

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 1
---------------------	-------------------------------	---------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam 1 mg/ml Hameln, oplossing voor injectie / infusie

Midazolam 2 mg/ml Hameln, oplossing voor injectie / infusie

Midazolam 5 mg/ml Hameln, oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Midazolam 1 mg/ml Hameln oplossing voor injectie bevat:

Midazolamhydrochloride 1,11 mg gelijk aan 1 mg midazolam

Elke ampul/injectieflacon van 2 ml, 5 ml, 10 ml en 50 ml bevat respectievelijk 2 mg, 5 mg, 10 en 50 mg midazolam.

1 ml Midazolam 2 mg/ml Hameln oplossing voor injectie bevat:

Midazolamhydrochloride 2,22 mg gelijk aan 2 mg midazolam

Elke ampul/injectieflacon van 5 ml, 25 ml en 50 ml bevat respectievelijk 10 mg, 50 mg en 100 mg midazolam.

1 ml Midazolam 5 mg/ml Hameln oplossing voor injectie bevat:

Midazolamhydrochloride 5,56 mg gelijk aan 5 mg midazolam

Elke ampul van 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml en 18 ml bevat respectievelijk 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg en 90 mg midazolam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie.

Dit geneesmiddel is een heldere, kleurloze oplossing.

pH 2,9-3,7

Osmolaliteit 275 – 305 mOsmol/kg

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 2
---------------------	-------------------------------	---------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MIDAZOLAM HAMELN injectie is een kortwerkend, slaapinducerend geneesmiddel dat is geïndiceerd:

Bij volwassenen

- “CONSCIOUS SEDATION” vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- ANESTHESIE
 - Premedicatie vóór inleiding van anesthesie
 - Inleiding van anesthesie
 - Als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie.
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (i.c.)

Bij kinderen

- “CONSCIOUS SEDATION” vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- ANESTHESIE
 - Premedicatie vóór inleiding van anesthesie
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (i.c.)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 op geleide van de klinische behoefte, de fysieke status, de leeftijd en de concomiterende medicatie. Bij volwassenen boven de 60 jaar, bij verzwakte of chronisch zieke patiënten en bij pediatrie 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.

1. Summary of Product Characteristics (SPC)

Indicatie	Volwassen < 60 jaar	Volwassenen ≥ 60 jaar / verzwakt of chronisch ziek	Kinderen
"Conscious sedation"	IV Startdosis: 2-2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5-7,5 mg	IV Startdosis: 0,5-1 mg Titratiedoses: 0,5-1 mg Totale dosis: < 3,5 mg	IV bij patiënten van 6 maanden -5 jaar Startdosis: 0,05-0,1 mg/kg Totale dosis: < 6 mg IV bij patiënten van 6-12 jaar Startdosis: 0,025-0,05 mg/kg Totale dosis: <10 mg rectaal > 6 maanden 0,3-0,5 mg/kg IM 1-15 jaar 0,05-0,15 mg/kg
Anesthesie premedicatie	IV 1-2 mg herhaald IM 0,07-0,1 mg/kg	IV startdosis: 0,5 mg Langzame omhoog titratie zonodig IM 0,025-0,05 mg/kg	rectaal > 6 maanden 0,3-0,5 mg/kg IM 1- 15 jaar 0,08 - 0,2 mg/kg
Anesthesie inleiding	IV 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 zonder premedicatie)	IV 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 zonder premedicatie)	
Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie	IV intermitterende doses van 0,03-0,1 mg/kg of continu infuus van 0,03-0,1 mg/kg/u	IV lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen < 60 jaar	
Sedatie in de i.c.	IV Oplaaddosis: 0,03-0,3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1-2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03-0,2 mg/kg/u		IV bij neonaten < 32 weken zwangerschapsduur 0,03 mg/kg/u IV bij neonaten >32 weken en kinderen t/m 6 maanden 0,06 mg/kg/u IV bij patiënten > 6 maanden Oplaaddosis: 0,05-0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,06-0,12 mg/kg/u

Wijze van toediening

DOSERING BIJ "CONSCIOUS SEDATION"

Om een "conscious sedation" voorafgaand aan een diagnostische of chirurgische ingreep te bereiken, wordt midazolam intraveneus toegediend. De dosis moet individueel worden

1. Summary of Product Characteristics (SPC)

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 gesteldheid van de patiënt en de precieze wijze van doseren (bv de snelheid van toediening en de toegediende hoeveelheid). Indien nodig kunnen, op geleide van de individuele behoefte van de patiënt, aanvullende doses gegeven worden. Ongeveer 2 minuten na de injectie begint het middel te werken. Het maximale effect wordt binnen 5 tot 10 minuten bereikt.

