ampul van 5 ml bevat 5 mg midazolam.

Midazolam Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 5 mg midazolam.

Elke ampul van 1 ml bevat 5 mg midazolam.

Elke ampul van 2 ml bevat 10 mg midazolam.

Elke ampul van 3 ml bevat 15 mg midazolam.

Elke ampul van 10 ml bevat 50 mg midazolam.

Hulpstof met bekend effect:

Midazolam Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Elke ml bevat 2,83 mg natrium, wat overeenkomt met 0,12 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie)

Heldere en kleurloze oplossing

pH: 3,0 - 3,6

Osmolaliteit: 270-300 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam Aguettant is een kortwerkend, slaapinducerend geneesmiddel dat is geïndiceerd:

Bij volwassenen

- BEWUSTE SEDATIE vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- ANESTHESIE
 - Premedicatie vóór inductie van anesthesie
 - Inductie van anesthesie
 - Als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (ic)

Bij kinderen

- BEWUSTE SEDATIE vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- ANESTHESIE
 - Premedicatie vóór inductie van anesthesie

- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (ic)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Standaarddosering

Midazolam is een krachtig sedatief middel waarbij titratie en langzame toediening vereist zijn. Titratie wordt ten sterkste aanbevolen om op veilige wijze het gewenste sedatieniveau te bereiken naargelang de klinische behoefte, de fysieke toestand, de leeftijd en gelijktijdige medicatie. Bij volwassenen boven de 60 jaar, bij verzwakte of chronisch zieke patiënten en bij pediatrische patiënten dient de dosering voorzichtig te worden bepaald waarbij de bij elke patiënt behorende risicofactoren in aanmerking dienen te worden genomen. Standaarddoseringen worden in de tabel hieronder aangegeven. Aanvullende bijzonderheden staan in de tekst onder de tabel.

Indicatie	Volwassenen < 60 jaar	Volwassenen ≥ 60 jaar /verzwakte of chronisch zieke patiënten	Kinderen
Bewuste sedatie	I.V. Startdosis: 2 - 2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5 - 7,5 mg	I.V. Startdosis: 0,5 – 1 mg Titratiedoses: 0,5 – 1 mg Totale dosis: < 3,5 mg	I.V. (6 maanden – 5 jaar) Startdosis: 0,05 – 0,1 mg/kg Totale dosis: <6 mg I.V. (6 – 12 jaar) Startdosis: 0,025 - 0,05 mg/kg Totale dosis: < 10 mg Rectaal (> 6 maanden): 0,3 - 0,5 mg/kg I.M. (1 – 15 jaar) 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicatie voor anesthesie	I.V. 1 – 2 mg herhaald I.M. 0,07 - 0,1 mg/kg	I.V. Startdosis: 0,5 mg Langzame optitratie naar behoefte I.M. 0,025 - 0,05 mg/kg	Rectaal: > 6 maanden 0,3 – 0,5 mg/kg I.M. (1 – 11 jaar)) 0,08 – 0,2 mg/kg I.M. (12 – 18 jaar) 0,07 - 0,1 mg/kg
Inductie van anesthesie	I.V. 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg zonder premedicatie)	I.V. 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 zonder premedicatie)	
Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie	I.V. intermitterende doses van 0,03 - 0,1 mg/kg of continue infusie van 0,03 – 0,1 mg/kg/u	I.V. lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen < 60 jaar	
Sedatie op de ic	I.V. Oplaaddosis: 0,03 - 0,3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1 - 2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03 - 0,2 mg/kg/u		I.V. (pasgeborenen ≤32 weken zwangerschapsduur):

		0,03 mg/kg/u I.V. (pasegeborenen >32 weken zwangerschapsduur en kinderen tot 6 maanden): 0,06 mg/kg/u I.V. (> 6 maanden tot 11 jaar): Oplaaddosis: 0,05 - 0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,06 – 0,12 mg/kg/u I.V. (≥ 12 jaar): Oplaaddosis: 0,05 – 0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,03 - 0,12 mg/kg/u
--	--	---

• **DOSERING BIJ BEWUSTE SEDATIE**

Om bewuste sedatie voorafgaand aan een diagnostische of chirurgische ingreep te bereiken, wordt midazolam intraveneus toegediend. De dosis moet individueel worden aangepast en moet getitreerd worden en mag niet door een snelle of enkelvoudige bolusinjectie worden toegediend.

Het begin van de sedatie kan per individu verschillen afhankelijk van de fysieke toestand van de patiënt en de specifieke omstandigheden van de dosering (bv. de snelheid van toediening en de toegediende hoeveelheid). Indien nodig kunnen naargelang de individuele behoefte van de patiënt aanvullende doses worden toegediend. Ongeveer 2 minuten na de injectie begint het middel te werken. Het maximale effect wordt binnen 5 tot 10 minuten bereikt.

Volwassenen

De I.V. injectie van midazolam dient langzaam te geschieden met een snelheid van ongeveer 1 mg in 30 seconden.

Bij volwassenen onder de 60 jaar bedraagt de startdosis 2 tot 2,5 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 1 mg worden gegeven. De gemiddelde totale dosis blijkt te variëren van 3,5 tot 7,5 mg. Een totale dosis hoger dan 5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Bij volwassenen boven de 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, moet de startdosis verlaagd worden naar 0,5 tot 1 mg en 5-10 minuten voor aanvang van de ingreep worden toegediend. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1 mg worden gegeven. Omdat het piekeffect bij deze patiënten mogelijk minder snel wordt bereikt, moet eventuele extra midazolam zeer langzaam en voorzichtig worden getitreerd. Een totale dosis hoger dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Pediatrische populatie

I.V. toediening: midazolam dient langzaam te worden getitreerd tot het gewenste klinisch effect is bereikt. De startdosis moet over 2 tot 3 minuten worden toegediend. Daarna moet 2 tot 5 minuten worden gewacht om het sedatieve effect ten volle te kunnen beoordelen alvorens te beginnen met de ingreep of een dosis te herhalen. Als verdere sedatie noodzakelijk is, ga dan door met titreren met kleine stapsgewijze verhogingen tot het passende sedatieniveau is bereikt. Jonge kinderen jonger dan 5 jaar kunnen aanzienlijk hogere doses (mg/kg) nodig hebben dan oudere kinderen en adolescenten (zie rubriek 5.1).

