


Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 1 van 22

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Eugia 1 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening
Midazolam Eugia 2 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening
Midazolam Eugia 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml Midazolam Eugia 1 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening bevat:
1.11 mg midazolam hydrochloride overeenkomend met 1 mg midazolam.
Elke 2 ml, 5 ml, 10 ml en 50 ml ampul/injectieflacon bevat respectievelijk 2 mg, 5 mg, 10 mg en 50 mg midazolam.

1 ml Midazolam Eugia 2 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening bevat:
2.22 mg midazolam hydrochloride overeenkomend met 2 mg midazolam.
Elke 5 ml, 25 ml en 50 ml ampul/injectieflacon bevat respectievelijk 10 mg, 50 mg en 100 mg midazolam.

1 ml Midazolam Eugia 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening bevat:
5.56 mg midazolam hydrochloride overeenkomend met 5 mg midazolam.
Elke 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml en 18 ml ampul bevat respectievelijk 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg en 90 mg midazolam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Midazolam Eugia 1 mg/ml bevat 3.49 mg natrium per ml (zie rubriek 4.4).
Midazolam Eugia 2 mg/ml bevat 3.42 mg natrium per ml (zie rubriek 4.4).
Midazolam Eugia 5 mg/ml bevat 3.19 mg natrium per ml (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening.

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties


Midazolam Eugia 1, 2, 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening 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

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 2 van 22

- Premedicatie vóór inleiding van anesthesie
- Inductie 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

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 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.


Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 3 van 22

Indicatie	Volwassenen < 60 jaar	Volwassenen ≥ 60 jaar / verzwakt of chronisch ziek	Kinderen
“Conscious sedation”	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. bij patiënten van 6 maanden – 5 jaar Startdosis: 0,05-0,1 mg/kg Totale dosis: < 6 mg i.v. 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 i.m. 1-15 jaar 0,05-0,15 mg/kg
Anesthesie premedicatie	i.v. 1-2 mg herhaaldelijk toegediend i.m. 0.07-0.1 mg/kg	i.v. Startdosis: 0.5 mg Langzaam optitreren zoals nodig i.m. 0.025-0.05 mg/kg	rectaal > 6 maanden 0.3-0.5 mg/kg i.m. 1-15 jaar 0.08-0.2 mg/kg
Anesthesie inleiding	i.v. 0.15-0.2 mg/kg (0.3-0.35 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 continu infuus van 0.03-0.1 mg/kg/h	i.v. lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen < 60 jaar	
Sedatie op de i.c.	i.v. Oplaaddosis: 0.03-0.3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1-2.5 mg Onderhoudsdosis: 0.03-0.2 mg/kg/h	i.v. bij neonaten < 32 weken zwangerschapsduur 0.03 mg/kg/h i.v. bij neonaten > 32 weken en kinderen t/m 6 maanden 0.06 mg/kg/h i.v. bij patiënten > 6 maanden Oplaaddosis: 0.05-0.2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0.06-0.12 mg/kg/h	

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 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

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 4 van 22

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

Bij volwassenen beneden 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 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, moet de aanvangsdosis gereduceerd worden tot 0,5 tot 1 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1 mg worden gegeven. Doordat bij deze patiënten het piekeffect minder snel bereikt kan worden, dient additionele midazolam zeer langzaam en voorzichtig getitreerd te worden. Een totale dosis groter dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Pediatrische patiënten

Intraveneuze toediening (i.v.): 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 kwetsbaar 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 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. 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.

Intramusculaire toediening (i.m.)

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 i.m. toediening pijnlijk is.

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

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 5 van 22

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 te worden toegediend (diep in een grote spiermassa, 20 tot 60 minuten vóór de inleiding van de anesthesie), of bij kinderen bij voorkeur via rectale toediening (zie hieronder). Na toediening van premedicatie is nauwkeurige en voortdurende observatie van de patiënten verplicht omdat de inter-individuele 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 i.v. herhaaldelijk toegediend als nodig, of 0,07 tot 0,1 mg/kg intramusculair 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 startdoserings is 0,5 mg en dient langzaam opgetitreerd te worden als nodig. Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, intramusculair toegediend, wordt aanbevolen. In geval van gelijktijdige toediening van narcotica dient de midazolam dosering te worden verlaagd. De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg.

Pediatische populatie

Neonaten en kinderen tot een leeftijd van 6 maanden:

Het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt niet aanbevolen, vanwege onvoldoende beschikbare gegevens.

Kinderen ouder dan 6 maanden:

Rectale toediening: 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.

