

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam B. Braun 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat :	1 mg midazolam (als midazolamhydrochloride; 1,112 mg)
Elke ampul van 5 ml bevat:	5 mg midazolam (als midazolamhydrochloride; 5,56 mg)
Elke fles van 50 ml bevat:	50 mg midazolam (als midazolamhydrochloride; 55,6 mg)
Elke fles van 100 ml bevat:	100 mg midazolam (als midazolamhydrochloride; 111,2 mg)

Hulpstof met bekend effect: 3,5 mg/ml natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie
Heldere kleurloze waterige oplossing.
pH: 2,9 tot 3,7

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam B. Braun is een kortwerkend slaapinducerend geneesmiddel dat is geïndiceerd:

Bij volwassenen:

- **Conscious sedation** vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- **Algehele anesthesie**
 - premedicatie vóór inleiding van algehele anesthesie
 - inleiding van algehele anesthesie
 - als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie
- **Sedatie bij intensieve verzorging**

Bij kinderen:

- **Conscious sedation** vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.

- **Algehele anesthesie**
- voor premedicatie vóór inleiding van algehele anesthesie
- **Sedatie bij intensieve verzorging**

4.2 Dosering en wijze van toediening

Standaarddosering

Midazolam is een krachtig sedatief middel waarbij titratie en langzame toediening vereist zijn. Titratie wordt ten sterkste aanbevolen om op veilige wijze het gewenste sedatieniveau te bereiken naargelang de klinische behoefte, de fysieke 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.

Tabel 1: Standaarddoseringen

Indicatie	Volwassenen < 60 j	Volwassenen ≥ 60 j / 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 tot 5 jaar Startdosis: 0,05-0,1 mg/kg Totale dosis: < 6 mg IV bij patiënten van 6 tot 12 jaar Startdosis: 0,025-0,05 mg/kg Totale dosis: < 10 mg rectaal bij patiënten > 6 maanden 0,3-0,5 mg/kg IM bij patiënten van 1 tot 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 optitratie naar behoefte IM 0,025-0,05 mg/kg	Rectaal bij patiënten > 6 maanden 0,3-0,5 mg/kg IM bij patiënten van 1 tot 15 jaar 0,08 - 0,2 mg/kg
Anesthesie inleiding	IV 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg zonder premedicatie)	IV 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg zonder premedicatie)	
Sedatieve component bij	IV intermitterende doses	IV lagere doses dan	

Indicatie	Volwassenen < 60 j	Volwassenen ≥ 60 j / verzwakt of chronisch ziek	Kinderen
gecombineerde anesthesie	van 0,03-0,1 mg/kg of continu infuus van 0,03-0,1 mg/kg/u	aanbevolen voor volwassenen < 60 jaar	

Indicatie	Volwassen < 60 jaar	Volwassenen ≥ 60 jaar / verzwakt of chronisch ziek	Pediatrie patiënten
Sedatie bij intensieve verzorging eenheden (IVE)	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 pasgeboren zuigelingen ≤ 32 weken zwangerschapsduur 0,03 mg/kg/u IV bij pasgeboren zuigelingen > 32 weken en zuigelingen 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

Dosering bij “conscious sedation”

Om een bewuste sedatie voorafgaand aan een diagnostische of chirurgische ingreep te bereiken, wordt midazolam intraveneus toegediend.

De dosis moet individueel worden aangepast en moet getitreerd worden en mag niet door een snelle of enkelvoudige bolusinjectie worden toegediend.

Het begin van de sedatie kan per individu verschillen afhankelijk van de fysieke gesteldheid van de patiënt en de precieze wijze van doseren (bv de snelheid van toediening en de toegediende hoeveelheid).

Indien nodig kunnen, naargelang 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 intraveneuze injectie van midazolam dient langzaam te geschieden met een snelheid van ongeveer 1 mg in 30 seconden.

Bij volwassenen beneden 60 jaar bedraagt de startdosis 2 tot 2,5 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 1 mg worden gegeven.

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, bedraagt de aanvangsdosis 0,5 tot 1 mg 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1 mg worden gegeven. Aangezien bij deze patiënten het piekeffect mogelijk minder snel wordt bereikt, moet aanvullende midazolam zeer langzaam en behoedzaam worden getitreerd. Een totale dosis groter dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Pediatrie patiënten

Intraveneuze toediening: midazolam dient langzaam getitreerd te worden tot het gewenste klinische effect is bereikt. De startdosis moet over 2 tot 3 minuten worden toegediend.

Daarna moet gedurende een aanvullende periode van 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, moet de titratie verder gezet worden met 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 bewuste sedatie bij kinderen jonger dan 6 maanden niet wordt aanbevolen.
- **Pediatrische patiënten van 6 maanden tot en met 5 jaar:** startdosis 0,05 tot 0,1 mg/kg. Een totale dosis tot 0,6 mg/kg kan nodig zijn om het gewenste eindpunt te bereiken maar de totale dosis mag 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:** startdosis 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 oplossing 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: 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 boven intramusculaire injectie omdat deze toedieningsweg pijnlijk is.