- **Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden:** pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Om die reden wordt het gebruik bij bewuste sedatie bij kinderen jonger dan 6 maanden niet aanbevolen (zie rubriek 4.4.).
- **Pediatrische patiënten van 6 maanden tot 5 jaar:** startdosis 0,05 tot 0,1 mg/kg. Een totale dosis tot 0,6 mg/kg kan nodig zijn om het gewenste eindpunt te bereiken, maar de totale dosis mag

niet hoger zijn dan 6 mg. Langdurige sedatie en risico op hypoventilatie kunnen gepaard gaan met de hogere doses.

- Pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar: startdosis 0,025 tot 0,05 mg/kg. Een totale dosis van maximaal 0,4 mg/kg tot een maximum van 10 mg kan noodzakelijk zijn. Langdurige sedatie en risico op hypoventilatie kunnen gepaard gaan met de hogere doses.
- Pediatrische patiënten van 12 tot 18 jaar: dosering als bij volwassenen.

Rectale toediening: Rectale toediening van de ampuloplossing gebeurt met behulp van een plastic applicator die aan het uiteinde van de spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water worden toegevoegd tot een totaal volume van 10 ml. De totale dosis moet in één keer worden toegediend en herhaalde rectale toediening moet worden vermeden.

- Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden: het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt niet aanbevolen, omdat de beschikbare gegevens bij deze populatie beperkt zijn (zie rubriek 4.4).
- Pediatrische patiënten vanaf 6 maanden: de totale dosis midazolam varieert gewoonlijk van 0,3 tot 0,5 mg/kg.

I.M. toediening: Deze wijze van toediening dient slechts in uitzonderlijke gevallen te worden gebruikt. Rectale toediening verdient de voorkeur omdat I.M. injectie pijnlijk is.

- Pediatrische patiënten van 1 jaar tot 15 jaar: de gebruikte doses variëren tussen 0,05 en 0,15 mg/kg. Een totale dosis hoger dan 10,0 mg is gewoonlijk niet nodig.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg worden midazolamplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten worden verdund tot 1 mg/ml. Zie rubriek 6.6 voor instructies voor verdunning van het geneesmiddel vóór toediening.

- DOSERING BIJ ANESTHESIE
 - Premedicatie

Premedicatie met midazolam, kort voor een ingreep toegediend, veroorzaakt sedatie (inductie van slaap of slaperigheid en vermindering van ongerustheid) en preoperatief geheugenverlies. Midazolam kan ook worden toegediend in combinatie met anticholinergica. Voor deze indicatie dient midazolam I.V. of I.M. diep in een grote spiermassa te worden toegediend 20 tot 60 minuten vóór de inductie van de anesthesie of bij voorkeur langs rectale weg bij kinderen (zie hieronder). Na toediening van premedicatie is nauwlettende en voortdurende observatie van de patiënt verplicht omdat de gevoeligheid per individu verschilt en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

Volwassenen

Voor preoperatieve sedatie en om het herinneringsvermogen voor peroperatieve gebeurtenissen te verminderen, bedraagt de aanbevolen dosis voor volwassenen met ASA fysieke status I & II en onder de 60 jaar 1-2 mg I.V., herhaald indien nodig, of 0,07 tot 0,1 mg/kg I.M. toegediend. Wanneer midazolam wordt toegediend aan volwassenen boven de 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, moet de dosis worden verlaagd en individueel aangepast. De aanbevolen I.V. startdosis is 0,5 mg en moet indien nodig langzaam worden opgetitreerd. Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, I.M. toegediend, wordt aanbevolen. In geval van gelijktijdige toediening van narcotica dient de dosis midazolam te worden verminderd. De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg.

Pediatrische populatie

Rectale toediening: Rectale toediening van de ampuloplossing gebeurt met behulp van een plastic applicator die aan het uiteinde van de spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water worden toegevoegd tot een totaal volume van 10 ml.

- Pasgeborenen en kinderen tot 6 maanden: het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt niet aanbevolen omdat de beschikbare gegevens beperkt zijn (zie rubriek 4.4).
- Pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden: de totale dosis midazolam, die gewoonlijk varieert van 0,3 tot 0,5 mg/kg, moet 15 tot 30 minuten voor de inductie van anesthesie worden toegediend.

I.M. toediening: omdat I.M. toediening pijnlijk is, dient deze wijze van toediening slechts in uitzonderlijke gevallen te worden gebruikt.

Rectale toediening verdient de voorkeur. Bij kinderen tussen 1 en 15 jaar zijn in verhouding tot het lichaamsgewicht hogere doses nodig dan bij volwassenen.

- Pasgeborenen en kinderen tot 6 maanden: het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt niet aanbevolen omdat de beschikbare gegevens beperkt zijn (zie rubriek 4.4).
- Pediatriche patiënten van 1 jaar tot 11 jaar: een dosis variërend van 0,08 tot 0,2 mg/kg midazolam, I.M. toegediend, is effectief en veilig gebleken.
- Pediatriche patiënten van 12 tot 18 jaar: een dosisbereik van 0,07 tot 0,1 mg/kg midazolam, I.M. toegediend, is effectief en veilig gebleken.

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

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

○ Inductie

Volwassenen

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor inductie van de anesthesie voordat andere anesthetica zijn toegediend, is de individuele respons wisselend. De dosis moet worden getitreerd tot het gewenste effect naargelang de leeftijd en de klinische toestand van de patiënt. Wanneer midazolam voorafgaand aan of in combinatie met andere I.V. of inhalatiemiddelen voor inductie van de anesthesie wordt gebruikt, dient de startdosis van elk middel beduidend verlaagd te worden, soms zelfs tot 25% van de gebruikelijke startdosis van de individuele middelen.

Het gewenste anesthesieniveau wordt door stapsgewijze titratie bereikt. De I.V. inductiedosis midazolam dient langzaam met stapsgewijze verhogingen te worden gegeven. Elke stap van niet meer dan 5 mg moet geïnjecteerd worden over 20 tot 30 seconden met 2 minuten tussen de opeenvolgende stappen.