Volwassenen

De IV injectie van midazolam dient langzaam te geschieden met een snelheid van ongeveer 1 mg in 30 seconden. Bij volwassenen beneden de 60 jaar bedraagt de startdosering 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. Het blijkt dat de gemiddelde totale dosis varieert van 3,5 tot 7,5 mg. Een totale dosis groter dan 5 mg is gewoonlijk niet nodig. Bij volwassenen boven de 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, moet de aanvangsdosis verlaagd worden naar 0,5 tot 1 mg en 5-10 minuten voor aanvang van de procedure 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 groter dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Pediatrische patiënten

IV toediening: midazolam dient langzaam getitreerd te worden 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 voordat een dosis wordt herhaald. Als verdere sedatie noodzakelijk is, ga dan door met titreren middels kleine stapsgewijze verhogingen tot het gepaste sedatieniveau is bereikt. Zuigelingen en kinderen onder de 5 jaar kunnen een aanzienlijk hogere dosis (mg/kg) nodig hebben dan oudere kinderen en adolescenten.

- **Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden:** pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Dat is de reden dat het gebruik voor "conscious sedation" bij kinderen jonger dan 6 maanden niet wordt aanbevolen.
- **Pediatrische patiënten van 6 maanden tot en met 5 jaar:** startdosering 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 de 6 mg niet overschrijden. De hogere doses kunnen gepaard gaan met verlengde sedatie en het risico van hypoventilatie.
- **Pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar:** startdosering 0,025 tot 0,05 mg/kg. Een totale dosis tot 0,4 mg/kg tot maximaal 10 mg kan nodig zijn. De hogere doses kunnen gepaard gaan met verlengde sedatie en het risico van hypoventilatie.
- **Pediatrische patiënten van 12 tot 16 jaar:** dosering als bij volwassenen.

Rectale toediening: De totale dosis midazolam bedraagt gewoonlijk 0,3 tot 0,5 mg/kg. De rectale toediening van de ampul/injectieflaconoplossing geschiedt middels een plastic applicator die op het eind van de spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water toegevoegd worden tot een totaal volume van 10 ml. De totale dosis dient in één keer te worden toegediend en herhaalde rectale toediening dient vermeden te worden. Het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt niet aanbevolen omdat beschikbare data bij deze populatie beperkt zijn.

IM toediening: De gebruikte doses variëren van 0,05 tot 0,15 mg/kg. Een totale dosis hoger dan 10 mg is gewoonlijk niet nodig. Deze wijze van toedienen dient slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt te worden. Rectale toediening verdient de voorkeur omdat IM toediening pijnlijk is.

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

DOSERING BIJ ANESTHESIE

PREMEDICATIE

Premedicatie met midazolam, kort voor een ingreep toegediend, veroorzaakt sedatie (inductie van slaap of slaperigheid en vermindering van ongerustheid) en pre-operatief geheugenverlies. Midazolam kan ook worden toegediend in combinatie met anticholinergica. Bij deze indicatie dient midazolam intraveneus of intramusculair diep in een grote spiermassa te worden toegediend 20 tot 60 minuten vóór de inleiding van de anesthesie of bij kinderen bij voorkeur via rectale toediening (zie hieronder). Na toediening voor premedicatie is nauwlettende en voortdurende observatie van de patiënt verplicht omdat de interindividuele gevoeligheid kan variëren en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

Volwassenen

Voor pre-operatieve sedatie en om het herinneringsvermogen voor pre-operatieve gebeurtenissen te verminderen, bedraagt de aanbevolen dosis voor volwassenen met ASA fysieke statusclassificatie I & II en beneden de 60 jaar 1-2 mg IV herhaald indien nodig of 0,07 tot 0,1 mg/kg IM 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 IV startdosis is 0,5 mg en moet indien nodig langzaam omhoog worden getitreerd. Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, intramusculair toegediend, wordt aanbevolen. In geval van gelijktijdige toediening van narcotica dient de midazolam dosis te worden verminderd. De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg.

Pediatrische patiënten

Neonaten en kinderen tot 6 maanden oud:

Het gebruik bij kinderen minder dan 6 maanden oud wordt niet aanbevolen omdat beschikbare data beperkt zijn.

Kinderen ouder dan 6 maanden:

De totale dosis midazolam, gewoonlijk variërend van 0,3 tot 0,5 mg/kg, dient 15 tot 30 minuten vóór de inleiding van de anesthesie toegediend te worden. De rectale toediening van de ampuloplossing geschiedt middels een plastic applicator die op het eind van de spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water toegevoegd worden tot een totaal volume van 10 ml.

IM toediening: Omdat IM toediening pijnlijk is, dient deze wijze van toedienen slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt te worden. Rectale toediening verdient de voorkeur. Het is echter aangetoond dat doses variërend van 0,08 tot 0,2 mg/kg midazolam, intramusculair toegediend, effectief en veilig zijn.

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 6
---------------------	-------------------------------	---------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

In relatie tot het lichaamsgewicht zijn bij kinderen tussen 1 en 15 jaar verhoudingsgewijs hogere doses vereist dan bij volwassenen.