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

Dosering als premedicatie bij algehele anesthesie

Premedicatie met midazolam, kort voor een ingreep toegediend, veroorzaakt sedatie (inductie van slaap of slaperigheid en vermindering van angst), spierrelaxatie en anterograde amnesie.

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 adequate observatie van de patiënt verplicht omdat de inter-individuele gevoeligheid kan variëren en overdosingsymptomen kunnen optreden.

Volwassenen

Voor preoperatieve sedatie en om het geheugenverlies van preoperatieve gebeurtenissen te bevorderen, bedraagt de aanbevolen dosis voor volwassenen met ASA fysieke statusclassificatie I

en II en beneden de 60 jaar 1 tot 2 mg intraveneus indien nodig herhaald, 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 intraveneuze dosis bedraagt 0,5 mg en moet naar behoefte langzaam worden opgetitreerd. De aanbevolen intramusculaire dosis is 0,025 tot 0,05 mg/kg en de gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg. In geval van gelijktijdige toediening van anesthetica dient de dosis midazolam te worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

Neonaten en kinderen tot 6 maanden oud

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

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 oplossing 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 intramusculaire injectie 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, werkzaam en veilig zijn.

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

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

Inleiding van algehele 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 naargelang de leeftijd en de klinische status van de patiënt.

Wanneer midazolam voorafgaand aan of in combinatie met andere intraveneuze of inhalatiemiddelen vóór inleiding van de anesthesie wordt gebruikt, dient de startdosis van elk middel beduidend verlaagd te worden, soms zelfs tot slechts 25% van de gebruikelijke startdosis van de afzonderlijke middelen.

Het gewenste anesthesieniveau wordt door trapsgewijze titratie bereikt. De inleidingsdosis midazolam dient langzaam intraveneus 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 kregen, zal een intraveneuze 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 intraveneus). 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, verzwakte of chronisch zieke patiënten die premedicatie kregen, moet de dosis aanzienlijk worden verlaagd, bijv. tot 0,05 tot 0,15 mg/kg, intraveneus toegediend over een periode van 20 tot 30 seconden en moet rekening worden gehouden met 2 minuten alvorens het effect merkbaar is.
- 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 vervolg doses intraveneus toe te dienen (variërend tussen 0,03 en 0,1 mg/kg) ofwel door een continue intraveneuze infusie 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 bij intensieve verzorging

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

Intraveneuze 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.

Intraveneuze onderhoudsdosis: 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.

Kinderen ouder dan 6 maanden

Bij geïntubeerde en beademde pediatrie 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 continue intraveneuze infusie met 0,06 tot 0,12 mg/kg/u (1 tot 2 microgram/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 getriteerd worden en de patiënt moet gecontroleerd worden op hemodynamische instabiliteit bvb. 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.

Neonaten en kinderen tot 6 maanden oud

Midazolam dient als een continue intraveneuze infusie toegediend te worden, te beginnen met 0,03 mg/kg/u (0,5 microgram/kg/min) bij neonaten met een zwangerschapsduur \leq 32 weken of 0,06 mg/kg/u (1 microgram/kg/min) bij neonaten met een zwangerschapsduur $>$ 32 weken en bij kinderen tot en met 6 maanden oud.

Intraveneuze oplaaddoses worden niet aanbevolen bij premature zuigelingen, neonaten en kinderen tot en met 6 maanden; het is beter om de infusie 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 werkzame dosis toe te dienen en om mogelijke kans op cumulatie van het geneesmiddel te verkleinen.

Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

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

Gebruik bij speciale populaties

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kan midazolam vergezeld gaan van een sterkere en langdurigere sedatie, mogelijk inclusief klinisch relevante ademhalings- en cardiovasculaire depressie. Daarom moet midazolam bij deze patiëntenpopulatie voorzichtig worden gedoseerd en getitreerd om het gewenste effect te behalen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Door een verminderde leverfunctie daalt de klaring van intraveneuze midazolam met een toename van de terminale halfwaardetijd tot gevolg. Daardoor kunnen de klinische effecten sterker en langduriger zijn. De vereiste dosis midazolam kan verlaagd zijn en passende controle van de vitale functies moet worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor midazolam, voor benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bewuste sedatie bij patiënten met ernstige ademhalingsinsufficiëntie of acute ademhalingsdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Midazolam mag uitsluitend worden toegediend door ervaren artsen in een omgeving die volledig is uitgerust voor de bewaking en ondersteuning van de respiratoire en cardiovasculaire functie en door personen die specifiek zijn getraind in het herkennen en behandelen van de te verwachten bijwerkingen, met inbegrip van beademing en hartreanimatie..

Er zijn ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen 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 ziekte.

Speciale voorzorgen zijn vereist voor de indicatie 'conscious sedation' bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie.

Vooraf 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.

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor premedicatie, is adequate observatie van de patiënt na toediening verplicht omdat de interindividuele gevoeligheid varieert 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:
 - patiënten met een chronische ademhalingsinsufficiëntie,
 - patiënten met chronische nierinsufficiëntie,
 - patiënten met een verminderde leverfunctie (bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kunnen benzodiazepinen encefalopathie uitlokken of verergeren),
 - patiënten met 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.