- Bij volwassenen na premedicatie onder de 60 jaar zal een I.V. dosis van 0,15 tot 0,2 mg/kg gewoonlijk voldoende zijn.
- Bij volwassenen zonder premedicatie onder de 60 jaar kan de dosis hoger zijn (0,3 tot 0,35 mg/kg I.V.). Indien nodig kunnen stapsgewijze verhogingen van ongeveer 25% van de startdosis bij de betreffende patiënt worden gebruikt om de inductie te voltooien. In plaats daarvan kan de inductie ook worden voltooid met inhalatieanesthetica. In resistente gevallen kan een totale dosis tot 0,6 mg/kg voor de inductie gebruikt worden, maar zulke hogere doses kunnen het bijkomen uit narcose vertragen.
- Bij volwassenen na premedicatie boven de 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten dient de dosis beduidend verlaagd te worden, bijv. naar 0,05 – 0,15 mg/kg I.V. toegediend over 20 tot 30 seconden en moet 2 minuten op het effect worden gewacht.
- Volwassenen zonder premedicatie boven de 60 jaar hebben gewoonlijk meer midazolam nodig voor de inductie; een startdosis van 0,15 tot 0,3 mg/kg wordt aanbevolen. Bij patiënten zonder premedicatie met een ernstige systemische aandoening of met een anderszins verzwakte conditie is gewoonlijk minder midazolam vereist voor de inductie. Een startdosis van 0,15 tot 0,25 mg/kg zal gewoonlijk voldoende zijn.

○ Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie

Volwassenen

Midazolam kan als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie worden gebruikt door ofwel verdere intermitterend kleine doses I.V. toe te dienen (variërend van 0,03 tot 0,1 mg/kg), ofwel continue infusie van I.V. midazolam (variërend van 0,03 tot 0,1 mg/kg/u), doorgaans in combinatie met analgetica. De dosis en de dosisintervallen variëren naargelang de individuele reactie van de patiënt.

Bij volwassenen boven de 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten zijn lagere onderhoudsdoses vereist.

- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (ic)

Het gewenste sedatieniveau wordt bereikt door midazolam trapsgewijs te titreren gevolgd door ofwel continue infusie, ofwel een intermitterende bolus, naargelang de klinische behoefte, fysieke toestand, leeftijd en gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5).

Volwassenen

I.V. oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg dient langzaam stapsgewijs te worden gegeven. Elke stap van 1 tot 2,5 mg moet geïnjecteerd worden over 20 tot 30 seconden met 2 minuten tussen de opeenvolgende stappen. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie dient de oplaaddosis te worden verlaagd of achterwege gelaten te worden.

Wanneer midazolam samen met krachtige analgetica wordt gegeven, dienen deze laatste eerst te worden toegediend zodat het sedatieve effect van midazolam op veilige wijze kan worden getitreerd bovenop de sedatie veroorzaakt door het analgeticum.

I.V. onderhoudsdosis: de doses kunnen variëren van 0,03 tot 0,2 mg/kg/u. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie dient de onderhoudsdosis te worden verlaagd. Het sedatieniveau dient regelmatig beoordeeld te worden. In geval van langdurige sedatie kan zich gewenning ontwikkelen met als gevolg dat de dosis mogelijk moet worden verhoogd.

Pediatische populatie

Pasgeborenen en kinderen tot 6 maanden oud

Midazolam moet worden toegediend als een continue I.V. infusie, beginnend bij 0,03 mg/kg/uur (0,5 µg/kg/min) bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≤ 32 weken, of 0,06 mg/kg/uur (1 mcg/kg/min) bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur > 32 weken en kinderen tot 6 maanden.

Intraveneuze oplaaddoses worden niet aanbevolen bij prematuren, pasgeborenen en kinderen tot 6 maanden; in plaats daarvan kan de infusie de eerste uren sneller worden toegediend om therapeutische plasmaspiegels tot stand te brengen. De infusiesnelheid moet zorgvuldig en regelmatig opnieuw worden beoordeeld, vooral na de eerste 24 uur om de laagst mogelijke effectieve dosis toe te dienen en de kans op accumulatie van het geneesmiddel te verminderen.

Zorgvuldige bewaking van de ademhalingsfrequentie en zuurstofsaturatie is vereist (zie rubriek 4.4).

Kinderen vanaf 6 maanden

Bij geïntubeerde en beademde pediatische patiënten dient een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2 mg/kg langzaam I.V. te worden toegediend over tenminste 2 tot 3 minuten om het gewenste klinische effect te verkrijgen. Midazolam mag niet snel intraveneus worden toegediend. De oplaaddosis wordt gevolgd door een continue I.V. infusie bij 0,06 tot 0,12 mg/kg/u (1 tot 2 mcg/kg/min). Indien vereist kan de toedieningssnelheid verhoogd of verlaagd worden (in het algemeen met 25% van de snelheid van de initiële infusie of de vervolginfusie) of aanvullende I.V. doses midazolam kunnen worden toegediend om het effect te verhogen of het gewenste effect te handhaven.

Wanneer een infusie met midazolam wordt gestart bij hemodynamisch gecompromitteerde patiënten, moet de gebruikelijke oplaaddosis met kleine stapjes getitreerd worden en de patiënt moet gecontroleerd worden op hemodynamische instabiliteit, bv. hypotensie. Deze patiënten zijn ook gevoelig voor de onderdrukkende effecten van midazolam op de ademhaling en een zorgvuldige controle van de ademhalingsfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist (zie rubriek 4.4).

Bij prematuren, pasgeborenen en kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten worden verdund tot 1 mg/ml. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Gebruik bij speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) kan midazolam gepaard gaan met een diepere en verlengde sedatie, mogelijk met klinisch relevante respiratoire en cardiovasculaire depressie.

Daarom dient midazolam bij deze patiëntenpopulatie voorzichtig te worden gedoseerd en getitreerd voor het gewenste effect (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie vermindert de klaring van I.V. midazolam, gevolgd door een verhoging van de terminale halfwaardetijd. Daardoor kan het klinische effect bij patiënten met leverinsufficiëntie sterker en langduriger zijn. De benodigde dosis midazolam moet mogelijk verlaagd worden en er dient voor geschikte monitoring van de vitale symptomen te worden gezorgd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Zie hierboven en rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

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

Bewuste sedatie bij patiënten met ernstige ademhalingsinsufficiëntie of acute ademhalingsdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Midazolam mag uitsluitend toegediend worden door ervaren artsen in een omgeving die volledig uitgerust is voor het monitoren en voor de ondersteuning van de respiratoire en cardiovasculaire functie en door personen die speciaal opgeleid zijn in het herkennen en het onder controle houden van verwachte bijwerkingen waaronder respiratoire en cardiale reanimatie.