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

INLEIDING VAN ANESTHESIE

Volwassenen

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor inleiding van de anesthesie voordat andere anesthetica zijn toegediend, is de individuele respons wisselend. De dosis moet worden getitreerd tot het gewenste effect op geleide van de leeftijd en de klinische status van de patiënt. Wanneer midazolam voorafgaand aan of in combinatie met andere IV- of inhalatiemiddelen voor inleiding 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 trapsgewijze titratie bereikt. De IV inleidingsdosis midazolam dient langzaam stapsgewijs gegeven te worden. 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 pre-medicatie onder de 60 jaar zal een IV dosis van 0,15 tot 0,2 mg/kg gewoonlijk voldoende zijn. Bij volwassenen onder de 60 jaar zonder premedicatie kan de dosis hoger zijn (0,3 tot 0,35 mg/kg IV). Indien noodzakelijk kunnen stapsgewijze verhogingen van ongeveer 25 % van de startdosis bij de betreffende patiënt worden gebruikt om de inleiding te voltooien. Daarvoor in de plaats kan de inleiding ook voltooid worden met inhalatieanesthetica. In resistente gevallen kan een totale dosis tot 0,6 mg/kg voor de inleiding gebruikt worden maar zulke hogere doses kunnen het bijkomen uit narcose vertragen.
- Bij volwassenen na pre-medicatie ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten dient de dosis beduidend verlaagd te worden, bijv. naar 0,05 – 0,15 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 20-30 seconden en moet 2 minuten op het effect worden gewacht. Volwassenen boven de 60 jaar zonder premedicatie hebben gewoonlijk meer midazolam nodig voor de inleiding; een startdosis van 0,15 tot 0,3 mg/kg wordt aanbevolen. Bij patiënten zonder premedicatie met een ernstige systemische aandoening of met anderszins verzwakte conditie is gewoonlijk minder midazolam vereist voor de inleiding. 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 intermitterend kleine vervolgdoses IV toe te dienen (variërend tussen 0,03 en 0,1 mg/kg) ofwel door een continu intraveneus infuus met midazolam toe te dienen (variërend tussen 0,03 en 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 ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten zijn lagere onderhoudsdoses vereist.

SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE

Het gewenste sedatieniveau wordt bereikt door midazolam trapsgewijs te titreren gevolgd door ofwel een continu infuus ofwel door intermitterende bolusinjecties naargelang de klinische behoefte, de fysieke status, leeftijd en concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

Volwassenen

IV oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg dient langzaam stapsgewijs gegeven te worden. 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 toegediend, dienen deze laatste middelen eerst te worden gegeven zodat het sedatieve effect tengevolge van de midazolamtoediening, op veilige wijze al titrerend toegevoegd kan worden aan het sedatieve effect tengevolge van de analgeticumtoediening.

IV onderhoudsdosering: de doses kunnen variëren van 0,03 tot 0,2 mg/kg/u. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie dient de onderhoudsdosering 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.

Pediatrische patiënten

Neonaten en kinderen tot en met 6 maanden:

Midazolam dient als een continue intraveneus infuus toegediend te worden beginnend met 0,03 mg/kg/u (0,5 µg/kg/min) bij neonaten met een zwangerschapsduur < 32 weken of 0,06 mg/kg/u (1 µg/kg/min) bij neonaten met een zwangerschapsduur > 32 weken en bij kinderen tot en met 6 maanden.

Intraveneuze oplaaddoses worden niet aanbevolen bij premature zuigelingen, neonaten en kinderen tot en met 6 maanden; het is beter om het infuus gedurende de eerste paar uur sneller te laten lopen om therapeutische plasmaspiegels te bereiken. De infusiesnelheid dient telkens zorgvuldig en frequent opnieuw beoordeeld te worden, vooral na de eerste 24 uur om zo de laagst mogelijke effectieve dosis toe te dienen en om mogelijke kans op cumulatie van het geneesmiddel te verkleinen.

Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

1. Summary of Product Characteristics (SPC)

Kinderen ouder dan 6 maanden:

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

Wanneer een infusie met midazolam wordt ingesteld 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 ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

Bij prematuren, neonaten en kinderen met een lichaamsgewicht onder de 15 kg worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml

Speciale populaties

Nieraandoeningen

Bij patiënten met ernstige nieraandoeningen (creatinine klaring < 30 ml/min) kan midazolam samengaan met een diepere en verlengde sedatie, mogelijk met klinisch relevante respiratoire en cardiovasculaire depressie. Daarom dient midazolam bij deze patiëntenpopulatie zorgvuldig te worden gedoseerd en getitreerd voor het gewenste effect (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een nierfalen (creatinine klaring van < 10ml/min) is de farmacokinetiek van ongebonden midazolam na een enkelvoudige intraveneuze toediening gelijk aan die gemeld bij gezonde vrijwilligers. Echter, na langdurige infusie bij patiënten die op de intensive care liggen was de gemiddelde duur van het sedatieve effect bij de populatie met nierfalen aanzienlijk toegenomen. Hoogstwaarschijnlijk als gevolg van accumulatie van 1'-hydroxymidazolam glucuronide (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leveraandoeningen

Leveraandoeningen verminderen de klaring van intraveneus midazolam, gevolgd door verhoging van de terminale halfwaardetijd. Daardoor kan het klinische effect bij patiënten met leverinsufficiëntie sterker en langduriger zijn. De benodigde dosering midazolam moet eventueel worden verlaagd en er dient voor geschikte monitoring van de vitale symptomen te worden gezorgd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Zie hierboven en rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 9
---------------------	-------------------------------	---------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

Het gebruik voor "conscious sedation" 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 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 gerapporteerd. Deze bestonden ondermeer uit ademhalingsdepressie, apnoe, ademstilstand en/of hartstilstand. De kans op dergelijke levensbedreigende incidenten is groter als de injectie te snel wordt toegediend of als een hoge dosering wordt gegeven (zie rubriek 4.8).