Intramusculaire toediening:


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

Bij kinderen van minder dan 15 kg lichaamsgewicht worden midazolam oplossingen 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 i.v.- of inhalatiemiddelen voor inleiding van de

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 6 van 22

anesthesie wordt gebruikt, dient de startdosis van elk middel beduidend verlaagd te worden, soms tot 25% van de gebruikelijke startdosering van de individuele middelen.

Het gewenste anesthesieniveau wordt door trapsgewijze titratie bereikt. De i.v. 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 onder de 60 jaar die premedicatie ontvangen* zal een i.v. dosis van 0,15 -0,2 mg/kg gewoonlijk voldoende zijn.
- *Bij volwassenen onder de 60 jaar zonder premedicatie* kan de dosis hoger zijn (0,3 - 0,35 mg/kg i.v.). 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 inhalatie-anesthetica. 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 ouder dan 60 jaar die premedicatie ontvangen, verzwakte of chronisch zieke patiënten* dient de dosis significant verlaagd te worden, bijvoorbeeld tot 0,05-0,15 mg/kg, intraveneus toegediend gedurende 20-30 seconden en rekening houdende met 2 minuten voor het optreden van het effect.
- *Volwassenen boven 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 i.v. 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 naar gelang 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

i.v. oplaaddosis: 0,03 - 0,3 mg/kg dient langzaam stapsgewijs gegeven te worden. Elke stap van 1 - 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 midazolam toediening, op veilige wijze al titrerend toegevoegd kan worden aan het sedatieve effect tengevolge van de analgeticumtoediening.

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 7 van 22

i.v. onderhoudsdosering: De doses kunnen variëren van 0,03 - 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 populatie

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.

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 ten minste 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 bijv. hypotensie. Deze patiënten zijn ook kwetsbaar 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 van minder dan 15 kg lichaamsgewicht worden midazolam oplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

Speciale populaties

Nieraandoeningen

Bij patiënten met een nieraandoening (creatinine klaring van <10 ml/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, hoogst waarschijnlijk als gevolg van accumulatie van α -hydroxymidazolam glucuronide. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis kan midazolam gepaard gaan met meer uitgesproken en langdurige sedatie, mogelijk inclusief klinisch relevante respiratoire en cardiovasculaire depressie. Midazolam dient daarom bij deze patiëntenpopulatie zorgvuldig te worden gedoseerd en getitreerd voor het gewenste effect.

Leveraandoeningen

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 8 van 22

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

Pediatische populatie

Zie hierboven en rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor één of meerdere van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van het product.
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.
Ernstige cardio-respiratoire bijwerkingen zijn gemeld. 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.


Voorals pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn kwetsbaar 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 inter-individuele 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 bijv.
 - patiënten met een chronische ademhalingsinsufficiëntie
 - patiënten met chronische nierinsufficiëntie, verminderde leverfunctie (benzodiazepinen kunnen neerslaan of verergering van encefalopathie bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie), of een verminderde hartfunctie
 - 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.

Zoals bij elk middel met CZS onderdrukkende en/of spierverslappende eigenschappen, is bijzondere zorgvuldigheid vereist wanneer midazolam wordt toegediend aan patiënten met myasthenia gravis.

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 9 van 22

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 de volgende symptomen optreden: depersonalisatie, gevoelloosheid en tintelingen van de ledematen, 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 optreden bij therapeutische doses, waarbij het risico toeneemt bij hogere doseringen (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. 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 het ziekenhuis of de behandelkamer uitsluitend onder begeleiding verlaten.

Paradoxe reacties

Het voorkomen van paradoxale reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid, waanvoorstelling, woede, woede-uitbarstingen, agressie, angst, nachtmerries, hallucinaties, psychose, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen, paroxismale opwinding 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. Mocht dit het geval zijn, dan moet worden overwogen om de medicatie stop te zetten.

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 uitscheiding van midazolam kan ook vertraagd zijn bij patiënten met leverdysfunctie, een laag hartminuutvolume en bij neonaten (zie rubriek 5.2).

Slaapapneu

Midazolam ampullen moeten met buitengewone voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met slaapapneusyndroom en patiënten moeten regelmatig gemonitord worden

Pediatrische patiënten

Preterm geboren kinderen en neonaten

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 10 van 22

Vanwege een toegenomen risico van apnoe, is buitengewone voorzichtigheid vereist bij het sederen van 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 kwetsbaar 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").

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 of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Medisch verleden van alcohol of drugsmisbruik:

Gebruik van midazolam dient, evenals andere benzodiazepinen, vermeden te worden bij patiënten met een medisch verleden van alcohol en drugsmisbruik.