Er zijn gevallen van ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen gemeld. Deze bestonden onder meer uit ademhalingsdepressie, apneu, ademstilstand en/of hartstilstand. De kans op dergelijke levensbedreigende incidenten is groter als de injectie te snel wordt gegeven of als een hoge dosering wordt toegediend (zie rubriek 4.8).

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen

Extra voorzichtigheid is vereist voor de indicatie van bewuste sedatie bij patiënten met een verzwakte respiratoire functie.

Na toediening van midazolam voor premedicatie is adequate observatie van de patiënt verplicht omdat de gevoeligheid per individu verschilt en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

Hoogrisicopatiënten

Speciale voorzorgen dienen betracht te worden wanneer midazolam wordt toegediend aan patiënten met een hoog risico:

- volwassenen ouder dan 60 jaar
- chronisch zieke of verzwakte patiënten, bv.
 - o patiënten met een chronische ademhalingsinsufficiëntie
 - o patiënten met chronische nierinsufficiëntie
 - o patiënten met leverinsufficiëntie (benzodiazepinen kunnen neerslaan of encefalopathie verergeren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie)
 - o patiënten met een verminderde hartfunctie
- pediatriese patiënten, vooral die met cardiovasculaire instabiliteit

Deze patiënten met een hoog risico vereisen een lagere dosering (zie rubriek 4.2) en moeten continu gecontroleerd worden op vroege tekenen van veranderingen van vitale functies.

Myasthenia gravis

Bijzondere zorgvuldigheid is vereist wanneer midazolam wordt toegediend aan patiënten met myasthenia gravis, zoals het geval is bij elk middel met CZS-onderdrukkende en/of spierverslappende eigenschappen.

Tolerantie

Bij gebruik van midazolam voor langdurige sedatie op de ic is enig effectiviteitsverlies gemeld.

Afhankelijkheid

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor langdurige sedatie op de ic, moet men in gedachten houden dat fysieke afhankelijkheid van midazolam kan ontstaan. Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; tevens is het groter bij patiënten met een medisch verleden van alcohol- en/of drugsmisbruik (zie rubriek 4.8).

Ontwenningverschijnselen

Tijdens een langdurige behandeling met midazolam op de ic kan zich een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen. Het plotseling stoppen met de behandeling zal daarom gepaard gaan met ontwenningverschijnselen. De volgende symptomen kunnen zich voordoen: hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, stemmingsveranderingen, hallucinaties en convulsies. In ernstige gevallen kunnen ook de volgende symptomen optreden: depersonalisatie, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact. Omdat het risico van ontwenningverschijnselen groter is na plotseling stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen om de doses geleidelijk te verminderen.

Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen bij therapeutische doses (dikwijls is dit verschijnsel zeer gewenst in situaties zoals vóór en tijdens een chirurgische of diagnostische ingreep). De duur ervan is direct gerelateerd aan de toegediende dosis, met een toenemend risico bij hogere doseringen. Langdurige amnesie kan problemen veroorzaken bij ambulante patiënten die na een ingreep worden ontslagen. Na parenterale behandeling met midazolam dienen patiënten alleen uit ziekenhuis of behandelkamer ontslagen te worden onder begeleiding.

Paradoxe reacties

Paradoxe reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid, wanen, boosheid, agressie, angst, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere afwijkende gedragseffecten, paroxismale opwindning en geweldpleging zijn gemeld bij midazolam. Deze reacties kunnen voorkomen bij hoge doses en/of als de injectie snel wordt gegeven. Dit soort reacties is het meest gemeld bij kinderen en bejaarden. Indien deze reacties optreden, dient te worden overwogen om te stoppen met dit geneesmiddel.

Gewijzigde eliminatie van midazolam

De eliminatie van midazolam kan veranderen bij patiënten die middelen krijgen die CYP3A4 remmen of induceren en het kan nodig zijn de dosering van midazolam aan te passen (zie rubriek 4.5).

De eliminatie van midazolam kan ook vertraagd zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen, een laag hartminuutvolume en bij pasgeborenen (zie rubriek 5.2).

Slaapapneu

Midazolam moet met grote zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten met het slaapapneusyndroom en de patiënten moeten regelmatig worden gemonitord.

Gelijktijdig gebruik van alcohol/CZS-depressiva

Het gelijktijdige gebruik van midazolam met alcohol en/of CZS-depressiva dient te worden vermeden. Dit gelijktijdige gebruik kan mogelijk de klinische effecten van midazolam verhogen, waaronder een mogelijk ernstige sedatie die zou kunnen leiden tot coma of dood, of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

Gebruik van midazolam dient, evenals andere benzodiazepinen, vermeden te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Criteria voor ontslag

Na behandeling met midazolam dienen patiënten alleen uit ziekenhuis of behandelkamer ontslagen te worden op aanbeveling van de behandelend arts en onder begeleiding. Het wordt aanbevolen dat de patiënt na ontslag in gezelschap naar huis gaat.

Pediatrische populatie

Ongewenste hemodynamische voorvallen zijn gemeld bij pediatrische patiënten met cardiovasculaire instabiliteit; snelle intraveneuze toediening moet bij deze populatie worden vermeden en lagere doseringen zijn vereist (zie rubriek 4.2).

Prematuren en pasgeborenen

Vanwege een verhoogd risico op apneu wordt uiterste voorzichtigheid geadviseerd bij het sederen van prematuren en voormalig prematuren zonder intubatie. Zorgvuldige bewaking van de ademhalingsfrequentie en de zuurstofsaturatie is vereist.

Snelle injectie moet worden vermeden bij neonatale patiënten.

Pasgeborenen hebben een verminderde en/of onvolgroeide orgaanfunctie en zijn ook kwetsbaar voor diepe en/of langdurige ademhalingseffecten van midazolam.

Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden

In deze populatie is midazolam alleen geïndiceerd voor sedatie op de intensive care (ic).

Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie, daarom zijn titratie met kleine stappen tot klinisch effect en zorgvuldige bewaking van de ademhalingsfrequentie en zuurstofsaturatie essentieel (zie ook de rubriek 'Prematuren en pasgeborenen' hierboven).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat natrium.

Midazolam Aguettant 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul van 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Midazolam Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul van 1 ml, 2 ml of 3 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 28,3 mg natrium per ampul van 10 ml, overeenkomend met 1,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4 en CYP3A5).

Inhibitoren en inductoren van CYP3A hebben het vermogen om de plasmaconcentraties en daaropvolgende effecten van midazolam respectievelijk te verhogen en te verlagen, waardoor dosisaanpassingen nodig worden.

Farmacokinetische interacties met CYP3A4 inhibitoren of inductoren zijn meer uitgesproken bij orale toediening in vergelijking met I.V. midazolam, met name omdat CYP3A4 ook voorkomt in het bovenste deel van het maag-darmstelsel. Dit komt omdat voor de orale route zowel systemische klaring als beschikbaarheid worden veranderd terwijl bij de parenterale route alleen de verandering in de systemische klaring effectief wordt.

Na één dosis I.V. midazolam zal het gevolg voor het maximale klinische effect van CYP3A4-remming klein zijn terwijl de duur van het effect verlengd kan zijn. Na voortdurende dosering van midazolam zullen echter zowel de grootte als de duur van het effect toenemen in de aanwezigheid van CYP3A4-remming.

Er zijn geen beschikbare onderzoeken naar CYP3A4-modulatie op de farmacokinetiek van midazolam na rectale en intramusculaire toediening. Er wordt verwacht dat deze interacties minder uitgesproken zullen zijn voor de rectale dan voor de orale route, omdat het maag-darmkanaal wordt gepasseerd terwijl na I.M. toediening de effecten van CYP3A4-modulatie niet wezenlijk zouden moeten verschillen van die waargenomen bij I.V. midazolam.

Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inhibitor kunnen de klinische effecten van midazolam groter zijn en langer duren waardoor een lagere dosis nodig kan zijn. Het wordt daarom aanbevolen om de klinische effecten en vitale functies tijdens het gebruik van midazolam zorgvuldig te bewaken, rekening houdend met het feit dat de klinische effecten sterker kunnen zijn en langer kunnen aanhouden na gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inhibitor, zelfs als deze slechts eenmaal wordt toegediend.

Met name toediening van hoge doses midazolam of langdurige infusies met midazolam bij patiënten die sterke CYP3A4-inhibitoren krijgen (bv. op de intensive care), kunnen leiden tot een lang aanhoudend hypnotisch effect, een vertraagd bijkomen uit narcose en ademhalingsdepressie, waardoor dosisaanpassingen nodig worden. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inductor kan het effect van midazolam zwakker zijn en korter duren waardoor een hogere dosis nodig kan zijn.

Met betrekking tot inductie dient er rekening mee gehouden te worden dat het inducerende effect 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 verscheidene dagen met een inductor wordt van een kortdurende behandeling verwacht dat ze resulteert in een minder uitgesproken geneesmiddel-geneesmiddel interactie met midazolam. Voor sterke inductoren kan een relevante inductie echter zelfs na een kortdurende behandeling niet uitgesloten worden.

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

<u>Geneesmiddelen die CYP3A remmen:</u>	
<i>Azoolantimycotica:</i> Er moet in gedachten worden gehouden dat indien midazolam oraal wordt gegeven, de blootstelling drastisch hoger zal zijn dan in de bovenstaande gevallen, met name voor ketoconazol, itraconazol, voriconazol.	
Ketoconazol en voriconazol	Ketoconazol en voriconazol verhoogden de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met respectievelijk een 5-voud en een 3-4-voud, terwijl de terminale halfwaardetijd met ongeveer een 3-voud toenam. Indien parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met deze sterke CYP3A-inhibitoren, dient dit te gebeuren op de intensive care (ic) of in een gelijksoortige omgeving met nauwkeurige klinische monitoring en geschikte medische controle in geval van ademhalingsdepressie en/of aanhoudende sedatie. Verspreide dosering en aanpassing van de dosering dienen te worden overwogen, vooral wanneer meer dan één I.V. dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook van toepassing zijn voor andere azoolantimycotica (zie hieronder) omdat verhoogde sedatieve effecten van I.V. midazolam gemeld zijn, hoewel in mindere mate.
Fluconazol en itraconazol	Fluconazol en itraconazol verhoogden beide de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met een 2–3-voud, gepaard gaande met een toename van de terminale halfwaardetijd met respectievelijk een 2,4-voud voor itraconazol en het 1,5-voud voor fluconazol.
Posaconazol	Posaconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer een 2-voud.
<i>Macrolide antibiotica</i>	
Erythromycine	Erythromycine verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer een 1,6–2-voud, gepaard gaande met een 1,5–1,8-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd van midazolam.
Clarithromycine	Clarithromycine verhoogde de plasmaconcentraties van midazolam met een 2,5-voud, gepaard gaande met een 1,5–2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.
Aanvullende informatie over oraal midazolam Midazolam injectie is niet geïndiceerd voor orale toediening.	