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

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

Vooraf pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie en daarom is het van wezenlijk belang met kleine stapjes te titreren tot het klinisch effect is bereikt en zorgvuldig de ademfrequentie en zuurstofverzadiging te controleren.

Na toediening voor premedicatie is adequate observatie van de patiënt verplicht omdat de interindividuele gevoeligheid kan variëren en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

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 verminderde leverfunctie (benzodiazepinen kunnen neerslaan of encefalopathie verergeren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie)
 - o patiënten met een verminderde hartfunctie
 - o pediatrische 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.

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

Tolerantie

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

Afhankelijkheid

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor langdurige sedatie op de i.c., 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 i.c. 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 met 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. Tengevolge van langdurige amnesie kunnen zich problemen voordoen bij poliklinische patiënten die na een ingreep worden ontslagen. Na parenteraal behandeld te zijn met midazolam mogen patiënten uitsluitend onder begeleiding ziekenhuis of behandelkamer verlaten.

Paradoxe reacties

Het voorkomen van paradoxale 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 is 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 te stoppen met dit geneesmiddel.

Veranderde uitscheiding van midazolam

De uitscheiding 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 leverdisfunctie, een laag hartminuutvolume en bij neonaten (zie rubriek 5.2).

Slaapapneu

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

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 11
---------------------	-------------------------------	---------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

Preterm geboren kinderen en neonaten

Vanwege een toegenomen risico van apnoe, is buitengewone voorzichtigheid vereist bij het sederen van (voorheen) preterm geboren, niet-geïntubeerde patiënten. Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist. Snelle injectie dient vermeden te worden bij de neonatale populatie. Bij neonaten functioneren organen minder en/of zijn nog niet voldoende ontwikkeld en ook zijn neonaten gevoelig voor de intensieve en/of verlengde respiratoire effecten van midazolam. Hemodynamische bijwerkingen zijn gemeld bij pediatrie patiënten met cardiovasculaire instabiliteit; snelle intraveneuze toediening moet vermeden worden bij deze populatie.

Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden:

Midazolam is in deze populatie enkel geïndiceerd voor sedatie van intensive care patiënten. Pediatrie patiënten die jonger zijn dan 6 maanden zijn met name gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Daarom is titratie met kleine hoeveelheden tot een klinisch effect en zorgvuldige controle van de ademfrequentie en de zuurstofverzadiging essentieel (zie ook bovenstaande rubriek "*Preterm geboren kinderen en neonaten*").

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 mogelijk ernstige sedatie dat 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 en drugsmisbruik.

Risico's van gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Midazolam Hameln en opioïden kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood tot gevolg hebben. Daarom dient het gelijktijdig voorschrijven van kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen zoals Midazolam Hameln met opioïden, alleen worden voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer is besloten om Midazolam Hameln gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie ook algemene dosisaanbeveling in hoofdstuk 4.2).

De patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) erop te wijzen dat ze op deze symptomen moeten letten (zie hoofdstuk 4.5).

Ontslagcriteria

Na behandeling met midazolam, dienen patiënten alleen uit ziekenhuis of behandelkamer ontslagen te worden op aanbeveling van de behandelend arts en onder begeleiding van een aanwezige. Het wordt aanbevolen dat de patiënt begeleid wordt bij het naar huis gaan na het ontslag.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 12
---------------------	-------------------------------	---------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)	
--	---	--

Farmacokinetische interacties

Midazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP3A5.

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

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

Na een enkelvoudige dosering van intraveneus midazolam zal de consequentie voor het maximale klinische effect door CYP3A4 remming klein zijn terwijl de duur van het effect verlengd kan zijn. Echter, na voortdurende dosering van midazolam zal 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. Verwacht wordt dat deze interacties minder uitgesproken zullen zijn voor de rectale route als voor de orale route omdat het maagdarmsstelsel niet gepasseerd wordt, terwijl na intramusculaire toediening het effect van CYP3A4 modulatie niet substantieel zal verschillen van dat waargenomen voor intraveneus 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 symptomen nauwkeurig te observeren gedurende het gebruik van midazolam, ermee rekening houdend dat deze sterker kunnen zijn en langer kunnen duren na gelijktijdige toediening van een CYP3A4 inhibitor, zelfs bij eenmalige toediening.

Met name toediening van hoge doses midazolam of langdurige infusies met midazolam bij patiënten die sterke CYP3A4 remmers krijgen (bijv. bij intensive care), kunnen echter leiden tot een lang aanhoudend hypnotisch effect, een vertraagd bijkomen uit narcose en ademhalingsdepressie, waardoor dosisaanpassingen nodig worden. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A 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 om te verdwijnen. In tegenstelling tot een behandeling van enige dagen met een inductor, wordt van een kortdurende behandeling verwacht dat het een minder duidelijke geneesmiddelinteractie heeft met midazolam. Echter, voor sterke inductoren kan een relevante inductie zelfs na een kortdurende behandeling niet uitgesloten worden.