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 bij intensieve verzorging is enig verlies van werkzaamheid gemeld.

Afhankelijkheid

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor langdurige sedatie bij intensieve verzorging, 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; het is ook groter bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de medische voorgeschiedenis (zie rubriek 4.8).

Ontwenningssverschijnselen

Tijdens een langdurige behandeling met midazolam bij intensieve verzorging kan zich een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen. Het plotseling stoppen met de behandeling zal daarom gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen. 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 zich voordoen: depersonalisatie, een doof gevoel en tinteling van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact.

Omdat het risico van ontweningsverschijnselen groter is na plotseling stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen om de doses geleidelijk te verminderen.

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doses (dikwijls is dit verschijnsel zeer gewenst in situaties zoals vóór en tijdens een chirurgische of diagnostische ingreep). De duur ervan is direct gerelateerd aan de toegediende dosis, waarbij het risico toeneemt 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 het ziekenhuis of de behandelkamer uitsluitend onder begeleiding verlaten.

Paradoxe reacties

Het voorkomen van paradoxale reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-klonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid, delusie, boosheid, agressie, angst, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere ongewenste gedragseffecten, 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. Indien deze reacties optreden, dient stopzetting van het geneesmiddel te worden overwogen.

Slaapapneu

Midazolam dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met het slaapapneusyndroom en patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Veranderde eliminatie van midazolam

De eliminatie van midazolam kan veranderen bij patiënten die middelen krijgen die CYP3A4 remmen of induceren en de dosis midazolam moet mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast (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).

Preterme zuigelingen en neonaten

Vanwege een toegenomen risico van apnoe, is buitengewone voorzichtigheid vereist bij het sederen van (voorheen) niet-geïntubeerde preterme 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. Er zijn ongewenste hemodynamische voorvallen gemeld bij pediatrie patiënten met cardiovasculaire instabiliteit; snelle intraveneuze toediening dient bij deze populatie te worden vermeden.

Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden

Bij deze populatie is midazolam alleen geïndiceerd voor sedatie bij intensieve verzorging. Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder kwetsbaar voor luchtwegobstructie en hypoventilatie en daarom moet de dosis in kleine stapjes worden opgetitreerd tot het klinische effect is bereikt en is zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging vereist (zie ook rubriek 'Preterme zuigelingen en neonaten' hierboven).

Gelijktijdig gebruik van alcohol/ CZS onderdrukkende middelen

Het gelijktijdig gebruik van midazolam met alcohol en/of CZS onderdrukkende middelen dient te worden vermeden. Bij dergelijk gebruik bestaat de mogelijkheid dat de klinische effecten van midazolam worden versterkt, mogelijk inclusief ernstige sedatie die kan leiden tot coma of overlijden, of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

Net als andere benzodiazepinen dient het gebruik van midazolam te worden vermeden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Criteria voor ontslag

Na behandeling met midazolam mogen patiënten het ziekenhuis of de behandelkamer uitsluitend op aanbeveling van de behandelend arts en onder begeleiding verlaten. Het wordt aanbevolen dat de patiënt na ontslag op weg naar huis wordt begeleid.

Bijzondere waarschuwingen/voorzorgen ten aanzien van hulpstoffen

Midazolam B. Braun 1 mg/ml

Dit geneesmiddel bevat 17,63 mg natrium per ampul van 5 ml, overeenkomend met 0,88% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 176,33 mg natrium per fles van 50 ml, overeenkomend met 8,81% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 352,65 mg natrium per fles van 100 ml, overeenkomend met 17,63% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 69% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium.

Midazolam B. Braun 1 mg/ml wordt als natriumrijk beschouwd. Hiermee moet met name rekening mee worden gehouden voor personen op een zoutarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4-enzymen (CYP3A4 en CYP3A5). Inhibitoren en inductoren van CYP3A kunnen de plasmaconcentraties en daardoor de effecten van midazolam respectievelijk verhogen en verlagen, waardoor overeenkomstige dosisaanpassingen nodig kunnen zijn.

Farmacokinetische interacties met CYP3A4-inhibitoren of -inductoren zijn meer uitgesproken voor orale midazolam dan voor intraveneuze midazolam, vooral omdat CYP3A4 ook voorkomt in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal. Dit komt doordat voor de orale toedieningsweg zowel de systemische klaring als de beschikbaarheid veranderen, terwijl voor de parenterale toedieningsweg alleen de verandering in systemische klaring in werking treedt. Na een enkelvoudige dosis van intraveneus toegediende midazolam zal het gevolg voor het maximale klinische effect door CYP3A4-remming gering zijn, terwijl het effect langer kan aanhouden. Na langdurige toediening van midazolam zal echter zowel de mate als de duur van het effect verhoogd zijn in aanwezigheid van CYP3A4-remming.