	Telithromycine	Telithromycine verhoogde de plasmaniveaus van oraal midazolam met een 6-voud.
	Roxithromycine	Roxithromycine: hoewel er geen informatie beschikbaar is over roxithromycine met I.V. midazolam, wijst het milde effect op de terminale halfwaardetijd van orale tabletten midazolam, een toename van 30%, er op dat de effecten van roxithromycine op intraveneus midazolam klein kunnen zijn.
<i>Intraveneuze anesthetica</i> De dispositie van intraveneus midazolam werd ook gewijzigd door intraveneus propofol (AUC en halfwaardetijd verhoogd met een 1,6-voud).		
<i>Proteaseremmers</i> Gebaseerd op gegevens voor andere CYP3A4-inhibitoren wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam significant hoger zijn wanneer midazolam oraal toegediend wordt. Daarom dienen proteaseremmers niet gelijktijdig toegediend te worden met oraal toegediend midazolam.		
	Saquinavir en andere hiv-proteaseremmers (humaan immunodeficiëntievirus):	Gelijktijdige toediening van proteaseremmers kan een grote toename van de midazolamconcentratie veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van ritonavir-versterkt lopinavir nam de plasmaconcentratie van intraveneus midazolam toe met een 5,4-voud, gepaard gaande met een gelijkwaardige toename van de terminale halfwaardetijd. Wanneer parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met hiv-proteaseremmers, dient de behandeling plaats te vinden in een omgeving zoals beschreven in de bovenstaande rubriek voor azoolantimycotica, ketoconazol.
	HCV-proteaseremmers (hepatitis C-virus):	Boceprevir en telaprevir vertragen de klaring van midazolam. Dit effect resulteerde in een 3,4-voudige toename van de AUC van midazolam na I.V. toediening en verlengde de eliminatiehalfwaardetijd met een 4-voud.
Aanvullende informatie over oraal midazolam		
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
	Diltiazem	Een enkele dosis diltiazem toegediend aan patiënten die een coronaire bypassoperatie ondergingen, verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 25% en de terminale halfwaardetijd was verlengd met 43%. Dit was minder dan de 4-voudige toename die werd waargenomen na orale toediening van midazolam.

	Aanvullende informatie over oraal midazolam	
	Verapamil	Verapamil verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam met een 3-voud. De terminale halfwaardetijd van midazolam was toegenomen met 41%.
	<i>Diverse geneesmiddelen / kruiden</i>	
	Atorvastatine	Atorvastatine resulteerde in een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam vergeleken met de controlegroep.
	Fentanyl	Intraveneus fentanyl is een zwakke inhibitor van de eliminatie van midazolam: De AUC en halfwaardetijd van I.V. midazolam namen 1,5-voudig toe in de aanwezigheid van fentanyl.
	Aanvullende informatie over oraal midazolam	
	Nefazodone	Nefazodone verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam 4,6-voudig, met een 1,6-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.
<u>Geneesmiddelen die CYP3A induceren</u>	Rifampicine	Rifampicin verlaagde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 60% na 7 dagen rifampicine 600 mg eenmaal daags. De terminale halfwaardetijd verlaagde met ongeveer 50-60%.
	Ticagrelor	Ticagrelor is een zwakke CYP3A-inductor en heeft slechts kleine effecten op blootstelling aan intraveneus toegediend midazolam (-12%) en 4-hydroxymidazolam (-23%).
	Aanvullende informatie over oraal midazolam	
	Rifampicine	Rifampicin verlaagde de plasmaconcentraties van oraal midazolam met 96% bij gezonde vrijwilligers en de psychomotorische effecten gingen bijna geheel verloren.
	Carbamazepine / fenytoïne	Herhaaldelijke doseringen van carbamazepine of fenytoïne resulteerde in een verlaging van de plasmaconcentraties van oraal midazolam tot 90% en een verkorting van de terminale halfwaardetijd van ongeveer 60%.
	Mitotaan of enzalutamide	De zeer sterke CYP3A4-inductie waargenomen na mitotaan of enzalutamide resulteerde in een sterke en langdurige afname van midazolamniveaus bij kankerpatiënten. De AUC van oraal toegediend midazolam nam met respectievelijk 5% en 14% af ten opzichte van de normale waarden.

	Clobazam en efavirenz	Clobazam en efavirenz zijn zwakke inductoren van het metabolisme van midazolam en verlagen de AUC van de moederstof met ongeveer 30%. Er is een resulterende 4-5-voudige toename van de ratio van de actieve metaboliet (1'-hydroxymidazolam) ten opzichte van de moederstof, maar de klinische significantie hiervan is onbekend.
	Vemurafenib	Vemurafenib moduleert CYP-isozymen en heeft een licht inducerend effect op CYP3A4: herhaalde toediening van de dosis resulteerde in een gemiddelde afname van de blootstelling aan oraal midazolam met 39% (tot 80% bij individuen).
<u>Kruiden en voeding</u>	Sint-Janskruid	Sint-Janskruid verlaagde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20-40%, gepaard gaande met een verlaging van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15-17%. Afhankelijk van het specifieke Sint-Janskruidextract kan het CYP3A4-inducerende effect variëren.
	Aanvullende informatie over oraal midazolam	
	Quercetine	Quercetine (ook aanwezig in Ginkgo biloba) en Panax ginseng hebben allebei een zwak enzym-inducerend effect en verlagen de blootstelling aan midazolam met ongeveer 20-30% na orale toediening.
<u>Acute eitwitverdringing</u>	Valproïnezuur	Een verhoogde concentratie van vrij midazolam door verdringing van de bindingsplaatsen van de plasma-eiwitten door valproïnezuur kan niet worden uitgesloten, maar de klinische relevantie van een dergelijke interactie is onbekend.

<p><u>Farmacodynamische geneesmiddel-geneesmiddel interacties</u></p>	<p>Sedativa/hypnotica en CZS-depressiva, waaronder alcohol</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS-depressiva, waaronder alcohol, resulteert waarschijnlijk in een versterkte sedatie en hart- en ademhalingsdepressie.</p> <p>Voorbeelden hiervan zijn derivaten van opiaten (wanneer ze gebruikt worden als analgetica, antitussiva of substitutiebehandeling), antipsychotica en andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat, sedatieve antidepressiva, niet recente H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.</p> <p>Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Alcoholgebruik moet ten sterkste worden vermeden in geval van toediening van midazolam (zie rubriek 4.4).</p> <p>Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica.</p>
--	--	---

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen. Dierstudies wijzen niet op een teratogeen effect, maar er is wel foetotoxiciteit waargenomen, zoals ook bij andere benzodiazepinen.

Er zijn aangeboren afwijkingen gemeld bij vrouwen die in het eerste trimester benzodiazepinen, waaronder midazolam, hadden gebruikt. De oorzaak van deze gemelde afwijkingen is niet vastgesteld.

Het is gemeld dat de toediening van hoge doses midazolam in het laatste trimester van de zwangerschap, tijdens de bevalling of wanneer het werd toegepast als inductie van de anesthesie bij een keizersnede, bijwerkingen bij de moeder of de foetus veroorzaakte (inhalatierisico 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, lichamelijk afhankelijk zijn en bestaat er enig risico dat zij in de postnatale periode onthoudingsverschijnselen gaan vertonen.