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

Geneesmiddelen die CYP3A remmen

Azol-antimycotica

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 13
---------------------	-------------------------------	---------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

- Ketoconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 5-voudig terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam. Indien parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met de sterke CYP3A inhibitor ketoconazol, dient dit te gebeuren op een intensive care unit (ICU) of gelijksoortige omgeving verzekerd van nauwkeurige klinische monitoring en geschikte medische controle in geval van ademhalingsdepressie en/of aanhoudende sedatie. Verspreide dosering en aanpassing van de dosering dient te worden overwogen, vooral wanneer meer dan een enkelvoudige intraveneuze dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook van toepassing zijn voor andere azol-mycotica (zie hieronder) omdat verhoogde sedatieve effecten van intraveneus midazolam gemeld zijn, hoewel in mindere mate.
- Voriconazol verhoogde de blootstelling aan intraveneus midazolam 3-voudig, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam.
- Fluconazol en itraconazol verhoogden beiden de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 2–3-voudig, gepaard gaande met een toename van de terminale halfwaardetijd met respectievelijk 2,4-voud voor itraconazol en 1,5-voud voor fluconazol.
 - Posaconazol verhoogde de plasma concentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 2-voud.
- In gedachten moet worden gehouden dat indien midazolam oraal toegediend wordt, de blootstelling drastisch hoger zal zijn dan in de bovenstaande informatie, met name voor ketoconazol, itraconazol, voriconazol.

Midazolam ampullen/injectieflacons zijn niet geïndiceerd voor orale toediening.

Macrolide antibiotica

- Erythromycine verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam ongeveer 1,6–2-voudig, gepaard gaande met een 1,5–1,8-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd van midazolam
- Clarithromycine verhoogde de plasmaconcentraties van midazolam tot 2,5-voudig, gepaard gaande met een 1,5–2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Telithromycine verhoogde de plasmaniveaus van oraal midazolam 6-voudig.
- Roxithromycine: hoewel er geen informatie beschikbaar is over roxithromycine met intraveneus midazolam, wijst het milde effect op de terminale halfwaardetijd van oraal toegediende midazolam tabletten, een toename van 30%, er op dat de effecten van roxithromycine op intraveneus midazolam klein kan zijn.

Intraveneuze anesthetica

- Intraveneus propofol verhoogde de AUC en halfwaardetijd van intraveneus midazolam 1,6-voudig.

Protease remmers

- Saquinavir en andere humaan immunodeficiëntievirus (HIV) protease remmers: 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 5,4-voudig toe, gepaard gaande met een gelijkwaardige toename van de terminale halfwaardetijd. Wanneer parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met HIV proteaseremmers, dient de behandeling plaats te

1. Summary of Product Characteristics (SPC)

vinden in een omgeving als beschreven in de bovenstaande rubriek voor azol-antimycotica, ketoconazole.

- Hepatitis C virus (HCV) protease remmers: boceprevir en telaprevir vertragen de midazolam klaring. Dit effect resulteerde in een 3,4-voudige toename van midazolam AUC na intraveneuze toediening en verlengde de eliminatiehalfwaardetijd 4-voudig.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

Gebaseerd op gegevens voor andere CYP3A4 remmers 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.

Calcium-kanaal blokkers

- 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 was waargenomen na orale toediening van midazolam.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Verapamil verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam met 3-voud. De terminale halfwaardetijd van midazolam was toegenomen met 41%.

Overige geneesmiddelen / kruiden

- Atorvastatine vertoonde een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam vergeleken met de controlegroep.
- Intraveneus fentanyl is een zwakke remmer van midazolam eliminatie: AUC en halfwaardetijd van IV midazolam namen 1,5-voudig toe in de aanwezigheid van fentanyl.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Nefazodone verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam 4,6-voudig, met een 1,6-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.
- Aprepitant verhoogde dosis-afhankelijk de plasmaconcentraties van oraal midazolam 3,3-voudig na 80 mg/dag, gepaard met een ongeveer 2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

Geneesmiddelen die CYP3A induceren

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

Aanvullende informatie over orale midazolamtoediening

- Rifampicine 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 60%.

1. Summary of Product Characteristics (SPC)

- De zeer sterke CYP3A4 inductie waargenomen na mitotaan of enzalutamide resulteerde in een sterke en langdurige afname van midazolam-gehalte bij kankerpatiënten. AUC of oraal toegediend midazolam nam met respectievelijk 5% en 14% af ten opzichte van de normale waarden.
- Clobazam en Efavirenz zijn zwakke inductoren van midazolam-metabolisme en verlagen de AUC van de moederstof met ongeveer 30%. Er is uiteindelijk een 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.
- Vermurafenib moduleert CYP isozymen en heeft een licht inducerend effect op CYP3A4: herhaalde toediening van de dosis resulteerde in een gemiddelde afname van oraal midazolam-blootstelling met 32% (tot 80% bij individuen).

Kruiden en voeding

- Sint-Janskruid verlaagde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20-40 % gepaard gaande met een verlaging van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15 - 17%. Het CYP3A4-inducerende effect kan afhankelijk van het specifieke sint-janskruid extract variëren.