Er zijn geen beschikbare onderzoeken naar CYP3A4-modulatie op de farmacokinetiek van midazolam na rectale en intramusculaire toediening. Naar verwachting zullen deze interacties minder uitgesproken zijn voor de rectale dan voor de orale toedieningsweg, omdat het maag-darmkanaal wordt omzeild, terwijl de effecten van CYP3A4-modulatie na intramusculaire toediening niet substantieel zouden moeten verschillen van de effecten die worden gezien bij intraveneus toegediende midazolam.

Nauwlettende controle van het klinische effect en de vitale parameters tijdens het gebruik van midazolam wordt daarom aanbevolen, en er moet rekening mee worden gehouden dat deze meer uitgesproken kunnen zijn en langer kunnen aanhouden na gelijktijdige toediening van een

CYP3A4-inhibitor, zelfs na een enkelvoudige dosis. Er moet rekening mee worden gehouden dat toediening van hoge doses of langdurige infusies van midazolam aan patiënten die sterke CYP3A4-inhibitoren krijgen, kan leiden tot langdurige hypnotische effecten, vertraagd bijkomen uit de narcose en ademhalingsdepressie, waarvoor dus dosisaanpassingen nodig zijn.

Met betrekking tot inductie moet er rekening mee worden gehouden dat het inductieproces enkele dagen vergt om het maximale effect te bereiken en ook enkele dagen om weer te verdwijnen. In tegenstelling tot een behandeling van enkele dagen met een inductor leidt een kortdurende behandeling naar verwachting tot minder sterke geneesmiddeleninteracties met midazolam. Voor sterke inductoren kan een relevante inductie zelfs na een kortdurende behandeling niet worden uitgesloten.

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

Tabel 2: Interacties tussen midazolam en geneesmiddelen die CYP3A remmen

Geneesmiddel	Interactie met intraveneuze midazolam ^a
Azol-antimycotica^b	
Ketoconazol, voriconazol	Ketoconazol en voriconazol lieten de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met respectievelijk een factor 5 en een factor 3-4 toenemen, terwijl de terminale halfwaardetijd toenam met ongeveer een factor 3. Indien parenterale midazolam gelijktijdig wordt toegediend met deze sterke CYP3A-inhibitoren, dient dit te gebeuren op een IC-afdeling of in een vergelijkbare omgeving, waar nauwlettende klinische controle en een passende medische behandeling gegarandeerd zijn in geval van ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie. Toediening en stapsgewijze aanpassing van de dosering dienen te worden overwogen, met name indien meer dan een intraveneuze dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook gelden voor andere azol-antimycotica, aangezien vergrote sedatieve effecten van intraveneus toegediende midazolam, zij het in mindere mate, zijn gemeld.
Fluconazol, itraconazol	Fluconazol en itraconazol lieten de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam beide met een factor 2-3 toenemen in combinatie met een toename van de terminale halfwaardetijd met een factor 2,4 voor itraconazol en een factor 1,5 voor fluconazol.

Posaconazol	Posaconazol liet de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met ongeveer een factor 2 toenemen.
Macrolide antibiotica	
Erytromycine	Erytromycine leidde tot een toename van de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met ongeveer een factor 1,6-2 in combinatie met een toename van de terminale halfwaardetijd van midazolam met een factor 1,5-1,8.
Claritromycine	Claritromycine liet de plasmaconcentraties van midazolam toenemen met maximaal een factor 2,5 in combinatie met een toename van de terminale halfwaardetijd met een factor 1,5-2.
Telitromycine, Roxitromycine	<i>Informatie van orale midazolam</i> Telitromycine liet de plasmaspiegels van orale midazolam met een factor 6 toenemen. Hoewel er geen informatie beschikbaar is over roxitromycine met intraveneus toegediende midazolam, wijst het lichte effect op de terminale halfwaardetijd van orale midazolam tablet, die toeneemt met 30%, erop dat de effecten van roxitromycine op intraveneuze midazolam gering kunnen zijn.