Ontslag criteria

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

Risico's van gelijktijdig gebruik van opioïden:


Gelijktijdig gebruik van Midazolam Eugia en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Midazolam Eugia met opiaten moet worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als er een beslissing wordt genomen om Midazolam Eugia of gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per ml, dat wil zeggen 'natriumvrij'. Bij de toediening van grotere volumes van de oplossing (b.v. meer dan 7.5 ml, overeenkomend met > 1 mmol natrium), dient dit bij patiënten met een zoutarm dieet in acht te worden genomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 11 van 22

Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4, 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 toegediend 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 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 maag-darmstelsel niet gepasseerd wordt, terwijl na intramusculaire toediening het effect van CYP3A4 modulatie niet substantieel zal verschillen van dat waargenomen voor intraveneus midazolam.

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.


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

- 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 de intensive care (i.c.) 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

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 12 van 22

meer dan een enkelvoudige intraveneuze dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook van toepassing zijn voor andere azol-antimycotica (zie verderop) omdat verhoogde sedatieve effecten van intraveneus midazolam gemeld zijn, hoewel minder.

- 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.

Het dient in acht genomen te worden 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 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 plasmaconcentraties van orale 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

- De dispositie van intraveneus midazolam werd ook gewijzigd door intraveneus propofol (AUC en halfwaardetijd 1,6-voudig verhoogd).

Protease remmers

- *Saquinavir en andere HIV protease remmers:* gelijktijdige toediening van proteaseremmers kan een grote toename van de midazolamconcentratie veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van de ritonavir-booster 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 vinden in een omgeving als beschreven in de bovenstaande rubriek voor azol-antimycotica, ketoconazole.
- HCV-proteaseremmers: boceprevir en telaprevir verminderen de klaring van midazolam. Dit leidde tot een 3,4-voudige verhoging van de AUC van midazolam na i.v. toediening met een 4-voudige verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 13 van 22

- 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 doses 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 verhoging die optrad na orale toediening van midazolam.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Verapamil / diltiazem verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam respectievelijk met 3- en 4-voud. De terminale halfwaardetijd van midazolam was toegenomen met respectievelijk 41% en 49%.

Diverse geneesmiddelen/kruiden

- Atorvastatine vertoonde een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam vergeleken met de controlegroep.
- Intraveneus fentanyl heeft een zwak remmend effect op de eliminatie van midazolam: de AUC en halfwaardetijd van i.v. midazolam werden 1,5-voudig verhoogd respectievelijk verlengd in 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%.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- 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%.
- De zeer sterke inductie van CYP3A4 na mitotaan of enzalutamide leidde tot een aanzienlijke en langdurige verlaging van de midazolamspiegels bij kankerpatiënten. De AUC van oraal toegediende midazolam werd verminderd naar respectievelijk 5% en 14% van de normale waarden.
- Clobazam en efavirenz zijn zwakke inductoren van de biotransformatie van midazolam en verlagen de AUC van de oorspronkelijke stof met circa 30%. Dit resulteert in een 4-5-voudige 12 verhoging in de verhouding van de actieve metaboliet (α -hydroxymidazolam) ten opzichte van de oorspronkelijke stof, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend.

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 14 van 22

- Vemurafenib heeft invloed op CYP iso-enzymen en remt CYP3A4 licht: herhaalde toediening leidde tot een vermindering in blootstelling aan midazolam na orale toediening van gemiddeld 32% (tot 80% bij sommige personen).
- Efavirenz: de 5-voudige toename van de ratio van de CYP3A4 gegenereerde metaboliet α -hydroxymidazolam naar midazolam bevestigt diens CYP3A4-inducerende effect.

Kruiden en voedsel

- 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 orale midazolam toediening

- Quercetin (zit ook in Gingko biloba) en Panax ginseng hebben beide zwakke enzyminducerende effecten en verminderden de blootstelling aan midazolam na orale toediening met 20-30%.

Acute eiwitverdringing

- Valproïnezuur: een verhoogde concentratie vrij midazolam als gevolg van verdringing van plasma-eiwitbindingsplaatsen door valproïnezuur kan niet worden uitgesloten, maar de klinische relevantie van een dergelijke interactie is niet bekend.

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 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.


Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Midazolam Eugia met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-depressivum effect. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

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. 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 is gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 15 van 22

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 kan midazolam tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien duidelijk noodzakelijk, maar het verdient de voorkeur niet bij een keizersnede gebruikt te 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 slaaptkort of alcoholgebruik kan de kans op verminderde alertheid hoger zijn

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld (*frequentie onbekend, kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens*) bij het parenteraal gebruik van midazolam:

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie volgens de systematiek:

Ze^er vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)


Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Ze^er zelden ($< 1/10,000$)

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

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock.
Psychische stoornissen	Niet bekend	Verwardheid, desoriëntatie, emotionele en stemmingsstoornissen. Verandering in libido Agitatie*, vijandigheid*, woede-uitbarstingen*, agressie*, opwinding*. Lichamelijke afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen, misbruik

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 16 van 22


Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch/clonische bewegingen en spier tremor)*, hyperactiviteit*. Sedatie (verlengd 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. Onthoudingsconvulsies.
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hartstilstand, bradycardie, Kounis-syndroom*.
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypotensie, vasodilatie, thrombophlebitis, thrombose.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Ademhalingsdepressie, apnoe, ademstilstand, dyspnoe, spasmen van de larynx , de hik.
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Misselijkheid, braken, constipatie, droge mond.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huiduitslag, urticaria, pruritus.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend	Vallen, fracturen***
Sociale omstandigheden	Niet bekend	Aanvallen*

* Dergelijke paradoxale bijwerkingen zijn vooral bij kinderen en ouderen gemeld in het bijzonder na parenterale toediening (zie rubriek 4.4).

** Anterograde amnesie kan nog voortduren tot aan het einde van de ingreep en in incidentele gevallen is aanhoudende amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).

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

Afhankelijkheid: Gebruik van midazolam, zelfs van therapeutische doses, kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Na langdurige intraveneuze toediening kan stoppen, met name plotseling stoppen met het middel, vergezeld gaan van onthoudingsverschijnselen waaronder onthoudingsconvulsies (zie rubriek 4.4).

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 17 van 22

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, dysarthria 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, 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

Houdt toezicht op 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 activiteit van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de gammaaminoboterzuur-neurotransmissie (GABA-neurotransmissie) op inhiberende synapsen. Bij de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor GABA verhoogd

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 18 van 22

door positieve allosterische modulatie wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische celmembraan.

Midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. De vrije base is een lipofiele stof, slecht oplosbaar in water.

Door het basisch stikstof op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring kan het actieve bestanddeel met zuur een wateroplosbaar zout vormen. Daardoor ontstaat een stabiel en goed verdragen oplossing voor injectie. In combinatie met de snelle metabolisering resulteert dit in een snelle werking en korte duur van de effecten. Vanwege zijn lage toxiciteit, heeft midazolam een breed therapeutisch bereik.

Farmacodynamische effecten

De farmacologische werking van midazolam wordt gekenmerkt door een korte duur omdat het snel wordt gemetaboliseerd. Midazolam heeft een intensief sederende en slaapinducerende werking. Het heeft ook een anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen. Midazolam verslechtert de psychomotorische functie na enkelvoudige en / of meervoudige doses, maar veroorzaakt minimale hemodynamische veranderingen.

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

Midazolam wordt 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%.

Na rectale toediening


Na rectale toediening wordt midazolam snel geabsorbeerd. Piekconcentraties 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-tijdcurve 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 cerebros핀ale 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.

Metabolisme

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 het cytochroom P4503A4-iso-enzym en alpha-hydroxymidazolam is de voornaamste metaboliet in urine en plasma. De plasmaconcentratie van alpha-hydroxymidazolam bedraagt 12 % van die van de moederstof. Alpha-hydroxymidazolam is farmacologisch actief maar draagt slechts minimaal (ongeveer 10 %) bij aan het effect van intraveneus midazolam.

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 19 van 22

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers ligt de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam tussen 1,5-2,5 uur. De plasmaklaring bedraagt ongeveer 300-500 ml per minuut. Midazolam wordt voornamelijk renaal uitgescheiden (60-80 % van de geïnjecteerde dosis) en wordt teruggevonden als geglucuroconjugueerd alpha-hydroxymidazolam. Minder dan 1 % van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van alpha-hydroxymidazolam is minder dan 1 uur. De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie. Herhaalde toediening van midazolam veroorzaakt geen inductie van enzymen die betrokken zijn bij de 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 neonaten is gemiddeld 6-12 uur, waarschijnlijk tengevolge van een nog onvoldoende ontwikkelde lever en de klaring is verminderd (zie rubriek 4.4). Neonaten met een asfyxie-gerelateerde verminderde lever- of nierfunctie lopen risico op onverwacht hoge serumconcentraties midazolam als gevolg van een significant afgenomen en variabele klaring.

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 distributievolume 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).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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


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 congestief hartfalen de eliminatiehalfwaardetijd langer (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 20 van 22

Er zijn geen voor de voorschrijver 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

Natriumchloride
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet verdund worden met andere oplossingen parenteraal gebruik, uitgezonderd de oplossingen die vermeld zijn onder rubriek 6.6 ‘Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies’.