Aanvullende informatie over oraal midazolam

Quercetine (ook aanwezig in Ginkgo biloba) en Panax ginseng hebben allebei een zwak effect op enzyminductie en verlagen de midazolam-blootstelling met ongeveer 20-30% na orale toediening.

Acute eitwitverdringing

- 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.

Farmacodynamische interacties*Farmacodynamische geneesmiddel-geneesmiddel interacties*

Gelijktijdig gebruik van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS depressiva, waaronder alcohol, resulteert waarschijnlijk in een aanhoudende sedatie en cardio-ademhalingsdepressie.

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, etomidate, sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Alcoholgebruik moet ten sterkste worden vermeden in geval van midazolam toediening (zie rubriek 4.4).

Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica.

Opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen zoals Midazolam Hameln met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood door een extra remmend effect op het CZS. De dosering en duur van het gelijktijdig gebruik dient te worden beperkt (zie hoofdstuk 4.4.).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 16
---------------------	-------------------------------	---------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen. Dierstudies wijzen niet op een teratogeen effect. Evenals het geval is bij andere benzodiazepinen, is echter wel foetotoxiciteit waargenomen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap. Er zijn suggesties dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap in verband wordt gebracht 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 wanneer het werd toegepast als inleiding van de anesthesie bij 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 neonaten). 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 dient midazolam niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Het moet bij voorkeur niet bij een keizersnede gebruikt worden.

Bij elke operatie kort voor de bevalling moet in geval van toediening van midazolam rekening worden gehouden met het risico voor de neonat.

Borstvoeding

Midazolam gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Zogende vrouwen 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

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 behandelend 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 (zeer zelden) gemeld bij het parenteraal gebruik van midazolam:

De frequentie van bijwerkingen is geclassificeerd in de volgende categorieën:

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100 tot <1/10
Soms	≥1/1,000 tot <1/100
Zelden	≥1/10,000 tot <1/1,000
Zeer zelden	<1/10,000
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	
Frequentie niet bekend	Overgevoelighedsreacties, angio-oedeem, anafylactische schok
<u>Psychische stoornissen</u>	
Frequentie niet bekend	Verwardheid, desoriëntatie, emotiewisselingen en stemmingswisselingen, veranderingen in libido, lichamelijk verslaafd aan geneesmiddelen en onthoudingssyndroom Misbruik Paradoxe reacties* zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, nervositeit, vijandigheid, woede-uitbarstingen, agressie, angst, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere afwijkende gedragseffecten, paroxismale opwinding
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Frequentie niet bekend	Onwillekeurige bewegingen (inclusief tonische/clonische bewegingen en spiertrillingen)*, hyperactiviteit* Sedatie (aanhoudend en postoperatief), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie **, de duur hiervan is direct gerelateerd aan de toegediende dosering. Convulsies zijn gemeld bij prematuren en neonaten. Convulsies door stoppen met het geneesmiddel
<u>Hartaandoeningen</u>	
Frequentie niet bekend	Hartstilstand, bradycardie
<u>Vaataandoeningen</u>	
Frequentie niet bekend	Hypotensie, vasodilatatie, tromboflebitis, trombose

<u>Ademhalingsaandoeningen</u>	
Frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie, apneu, ademhalingsstilstand, dyspneu, laryngospasme, hik
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 18
---------------------	-------------------------------	---------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Huiduitslag, urticaria, pruritus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Frequentie niet bekend	Vermoeidheid, erytheem en pijn op de plaats van de injectie
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Frequentie niet bekend	Vallen en fracturen***
<i>Sociale omstandigheden</i>	
Frequentie niet bekend	Aanval*

*Dergelijke paradoxale reacties op geneesmiddelen zijn gemeld, vooral bij kinderen en ouderen (zie rubriek 4.4).

** 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).

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

Afhankelijkheid:

Gebruik van midazolam, zelfs van therapeutische doses, kan leiden tot de ontwikkeling van verslaving. Na langdurige IV-toediening, kan onderbreking, vooral bij een abrupte onderbreking van het product, samengaan met ontwenningsverschijnselen inclusief ontwenningsconvulsies (zie rubriek 4.4.). Er zijn meldingen van misbruik.

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn voorgevallen. Levensbedreigende incidenten komen waarschijnlijk meer voor bij volwassenen ouder dan 60 jaar en bij diegenen met reeds bestaande ademhalingsinsufficiëntie of een verminderde hartfunctie, vooral als de injectie te snel wordt toegediend of als een hoge dosering wordt gegeven (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, dysarthrie en nystagmus. Een overdosering met midazolam is zelden levensbedreigend wanneer dit middel alleen wordt ingenomen, het kan leiden tot areflexie, apnoe, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Coma, indien dit optreedt,

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 19
---------------------	-------------------------------	---------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

houdt meestal een paar uur aan maar kan ook langduriger en cyclisch zijn, voornamelijk bij oudere patiënten. Respiratoire sedatieve effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een luchtwegaandoening. Benzodiazepinen verhogen de effecten van andere centraal zenuwstelsel sedativa, waaronder alcohol.