Intraveneuze anesthetica	
Propofol	Intraveneuze propofol liet de AUC en de halfwaardetijd van intraveneuze midazolam toenemen met een factor 1,6.
Proteaseremmers^c	
Saquinavir en andere HIV (humaan immuno-deficiëntievirus)-proteaseremmers	Gelijktijdige toediening met proteaseremmers kan een grote toename in de concentratie midazolam veroorzaken. Bij gelijktijdige toediening met ritonavir-boosted lopinavir namen de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam toe met een factor 5,4, in combinatie met een vergelijkbare toename in terminale halfwaardetijd. Indien parenterale midazolam gelijktijdig wordt toegediend met HIV-proteaseremmers, dient het hierboven gegeven advies voor de azol-antimycotica ketoconazol en voriconazol te worden gevolgd.
Hepatitis C-virus (HCV)-proteaseremmers	Boceprevir en telaprevir verminderen de klaring van midazolam. Dit effect leidde tot een 3,4-voudige toename van de AUC van midazolam na intraveneuze toediening en verlengde de eliminatiehalfwaardetijd ervan met een factor 4.
Calciumkanaalblokkeerders	
Diltiazem	Een enkelvoudige dosis diltiazem gegeven aan patiënten die een CABG ('coronary artery bypass grafting') ondergingen, liet de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met ongeveer 25% toenemen en de terminale halfwaardetijd werd verlengd met 43%. Dit was minder dan de 4-voudige toename die werd gezien na orale toediening van midazolam.
Verapamil	<i>Informatie van orale midazolam</i> Verapamil liet de plasmaconcentraties van orale midazolam met een factor 3 toenemen. De terminale halfwaardetijd van midazolam werd verlengd met 41%.
Diverse geneesmiddelen/kruiden	
Atorvastatine	Atorvastatine leidde tot een 1,4-voudige toename in plasmaconcentraties van intraveneus toegediende midazolam vergeleken met de controlegroep.
Fentanyl	Intraveneuze fentanyl is een zwakke inhibitor van de eliminatie van midazolam: de AUC en halfwaardetijd van intraveneus toegediende midazolam namen in aanwezigheid van fentanyl toe met een factor 1,5.
Nefazodon	<i>Informatie van orale midazolam</i> Nefazodon liet de plasmaconcentraties van orale midazolam toenemen met een factor 4,6 met een toename van de terminale halfwaardetijd ervan met een factor 1,6.
Aprepitant	<i>Informatie van orale midazolam</i> Aprepitant bij doses van 80 mg/dag en hoger liet de plasmaconcentraties van orale midazolam dosisafhankelijk toenemen met ongeveer een factor 3,3 en de terminale halfwaardetijd met ongeveer een factor 2.

Tyrosinekinaseremmers	<i>Informatie van orale midazolam</i> Er is aangetoond dat tyrosinekinaseremmers sterke inhibitoren van CYP3A4 in vitro (imatinib, lapatinib) of in vivo (idelalisib) zijn. Na gelijktijdige toediening van idelalisib was de blootstelling aan orale midazolam gemiddeld met een factor 5,4 toegenomen.
NK1-receptorantagonisten	<i>Informatie van orale midazolam</i> NK1-receptorantagonisten (aprepitant, netupitant, casoprepitant) lieten de plasmaconcentraties van orale midazolam dosisafhankelijk met maximaal ongeveer een factor 2,5-3,5 toenemen en de terminale halfwaardetijd met ongeveer een factor 1,5-2.
Overige	<i>Informatie van orale midazolam</i> Voor een aantal geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen werd een zwakke interactie met de eliminatie van midazolam waargenomen met gelijktijdige veranderingen in de blootstelling eraan (< 2-voudige verandering in AUC) (everolimus, ciclosporine, simeprevir, propiverine). Deze zwakke interacties worden naar verwachting verder verzwakt na intraveneuze toediening.

^a Voor sommige interacties wordt aanvullende informatie over het gebruik van oraal toegediende midazolam verstrekt. Interacties met CYP3A-inhibitoren zijn meer uitgesproken voor orale dan voor intraveneuze midazolam. Midazolam B. Braun is niet geïndiceerd voor orale toediening.

^b Indien midazolam oraal wordt gegeven met een azol-antimycoticum (in het bijzonder ketoconazol, itraconazol of voriconazol), zal de blootstelling eraan drastisch hoger worden vergeleken met intraveneuze toediening.

^c Op basis van gegevens voor andere CYP3A4-inhibitoren zijn de plasmaconcentraties van midazolam naar verwachting aanzienlijk hoger wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Daarom dienen proteaseremmers niet gelijktijdig te worden toegediend met oraal toegediende midazolam.

Tabel 3: Interacties tussen midazolam en geneesmiddelen die CYP3A induceren

Geneesmiddel	Interactie met intraveneuze midazolam^a
Rifampicine	Rifampicine liet de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met ongeveer 60% afnemen na 7 dagen van rifampicine 600 mg/dag. De terminale halfwaardetijd nam af met ongeveer 50-60%. <i>Informatie van orale midazolam</i> Rifampicine liet de plasmaconcentraties van orale midazolam met 96% afnemen bij gezonde proefpersonen en de psychomotore effecten ervan gingen vrijwel geheel verloren.
Carbamazepine, fenytoïne	<i>Informatie van orale midazolam</i> Herhaalde doseringen van carbamazepine of fenytoïne resulteerden in een afname van plasmaconcentraties van orale midazolam met maximaal 90% en een verkorting van de terminale halfwaardetijd met 60%.
Mitotaan, enzalutamide	<i>Informatie van orale midazolam</i> De zeer sterke CYP3A4-inductie die wordt gezien na mitotaan of enzalutamide resulteerde in een sterke en lang aanhoudende afname van midazolamspiegels bij kankerpatiënten. De AUC van oraal toegediende midazolam werd verminderd tot respectievelijk 5% en 14% van de normale waarden.
Ticagrelor	Ticagrelor is een zwakke CYP3A-inductor en heeft slechts kleine effecten op de blootstelling aan intraveneus toegediende midazolam (-12%) en 4-hydroxymidazolam (-23%).
	<i>Informatie van orale midazolam</i>