Wanneer midazolam wordt gemengd met andere geneesmiddelen, moet de compatibiliteit vòòr toediening worden gecontroleerd.

Midazolam slaat neer in oplossingen die waterstofcarbonaat bevatten. Midazolam oplossing voor injectie is niet stabiel in oplossingen met neutrale of alkalische pH-waarde.

Wanneer midazolam wordt gemengd met albumine, amoxicilline natrium, ampicilline natrium, bumetanide, dexamethason natrium fosfaat, dimenhydrinate, floxacilline natrium, furosemide, hydrocortison natrium succinaat, pentobarbital natrium, perfenazine, prochlorperazine edisylaat, ranitidine, thiopental natrium, of trimethoprim/sulfamethoxazol, vormt zich onmiddellijk een wit precipitaat. Wanneer gemengd met nafcillin natrium wordt de oplossing troebel, gevolgd door een wit precipitaat. Wanneer gemengd met ceftazidime, wordt de oplossing troebel. Wanneer gemengd met methotrexate natrium vormt zich een geel precipitaat. Wanneer gemengd met clonidine hydrochloride, treedt een oranje verkleuring op. Wanneer gemengd met omeprazol natrium, treedt een bruine verkleuring op, gevolgd door een bruin precipitaat. Wanneer gemengd met foscarnet natrium, ontwikkelt zich een gas.

Bovendien moet midazolam niet worden vermengd met acyclovir, alteplase, acetazolam dinatrium, diazepam, enoximone, flecainide acetaat, fluorouracil, imipenem, mezlocillin natrium, phenobarbital natrium, phenytoin natrium, kalium canrenoaat, sulbactam natrium, theophylline, tromethamine en urokinase.

6.3 Houdbaarheid

In ongeopende verpakking


3 jaar

Houdbaarheid na openen

Dit geneesmiddel moet direct na openen gebruikt worden.

Houdbaarheid na verdunnen

Chemische en fysische ‘in-use’ stabiliteit is aangetoond voor 72 uur bij +25 °C (zie rubriek 6.6). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct gebruikt te worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de ‘in-use’ bewaarperiode en bewaarcondities voorafgaand aan het

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 21 van 22

gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken is dit niet langer dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities is uitgevoerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de ampul of injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor bewaarcondities van het geopende en verdunde product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Midazolam Eugia 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening:

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

Injectieflacons van kleurloos glas (type I) met broombutyl rubber stop met 50 ml oplossing.

Verpakkingsgroottes: Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen van 2 ml
Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen en verpakkingen van 5 x 5 ampullen van 5 ml
Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen van 10 ml
Verpakkingen van 1, 5 injectieflacons van 50 ml

Midazolam Eugia 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening:

Ampullen van kleurloos glas (type I) met 5 of 25 ml oplossing.

Injectieflacons van kleurloos glas (type I) met broombutyl rubber stop met 50 ml oplossing.

Verpakkingsgroottes: Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen van 5 ml
Verpakkingen van 5, 25 ampullen en verpakkingen van 5 x 5 ampullen van 25 ml
Verpakkingen van 1, 5 injectieflacons van 50 ml

Midazolam Eugia 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening:

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

Verpakkingsgroottes: Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen en verpakkingen van 5 x 5 ampullen van 1 ml
Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen van 2 ml
Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen en verpakkingen van 5 x 5 ampullen van 3 ml
Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen van 5 ml
Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen van 10 ml
Verpakkingen van 5, 10, 25, 50, 100 ampullen van 18 ml


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Midazolam Eugia ampullen en injectieflacons zijn voor eenmalig gebruik. Zie rubriek 6.3 voor houdbaarheid na openen of verdunnen.

Voor gebruik dient de oplossing visueel gecontroleerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen gebruikt te worden.

Ongebruikt product of afval materiaal dient in overeenstemming met de lokale voorschriften te worden vernietigd.

Midazolam Eugia 1 mg/ml, 2 mg/ml en 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening RVG 22594, 22595 en 22596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2307 Pag. 22 van 22

Voor continue intraveneuze infusie, kan midazolam oplossing voor injectie worden verdund tot 15 mg midazolam per 100-1000 ml met één van de volgende oplossingen voor infusie:

- 0.9% NaCl
- 5% and 10% dextrose
- Ringer's oplossing.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta
Waterfront, Floriana
FRN 1914, Malta

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

RVG 22594 - Midazolam Eugia 1 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening
RVG 22595 - Midazolam Eugia 2 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening
RVG 22596 - Midazolam Eugia 5 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie of rectale toediening

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 1999
Datum van hernieuwing van de vergunning: 14 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 29 juli 2023.