Dientengevolge kan midazolam tijdens de zwangerschap gebruikt worden als het duidelijk noodzakelijk is, maar verdient het de voorkeur om gebruik ervan voor een keizersnede te vermijden. Bij elke operatie kort voor de bevalling moet in geval van toediening van midazolam rekening worden gehouden met het risico voor de pasgeborene.

Borstvoeding

Midazolam gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Vrouwen die borstvoeding geven dient aangeraden te worden gedurende 24 uur na toediening van midazolam geen borstvoeding te geven.

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

Dit geneesmiddel heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen

Sedatie, amnesie, verminderde aandacht en een verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken ongunstig beïnvloeden. Voorafgaand aan de toediening van midazolam moet de patiënt gewaarschuwd worden om geen voertuig te besturen of geen machine te bedienen voordat midazolam geheel is uitgewerkt. De arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat. Het wordt aanbevolen dat de patiënt na ontslag in gezelschap naar huis gaat.

Bij slaapgebrek of alcoholgebruik kan de kans op verminderde waakzaamheid toenemen (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) bij injectie van midazolam.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentiecategorieën zijn als volgt:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

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

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock
<i>Psychische stoornissen</i>	
Frequentie niet bekend	Verwardheid, desoriëntatie, emotie- en stemmingswisselingen, veranderingen in libido Agitatie ⁽¹⁾ , vijandigheid ⁽¹⁾ , woede ⁽¹⁾ , agressiviteit ⁽¹⁾ , opwinding ⁽¹⁾ . Lichamelijke afhankelijkheid van het geneesmiddel en onthoudingsverschijnselen Misbruik
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch/clonische bewegingen en spiertremor) ⁽¹⁾ , hyperactiviteit ⁽¹⁾ Sedatie (aanhoudend en postoperatief), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie ⁽²⁾ , waarvan de duur direct gerelateerd is aan de toegediende dosis. Convulsies zijn gemeld bij prematuren en pasgeborenen. Onthoudingsconvulsies.
<i>Hartaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Hartstilstand, bradycardie, Kounis-syndroom ⁽⁴⁾
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Hypotensie, vasodilatatie, tromboflebitis, trombose
<i>Ademhalingsstelselaandoeningen</i>	

Frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie, apneu, ademhalingsstilstand, dyspneu, laryngospasme, hik
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Huiduitslag, urticaria, pruritus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Frequentie niet bekend	Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Frequentie niet bekend	Vallen, fracturen ⁽³⁾
<i>Sociale omstandigheden</i>	
Frequentie niet bekend	Aanranding ⁽¹⁾

(1) Paradoxe bijwerkingen:

Dergelijke paradoxale bijwerkingen werden in het bijzonder bij kinderen en ouderen gemeld (zie rubriek 4.4).

(2) Anterograde amnesie:

Anterograde amnesie kan aan het eind van de procedure nog steeds aanwezig zijn en in een aantal gevallen is verlengde amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).

(3) Vallen en fracturen:

Er zijn meldingen van vallen en fracturen bij gebruikers van benzodiazepinen. Het risico op vallen en fracturen is groter bij patiënten die gelijktijdig sedativa nemen (inclusief alcoholische dranken) en bij ouderen.

(4) Kounis-syndroom:

in het bijzonder na parenterale toediening

Afhankelijkheid:

Gebruik van midazolam, zelfs van therapeutische doses, kan leiden tot de ontwikkeling van verslaving. Na langdurige I.V. toediening kan onderbreking, vooral bij een abrupte onderbreking van het product, gepaard gaan met ontwenningverschijnselen, waaronder ontwenningconvulsies (zie rubriek 4.4.). Gevallen van misbruik zijn gemeld.

Levensbedreigende incidenten:

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen hebben zich voorgedaan. Levensbedreigende incidenten komen vaker voor bij volwassenen van boven de 60 jaar oud en bij diegenen met reeds bestaande ademhalingsinsufficiëntie of een verminderde hartfunctie, 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

Zoals andere benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosering met midazolam is zelden levensbedreigend wanneer dit middel alleen wordt ingenomen, maar het kan leiden tot areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Coma, indien dit optreedt, houdt meestal een paar uur aan maar

kan ook langduriger en cyclisch zijn, voornamelijk bij oudere patiënten. De ademhalingsdepressieve effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een luchtwegaandoening.

Benzodiazepinen verhogen de effecten van andere CZS-depressiva, waaronder alcohol.

Behandeling

Bewaak de vitale functies van de patiënt en start met ondersteunende maatregelen zoals geïndiceerd volgens de klinische toestand van de patiënt. Patiënten kunnen vooral symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of voor effecten op het centrale zenuwstelsel nodig hebben.

Bij orale inname dient verdere absorptie voorkomen te worden door gebruik te maken van een geschikte methode, bv. 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 gemengde inname kan maaglediging overwogen worden, echter niet als een routinemaatregel.

Indien de CZS-depressie ernstig is, overweeg dan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist. Dit dient alleen te worden toegediend onder nauwkeurig gecontroleerde omstandigheden. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur), waardoor patiënten die flumazenil hebben gekregen gemonitord moeten worden nadat de effecten uitgewerkt zijn. Flumazenil dient met extreme voorzichtigheid gebruikt te worden in aanwezigheid van geneesmiddelen die de drempel voor toevallen verlagen (zoals tricyclische antidepressiva).

Lees de voorschrijfinformatie 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 een hypnotische en sedatieve werking die wordt gekenmerkt door een snel en kort effect. Het heeft ook anxiolytische, anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen. Midazolam beïnvloedt de psychomotorische functie na één en/of meerdere doses, maar veroorzaakt minimale hemodynamische veranderingen.

De centrale werking van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de GABA-erge neurotransmissie op inhiberende synapsen. In de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter verhoogd door positieve allosterische modulatie. Dit resulteert in een verhoogde werking van vrijgekomen GABA op de postsynaptische transmembraan chloride-ion stroom.