Clobazam, efavirenz	Clobazam en efavirenz zijn zwakke inductoren van het midazolammetabolisme en verminderen de AUC van de moederstof met ongeveer 30%. Er is een resulterende 4-5-voudige toename in de ratio van de actieve metaboliet (1'-hydroxymidazolam) tot de moederstof, maar de klinische betekenis hiervan is niet bekend.
Vemurafenib	<i>Informatie van orale midazolam</i> Vemurafenib moduleert CYP-iso-enzymen en induceert CYP3A4 in lichte mate: Toediening van herhaalde doses resulteerde in een gemiddelde afname van de blootstelling aan orale midazolam van 39% (maximaal 80% bij individuen).
Kruiden en voedsel	
Sint-janskruid	Sint-janskruid liet de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20-40% afnemen in combinatie met een afname van de terminale halfwaardetijd van ongeveer 15-17%. Het CYP3A4-inducerende effect kan variëren afhankelijk van het specifieke sint-janskruidextract.
Quercetine	<i>Informatie van orale midazolam</i> Quercetine (wat ook voorkomt in ginkgo biloba) en panax ginseng hebben beide zwakke enzym-inducerende effecten en verminderden de blootstelling aan midazolam na orale toediening ervan met ongeveer 20-30%.
Acute eiwitverschuiving	
Valproïnezuur	Toegenomen concentraties van vrije midazolam door verplaatsing vanaf de plasma-eiwitbindende locaties door valproïnezuur kunnen niet worden uitgesloten. De klinische relevantie van een dergelijke interactie is niet bekend.

^a Voor sommige interacties wordt aanvullende informatie over het gebruik van oraal toegediende midazolam verstrekt. Interacties met CYP3A-inductoren zijn meer uitgesproken voor orale dan voor intraveneuze midazolam. Midazolam B. Braun is niet geïndiceerd voor orale toediening.

Farmacodynamische geneesmiddeleninteracties

De gelijktijdige toediening van midazolam met andere sedatieve/hypnotische middelen en CZS onderdrukkende middelen, waaronder alcohol, resulteert waarschijnlijk in versterkte sedatie en cardiorespiratoire depressie.

Voorbeelden omvatten opiaatderivaten (of ze nu worden gebruikt als analgetica, antitussiva of als substitutiebehandeling), antipsychotica, andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat, sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistaminen en centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen.

Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Alcoholgebruik moet ten sterkste worden vermeden in geval van midazolamtoediening.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over midazolam om de veiligheid ervan tijdens de zwangerschap te beoordelen. Dieronderzoek duidt 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 wordt aangenomen dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen met zich meebrengt.

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 zuigelingen 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 mag midazolam tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit duidelijk noodzakelijk is, maar 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. Moeders die borstvoeding geven, dient aangeraden te worden gedurende 24 uur na toediening van midazolam geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

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 behandelende arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat.

Het wordt aanbevolen dat de patiënt na ontslag in gezelschap naar huis gaat.

Indien de patiënt onvoldoende slaap heeft gehad of alcohol heeft geconsumeerd, is de kans op verminderde alertheid verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden naar hun frequentie van optreden ingedeeld als volgt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden (<1/10.000)

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

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

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock

Psychische stoornissen

Staat van verwardheid, desoriëntatie, emotionele en stemmingsstoornissen, veranderingen in libido

Agitatie*, vijandigheid*, woede*, agressiviteit*, opgewondenheid*

Lichamelijke afhankelijkheid van middelen en het abstinentiesyndroom, misbruik

Zenuwstelselaandoeningen

Sedatie (verlengd en postoperatief), afgenomen waakzaamheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie, waarvan de duur direct gerelateerd is aan de toegediende dosis. Anterograde amnesie kan nog steeds aanwezig zijn bij het eind van de ingreep en in incidentele gevallen is een verlengde amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).

Convulsies zijn vaker gemeld bij premature zuigelingen en neonaten.

Convulsies door onthouding van middelen.

Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-klonische bewegingen en spiertremor)*, hyperactiviteit*.

Hartaandoeningen

Hartstilstand, bradycardie, Kounis-syndroom**

Bloedvataandoeningen

Hypotensie, vaatverwijding, tromboflebitis, trombose

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Ademhalingsdepressie, apnoe, ademstilstand, dyspnoe, spasmen van de larynx, hik

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Rash, urticaria, jeuk

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vermoeidheid, erytheem en pijn op de plaats van de injectie

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Vallen, fracturen. Het risico op vallen en botfracturen is verhoogd bij patiënten die gelijktijdig sedativa innemen (waaronder alcoholische dranken) en bij oudere patiënten.

Sociale omstandigheden

Aanranding*

* Dergelijke paradoxale geneesmiddelreacties zijn vooral bij kinderen en ouderen gemeld (zie rubriek 4.4).

** in het bijzonder na parenterale toediening

Verminderde nierfunctie: Er is een grotere kans op geneesmiddelbijwerkingen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Afhankelijkheid: Gebruik van midazolam – zelfs van therapeutische doses – kan leiden tot het voorkomen van lichamelijke afhankelijkheid. Na langdurige intraveneuze toediening kan stopzetting, met name plotseling stoppen met het product, gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen, waaronder onthoudingsconvulsies (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen van misbruik gemeld.

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn voorgekomen. 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie - Postbus 97, B-1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 OverdoseringSymptomen

Zoals andere benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosering van midazolam is zelden levensbedreigend als het geneesmiddel alleen wordt ingenomen, maar kan leiden tot areflexie, hypotensie, cardiorespiratoire depressie, apnoe en in zeldzame gevallen tot coma.

Wanneer coma optreedt, duurt dit meestal een paar uur. Het effect kan langdurig en klinisch significant zijn, in het bijzonder bij oudere patiënten. De effecten van benzodiazepinen op ademhalingsdepressie zijn veel ernstiger bij patiënten met aandoeningen van het ademhalingssysteem.

Benzodiazepinen vergroten de effecten van andere CZS onderdrukkende middelen, waaronder alcohol.

Behandeling

In de meeste gevallen is alleen controle van de vitale functies vereist. Bij de behandeling van overdosering dient speciale aandacht te worden geschonken aan de respiratoire en cardiovasculaire functies op de i.c. De benzodiazepinenantagonist flumazenil is geïndiceerd in geval van een ernstige intoxicatie gepaard gaande met coma of ademhalingsdepressie. Het heeft een korte halfwaardetijd,

zodat patiënten bij wie flumazenil is toegediend, moeten worden gecontroleerd nadat de effecten van het middel zijn verdwenen.

Voorzichtigheid moet betracht worden wanneer flumazenil wordt gebruikt in gevallen van mengintoxicaties en bij epileptici die reeds behandeld worden met benzodiazepinen.

Flumazenil moet niet worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met tricyclische antidepressiva, epileptogene geneesmiddelen of bij patiënten met een abnormaal ECG (QRS of QT prolongatie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa - Benzodiazepinenderivaten; ATC-code: N05CD08.

Midazolam heeft hypnotische en sedatieve effecten die worden gekenmerkt doordat ze snel optreden en kort duren. Het heeft ook anxiolytische, anticonvulsieve en spierverslappende effecten. Midazolam verstoort de psychomotorische functie na een enkelvoudige dosis en/of meervoudige doses, maar veroorzaakt minimale hemodynamische veranderingen.

De centrale werking van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de GABA-erge neurotransmissie van inhiberende synapsen. Bij aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter versterkt via positieve allosterische modulatie, wat leidt tot een versterkte werking van vrijgekomen GABA op de postsynaptische transmembraanchloride-ionenflux.

Chemisch gezien is midazolam een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. Alhoewel de vrije base een lipofiele stof, slecht oplosbaar in water is, kan door het basisch stikstof op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring de werkzame stof met zuur een wateroplosbaar zout vormen, waardoor een stabiel en goed verdragen oplossing voor injectie ontstaat. Dit, in combinatie met de snelle metabole transformatie, is de reden voor een snelle intrede van de werking en voor kortdurende effecten. Vanwege zijn geringe toxiciteit heeft midazolam een breed therapeutisch spectrum.

Na intramusculaire of intraveneuze 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 injectie*

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

– *na rectale toediening*

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

Distributie

Na een intraveneuze injectie laat midazolam een plasmaconcentratie-tijd-curve zien met één of twee aparte distributiefasen.

Het distributievolume bij steady-state is 0,7 tot 1,2 l/kg.

Midazolam wordt voor 96 tot 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.

Metabolisme

Midazolam wordt bijna geheel door biotransformatie uitgescheiden.

Het deel van de dosis dat door de lever wordt onttrokken, is geschat op 30 tot 60%.

Midazolam wordt gehydroxyleerd door het cytochroom P450 CYP3A4- en CYP3A5-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.

Eliminatie

Bij jonge gezonde vrijwilligers varieert de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam van 1,5 tot 2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet is korter dan 1 uur; daarom nemen de concentratie van de moederstof en de hoofdmethylmetaboliet na toediening van midazolam in gelijke mate af.

De plasmaklaring van midazolam bedraagt ongeveer 300-500 ml/per minuut.

De metabolieten van midazolam worden voornamelijk renaal uitgescheiden: 60-80% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als geglucuroconjugerd alpha-hydroxymidazolam.

Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden.

De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie. Herhaalde toedieningen van midazolam induceren geen geneesmiddelmetaboliserende enzymen.

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 12 uur, waarschijnlijk ten gevolge van een nog onvoldoende ontwikkelde lever, en de klaring is verminderd (zie rubriek 4.4). Neonaten met een asfyxiegerelateerde verminderde lever- en nierfunctie lopen het risico dat zij onverwachts een hoge serumconcentratie midazolam opbouwen ten gevolge van een aanzienlijk verminderde en variabele klaring.

Zwaarlijvige patiënten

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van niet-gebonden midazolam is niet gewijzigd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. De farmacologisch licht actieve belangrijkste metabooliet van midazolam, 1'-hydroxymidazolamglucuronide, die wordt uitgescheiden via de nieren, wordt opgehoopt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Deze ophoping kan zorgen voor een langer aanhoudende sedatie. Daarom moet midazolam met voorzichtigheid worden toegediend en worden getitreerd tot het gewenste effect is bereikt (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 preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Onderzoek bij neonatale muizen duidt erop dat midazolam apoptotische neurodegeneratie kan uitlokken in het zich ontwikkelende muizenbrein, in het bijzonder wanneer het wordt gecombineerd met andere anesthetica. Deze effecten zijn echter niet gereproduceerd bij mensen en de dosis die bij muizen werd gebruikt, was hoger dan de aanbevolen dosis midazolam voor neonatale patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride
Zoutzuur 10%
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Midazolam B. Braun kan onverenigbaar zijn met alkalische parenterale preparaten met inbegrip van oplossingen voor parenterale voeding met een alkalische pH.

Midazolam mag niet gemengd worden met oplossingen die bicarbonaat of andere alkalische oplossingen, aminoglycosiden, amoxicilline, aminofylline, fosfaten of fenothiazines bevatten, gezien chemische onverenigbaarheid en het optreden van neerslag.

Dit geneesmiddel mag niet worden verdund in een oplossing van dextranen.

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

In de literatuur werd onverenigbaarheid van midazolam met injecteerbare bereidingen van de volgende werkzame stoffen gerapporteerd:

aciclovir	Imipenem
albumin	natriummezclocilline
alteplase (humane plasminogeenactivator)	natriumomeprazol
natriumamoxicilline	natriumfenobarbiton
natriumacetazolamide	natriumfenytoïne
bumetanide	perfenazine-enanthaat
dexamethason-21-diwaterstoffosfaat	kaliumcanrenoaat
diazepam	ranitidinehydrochloride
dimenhydrinaat	natriumhydrocortison-21-waterstofsuccinaat
dinatriummethotrexaat	natriumsulbactam/natriumampicilline
enoximon	theofylline
flecaïnideacetaat	natriumthiopental
fluoro-uracil	trimethoprim/sulfamethoxazol
foliumzuur	trometamol
Natriumfoscarnet	urokinase
Natriumfurosemide	

6.3 Houdbaarheid

– ongeopend

Glazen ampullen:	3 jaar
Polyethyleen ampullen:	2 jaar
Polyethyleen flessen:	*: Klimaatzone 1, 2 en 4: 3 jaar Klimaatzone 3: 2 jaar

* de houdbaarheid varieert naargelang de bewaarcondities van het product

– na opening van de verpakking

Dit geneesmiddel moet direct na opening worden gebruikt.

– na verdunning

De oplossing blijft chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur en gedurende 3 dagen bij 5 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moeten verdunningen meteen na de bereiding worden gebruikt. Als ze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijd en -omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal mag de oplossing niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C worden bewaard tenzij de verdunning werd uitgevoerd in gecontroleerde en bewezen aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

De verpakkingen in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Ampullen van kleurloos glas, type I,
inhoud: 5 ml.
Grootte van de verpakking: verpakkingen van 10 ampullen
- Transparante polyethyleen ampullen (polyethyleen met lage dichtheid, LDPE),
inhoud: 5 ml.
Grootte van de verpakking: verpakkingen van 4, 10 of 20 ampullen
- Transparante polyethyleen flessen (polyethyleen met lage dichtheid, LDPE)
inhoud: 50 ml en 100 ml
Grootte van de verpakking: verpakkingen van 10 flessen

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Het product wordt geleverd in verpakkingen voor eenmalig gebruik. Ongebruikte inhoud van geopende verpakkingen dient onmiddellijk te worden afgevoerd.

Midazolam B. Braun kan worden verdund in

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing,
- 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing,
- Ringeroplossing en
- Hartmannoplossing,

tot een eindconcentratie van 15 mg midazolam per 100 - 1.000 ml oplossing voor infusie.

De verenigbaarheid met andere oplossingen dient vóór het mengen te worden gecontroleerd.

Mag alleen worden gebruikt indien de oplossing helder en kleurloos is en de verpakking en de sluiting ervan niet beschadigd zijn.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Duitsland

Postadres :

34209 Melsungen, Duitsland

Telefoon : +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

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

Midazolam B. Braun 1 mg/ml in glazen ampullen: BE295206

Midazolam B. Braun 1 mg/ml in polyethyleenampullen: BE295224

Midazolam B. Braun 1 mg/ml in polyethyleen flessen van 50 ml: BE422703

Midazolam B. Braun 1 mg/ml in polyethyleen flessen van 100 ml: BE422712

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Midazolam B. Braun 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale oplossing (glazen ampullen): 29/05/2007

Midazolam B. Braun 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale oplossing (polyethyleen ampullen): 29/05/2007

Midazolam B. Braun 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale oplossing, polyethyleen flessen van 50 ml: 22/06/2012

Midazolam B. Braun 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie of rectale oplossing, polyethyleen flessen van 100 ml: 22/06/2012

Datum van laatste verlenging: 22/06/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2023