Behandeling

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

Indien oraal toegepast, dient verdere absorptie voorkomen te worden door gebruik te maken van een geschikte methode, bijv. 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 opname kan maaglediging overwogen worden, echter niet als een routine maatregel.

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 het nodig is toezicht te houden op patiënten die flumazenil gekregen hebben nadat de effecten uitgewerkt zijn. Flumazenil dient met extreme voorzichtigheid toegepast 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.

Werkingsmechanisme

De centrale werking van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een verhoging van GABA-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 midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep.

Hoewel de vrije base 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 effect met een korte duur. Dankzij de lage toxiciteit heeft midazolam een breed therapeutisch bereik.

Farmacodynamische effecten

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 20
---------------------	-------------------------------	---------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

Midazolam heeft een hypnotische en sederende werking die wordt gekarakteriseerd door een snel en kort effect. Het heeft ook anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen. Midazolam tast de psychomotorische functie aan na een enkele of meerdere doses, maar veroorzaakt minimale hemodynamische veranderingen.

Na IM en IV 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 gegevens

Absorptie

Absorptie na intramusculaire toediening

Midazolam wordt snel en volledig uit het spierweefsel opgenomen. Piekoncentraties in het plasma worden bereikt binnen 30 minuten. De absolute biologische beschikbaarheid na IM injectie bedraagt meer dan 90%.

Absorptie na rectale toediening

Na rectale toediening wordt midazolam snel geabsorbeerd. Piekoncentraties in het plasma worden in ongeveer 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 50%.

Distributie

Na een intraveneuze injectie laat midazolam een plasma-concentratie-tijd-curve zien met een of twee aparte distributiefasen. Het verdelingsvolume bij steady-state is 0,7 - 1,2 l/kg. Midazolam wordt voor 96-98 % gebonden aan plasma-eiwit, voor het merendeel aan albumine. Midazolam dringt langzaam en voor een onbelangrijk deel door in de cerebrospinale vloeistof. Het is aangetoond dat midazolam bij de mens de placenta langzaam passeert en de foetale circulatie bereikt. Kleine hoeveelheden midazolam worden in de moedermelk aangetroffen. Midazolam is geen substraat voor geneesmiddeltransporters.

Biotransformatie

Midazolam wordt bijna geheel door biotransformatie uitgescheiden. 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 alpha-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 per minuut. De metabolieten van midazolam worden voornamelijk renaal uitgescheiden (60-80 % van de geïnjecteerde dosis) en wordt teruggevonden als geglucuroconjugueerd 1'-hydroxymidazolam. Minder dan 1 % van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 21
---------------------	-------------------------------	----------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

urine teruggevonden. De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie. Herhaalde toediening van midazolam induceert geen geneesmiddel-metaboliserende enzymen die zijn betrokken bij biotransformatie.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Bejaarden

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

Kinderen

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

Neonaten

De eliminatiehalfwaardetijd bij prematuren en neonaten is gemiddeld 6-12 uur, waarschijnlijk tengevolge van een nog onvoldoende ontwikkelde lever en de klaring is verminderd. Neonaten met asfyxie-gerelateerde lever- en nieraandoeningen lopen risico op de vorming van een onverwacht hoog serumgehalte van midazolam door een significant verlaagde en variabele klaring (zie rubriek 4.4).

Zwaarlijvigheid

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie

In vergelijking met gezonde vrijwilligers kan bij cirrotische patiënten de eliminatiehalfwaardetijd langer zijn en de klaring minder (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bijgebruik).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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).

Zieke patiënten in een kritieke situatie

De eliminatiehalfwaardetijd is tot 6 keer verlengd in een kritieke ziektesituatie.

Patiënten met hartinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 22
---------------------	-------------------------------	----------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Natriumchloride
Zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Als het in de bedoeling ligt om Midazolam met andere geneesmiddelen te vermengen dan dient de verenigbaarheid voorafgaand aan toediening te worden gecontroleerd.

Midazolam slaat neer in oplossingen die bicarbonaat bevatten. In theorie is de Midazolam injectieoplossing waarschijnlijk instabiel in oplossingen met neutrale of basische pH-waarde. Wanneer Midazolam wordt vermengd met albumine, natriumamoxicilline, natriumampicilline, bumetanide, natriumfosfaatdexamethason, dimenhydrinaat, natriumfloxacilline, furosemide, natriumhydrocortisonsuccinaat, natriumpentobarbital, perfenazine, prochloorperazine-edysilaat, ranitidine, natriumthiopental of trimethoprim-sulfomethoxazol wordt meteen een witte neerslag gevormd.

Met nafcilline-natrium ontstaat onmiddellijk een troebeling en vervolgens een witte neerslag. Met ceftazidim treedt een troebeling op.

Met natriummethotrexaat wordt een gele neerslag gevormd. Met clonidine-hydrochloride ontstaat een oranje verkleuring, en met omeprazol een bruine verkleuring die overgaat in een bruin precipitaat. Met natriumfoscarnet treedt gasvorming op.

Bovendien mag Midazolam niet worden vermengd met aciclovir, albumine, alteplase, dinatriumacetazolam, diazepam, enoximon, flecaïnideacetaat, fluorouracil, imipenem, natriummezlocilline, natriumfenobarbital, natriumfenytoïne, kaliumcanrenoaat, natriumsulbactam, theofylline, trometamol en urokinase.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid vóór openen

3 jaar

Houdbaarheid na eerste maal openen

Midazolam 1 mg/ml, 2 mg/ml of 5 mg/ml oplossing voor injectie / infusie zijn bedoeld voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Houdbaarheid na verdunnen

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 23
---------------------	-------------------------------	----------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

Het verdunde product (zie rubriek 6.6) is bij 25 °C fysisch-chemisch stabiel gedurende 72 uur. Uit microbiologisch oogpunt dient het product echter meteen na verdunnen te worden gebruikt. Indien dit niet gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de aan te houden gebruikstermijn en -conditie. Deze dient normalerwijze echter nooit langer te zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen/injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Midazolam 1 mg/ml Hameln:

Ampullen gemaakt van kleurloos glas (type I glas) met een inhoud van 2, 5 of 10 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van	5 amp. à 2 ml
	10 amp. à 2 ml
	25 amp. à 2 ml
	50 amp. à 2 ml
	100 amp. à 2 ml
verpakkingen van	5 amp. à 5 ml
	10 amp. à 5 ml
	25 amp. à 5 ml
	50 amp. à 5 ml
	100 amp. à 5 ml
verpakkingen van	5 amp. à 10 ml
	10 amp. à 10 ml
	25 amp. à 10 ml
	50 amp. à 10 ml
	100 amp. à 10 ml

Injectieflacons gemaakt van kleurloos glas (type I glas) met een inhoud van 50 ml oplossing, afgesloten met een broombutyl rubberen stop.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van	1 injectieflacon à 50 ml
	5 injectieflacons à 50 ml
	10 injectieflacons à 50 ml

Midazolam 2 mg/ml Hameln:

Ampullen gemaakt van kleurloos glas (type I glas) met een inhoud van 5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van	5 amp. à 5 ml
	10 amp. à 5 ml
	25 amp. à 5 ml
	50 amp. à 5 ml
	100 amp. à 5 ml

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 24
---------------------	-------------------------------	----------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

Ampullen gemaakt van kleurloos glas (type I glas) met een inhoud van 25 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van

- 5 amp. à 25 ml
- 10 amp. à 25 ml
- 10x5 amp. à 25 ml
- 5x10 amp. à 25 ml

Injectieflacons gemaakt van kleurloos glas (type I glas) met een inhoud van 50 ml oplossing, afgesloten met een broombutyl rubberen stopper.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van

- 1 flacon à 50 ml
- 5 flacons à 50 ml
- 10 flacons à 50 ml

Midazolam 5 mg/ml Hameln:

Ampullen gemaakt van kleurloos glas (type I glas) met een inhoud van 1, 2, 3, 5, 10 of 18 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: verpakkingen van

- 5 amp. à 1 ml
- 10 amp. à 1 ml
- 25 amp. à 1 ml
- 50 amp. à 1 ml
- 100 amp. à 1 ml

verpakkingen van

- 5 amp. à 2 ml
- 10 amp. à 2 ml
- 25 amp. à 2 ml
- 50 amp. à 2 ml
- 100 amp. à 2 ml

verpakkingen van

- 5 amp. à 3 ml
- 10 amp. à 3 ml
- 25 amp. à 3 ml
- 50 amp. à 3 ml
- 100 amp. à 3 ml

verpakkingen van

- 5 amp. à 5 ml
- 10 amp. à 5 ml
- 25 amp. à 5 ml
- 50 amp. à 5 ml
- 100 amp. à 5 ml

verpakkingen van

- 5 amp. à 10 ml
- 10 amp. à 10 ml
- 25 amp. à 10 ml
- 50 amp. à 10 ml
- 100 amp. à 10 ml

verpakkingen van

- 5 amp. à 18 ml
- 10 amp. à 18 ml
- 25 amp. à 18 ml
- 50 amp. à 18 ml
- 100 amp. à 18 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Compatibel met de volgende oplossingen voor infusie

	Midazolam Hameln	April 2020
--	------------------	------------

Module 1.3.1	Summary of the Dossier	Page 25
---------------------	-------------------------------	----------------

	1. Summary of Product Characteristics (SPC)
--	---

- 0,9% natriumchloride oplossing
- 5% dextrose oplossing
- 10% dextrose oplossing
- Ringer's oplossing

Deze oplossingen blijven 3 dagen stabiel bij kamertemperatuur.

Om incompatibiliteit met andere oplossingen te voorkomen mag Midazolam 1 mg/ml, 2 mg/ml of 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale oplossing niet worden gemengd met infusie oplossingen anders dan hierboven aangegeven (zie Rubriek 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid).

De oplossing voor injectie dient vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden. Alleen oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden toegediend.

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

RVG 22579 [Midazolam 1 mg/ml Hameln]
RVG 22580 [Midazolam 2 mg/ml Hameln]
RVG 22581 [Midazolam 5 mg/ml Hameln]

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 1999

Datum van laatste verlenging: 13 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 5.1 en 5.2:
20 april 2020