Chemisch gezien, is midazolam een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. Hoewel de vrije base een lipofiele stof is met een lage oplosbaarheid in water, maakt het basische stikstofatoom op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring het mogelijk dat het actieve bestanddeel van midazolam met zuur een wateroplosbaar zout vormt. Daardoor ontstaat een stabiel en goed te verdragen oplossing voor injectie. Dit samen met de snelle metabolische transformatie is de reden voor een snel en kort effect. Dankzij de lage toxiciteit heeft midazolam een breed therapeutisch bereik.

Na I.M. en I.V. toediening treedt anterograde amnesie van korte duur op (de patiënt kan zich geen gebeurtenissen herinneren die plaatsvinden tijdens de maximale werking van het middel).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening wordt midazolam snel en volledig uit het spierweefsel opgenomen. Piekconcentraties in het plasma worden bereikt binnen 30 minuten. De absolute biologische beschikbaarheid na I.M. injectie bedraagt meer dan 90%.

Absorptie na rectale toediening

Na rectale toediening wordt midazolam snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt na ongeveer 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%.

Distributie

Na I.V. injectie laat midazolam een plasma-concentratie-tijd-curve zien met een of twee aparte distributiefasen. Het distributievolume 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 geneesmiddel-transporters.

Biotransformatie

Midazolam wordt bijna geheel door biotransformatie geëlimineerd. Het deel van de dosis dat door de lever wordt onttrokken, is geschat op 30 – 60%. Midazolam wordt gehydroxyleerd door cytochroom P450 CYP3A4- en CYP3A5-iso-enzymen en de voornaamste metaboliet in urine en plasma is 1'-hydroxymidazolam (ook bekend als alfa-hydroxymidazolam). De plasmaconcentratie van 1'-hydroxymidazolam bedraagt 12% van die van de moederstof. 1'-hydroxymidazolam is farmacologisch actief maar draagt slechts minimaal (ongeveer 10%) bij aan het effect van intraveneus midazolam.

Eliminatie

Bij jonge, gezonde vrijwilligers ligt de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam tussen 1,5-2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet is minder dan 1 uur; daarom vindt na toediening van midazolam een parallelle afname plaats van de concentraties van de moederstof en de belangrijkste metaboliet. De plasmaklaring bedraagt ongeveer 300 – 500 ml/min. De metabolieten van midazolam worden voornamelijk renaal uitgescheiden (60 – 80% van de geïnjecteerde dosis) en worden teruggevonden als geglucoconjugateerd 1'-hydroxymidazolam. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van alfa-hydroxymidazolam is minder dan 1 uur. Herhaalde toediening van midazolam induceert geen geneesmiddel-metaboliserende enzymen.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Bejaarden

Bij volwassenen boven de 60 jaar kan de eliminatiehalfwaardetijd tot 4 keer langer worden.

Kinderen

De rectale absorptiesnelheid bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen, maar de biologische beschikbaarheid is lager (5 – 18%). De eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze en rectale toediening is korter bij kinderen van 3 tot 10 jaar oud (1 - 1,5 uur) vergeleken bij volwassenen. Het verschil komt overeen met een verhoogde metabole klaring bij kinderen.

Pasgeborenen

Bij premature en voldragen pasgeborenen is de eliminatiehalfwaardetijd gemiddeld 6 – 12 uur, waarschijnlijk als gevolg van onrijpheid van de lever, en de klaring is verminderd. Bij pasgeborenen met door asfyxie veroorzaakte lever- en nierfunctiestoornissen bestaat het risico op een onverwacht hoge serumconcentratie van midazolam als gevolg van een aanzienlijk verminderde en variabele klaring (zie rubriek 4.4).

Zwaarlijvigen

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 ongeveer 50% van het distributievolume

gecorrigeerd voor het totale lichaamsgewicht. Er is geen significant verschil in de klaring bij zwaarlijvige en niet zwaarlijvige patiënten.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In vergelijking met gezonde vrijwilligers kan bij cirrotische patiënten de klaring verminderd zijn en de eliminatie langer duren (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van ongebonden midazolam verandert niet bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van de belangrijkste licht-actieve metaboliet van midazolam, 1'-hydroxymidazolam glucuronide, die door de nieren wordt uitgescheiden, accumuleert bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Deze accumulatie veroorzaakt een verlengde sedatie. Midazolam dient daarom voorzichtig te worden toegediend en getitreerd voor het gewenste effect (zie rubriek 4.4).

Patiënten in kritieke toestand

De eliminatiehalfwaardetijd is tot 6 keer verlengd bij patiënten in kritieke toestand.

Patiënten met hartinsufficiëntie

In vergelijking met gezonde vrijwilligers is bij patiënten met congestief hartfalen de eliminatiehalfwaardetijd langer (zie rubriek 4.4).

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 SKP is opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Midazolam Aguettant mag niet worden verdund met 6% Dextran 70 in dextrose.

Midazolam Aguettant mag niet worden gemengd met alkalische oplossingen in injecties. Midazolam slaat neer in natriumbicarbonaat.

Midazolam Aguettant mag niet worden verdund tot 0,015 mg/ml in een polypropyleen injectiespuit van 10 ml met een van de oplossingen genoemd in rubriek 6.6.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C of gedurende 3 dagen bij 2 tot 8°C met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), glucose 50 mg/ml (5%) of 100 mg/ml (10%), fructose 50 mg/ml (5%), Ringer's oplossing of Hartmann's oplossing.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De ampul in de oorspronkelijke buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Midazolam Aguettant 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
5 ml in glazen ampul (type I). Elke verpakking bevat 10 of 50 ampullen.

Midazolam Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
1 ml, 2 ml, 3 ml of 10 ml in glazen ampul (type I). Elke verpakking bevat 10 of 50 ampullen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen voor eenmalig gebruik. De oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel is compatibel met de volgende infusieoplossingen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)
- Glucose 50 mg/ml (5%)
- Glucose 100 mg/ml (10%)
- Fructose 50 mg/ml (5%)
- Ringer's oplossing
- Hartmann's oplossing

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

In geval van intraveneuze infusie kan Midazolam Aguettant 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of Midazolam Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie in het bereik van 0,015 tot 0,15 mg/ml worden verdund met een van de hierboven genoemde oplossingen.

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

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

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

Midazolam Aguettant 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie: RVG 133941

Midazolam Aguettant 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie: RVG 133944

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST