

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Midazolam HCl 5 mg = 5 ml, oplossing voor injectie.

Midazolam HCl 50 mg = 50 ml, oplossing voor injectie.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Midazolam HCl 5 mg = 5 ml, oplossing voor injectie

Bevat per spuit van 5 ml: 5 mg midazolam (als hydrochloride). De oplossing heeft een concentratie van 1 mg/ml midazolam.

Hulpstof met bekend effect:

Bevat per spuit van 5 ml: 45 mg natriumchloride.

Midazolam HCl 50 mg = 50 ml, oplossing voor injectie

Bevat per spuit van 50 ml: 50 mg midazolam (als hydrochloride). De oplossing heeft een concentratie van 1 mg/ml midazolam.

Hulpstof met bekend effect:

Bevat per spuit van 50 ml: 450 mg natriumchloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Midazolam HCl 5 mg = 5 ml, oplossing voor injectie

Oplossing voor injectie

Midazolam HCl 50 mg = 50 ml, oplossing voor injectie

Oplossing voor injectie

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij:

- Slapeloosheid
- Sedatie bij ingrepen
- Premedicatie
- Ter inleiding van anesthesie
- Onderhoud van anesthesie (in combinatie met andere anesthetica)
- Sedatie op een "intensive care"-afdeling
- Status epilepticus
- Alcoholonthoudingsverschijnselen, indien onmiddellijke werking is vereist of orale medicatie niet mogelijk is
- Ernstige agitatie
- Palliatieve sedatie bij terminale patiënten
- Dyspneu in de palliatieve fase
- Delier in de palliatieve fase

Midazolam is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen bij:

- Procedurele sedatie
- Sedatie op een "intensive care"-afdeling
- Status epilepticus
- Palliatieve sedatie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Slapeloosheid:

Subcutaan, subcutaan als infusie (als hydrochloride): bij slikproblemen 2,5-5 mg per keer of bij onvoldoende effect als continue infusie 5 mg per 8 uur gedurende de nacht, zo nodig verhogen tot maximaal 10 mg per 8 uur.

Sedatie bij ingrepen:

Intraveneus (als hydrochloride): 2-2,5 mg 5 – 10 minuten voorafgaand aan de ingreep, zo nodig aanvullende doses van 1 mg tot totaal 2,5-7,5 mg, meer dan 5 mg in totaal is gewoonlijk niet nodig, doseren op geleide van effect.

Bij ouderen vanaf 60 jaar en bij verzwakte of risicopatiënten: 0,5-1 mg 5-10 min voorafgaand aan de ingreep, zo nodig aanvullende doses van 0,5-1 mg, meer dan 3,5 mg in totaal is gewoonlijk niet nodig.

Toedieningssnelheid 1 mg in 30 sec.

Premedicatie:

Intraveneus (als hydrochloride): 1-2 mg per keer, zo nodig herhalen, 20-60 minuten voorafgaand aan de inleiding van de anesthesie.

Bij ouderen vanaf 60 jaar en bij verzwakte of risicopatiënten aanvankelijk 0,5 mg per keer, zo nodig dosering langzaam verhogen.

Intramusculair (als hydrochloride): 0,07-0,1 mg/kg per keer, 20-60 minuten voorafgaand aan de inleiding van de anesthesie.

Bij ouderen vanaf 60 jaar en bij verzwakte of risicopatiënten 0,025-0,05 mg/kg per keer.

Ter inleiding van de anesthesie:

Intraveneus (als hydrochloride): 0,15-0,2 mg/kg in combinatie met premedicatie of 0,3-0,35 mg/kg zonder premedicatie, zo nodig na 2 min een aanvullende dosis van ongeveer 25% van de startdosis, zo nodig tot max. 0,6 mg/kg in totaal, doseren op geleide van effect.

Bij ouderen vanaf 60 jaar en bij verzwakte of risicopatiënten 0,05-0,15 mg/kg in combinatie met premedicatie of 0,15-0,3 mg/kg zonder premedicatie.

Toedieningssnelheid max. 5 mg per keer in 20-30 sec en een tussenpoos van 2 min tussen de opeenvolgende stappen.

Onderhoud van anesthesie (in combinatie met andere anesthetica):

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride): herhaalde injecties van 0,03 - 0,1 mg/kg per uur, doseren op geleide van effect of continue infusie 0,03-0,1 mg/kg per uur, doseren op geleide van effect.

Bij ouderen vanaf 60 jaar en bij verzwakte of risicopatiënten dosering verlagen.

Sedatie op een "intensive care"-afdeling:

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride): oplaaddosis 0,03 - 0,3 mg/kg, zo nodig elke 2 min verhogen met 1 - 2,5 mg, onderhoudsdosering 0,03 - 0,2 mg/kg per uur, bij hypovolemie, vasoconstrictie en hypothermie oplaaddosis verlagen of achterwege laten, en onderhoudsdosering verlagen, doseren op geleide van effect.

Status epilepticus:

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride): 5 mg per keer, zo nodig na 5 min 1x herhalen; bij aanhoudende convulsies oplaaddosis 0,2 mg/kg, vervolgens onderhoudsdosering continue infusie 0,05-1,0 mg/kg per uur.

Intramusculair, intraveneus als infusie (als hydrochloride): 10 mg per keer, zo nodig na 5 min 1x herhalen.

Alcoholonthoudingsverschijnselen:

Intramusculair (als hydrochloride): 5 mg per keer.

Ernstige agitatie:

Intramusculair (als hydrochloride): 5-10 mg per keer, zo nodig 1x herhalen.

Palliatieve sedatie bij terminale patiënten:

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride): bij continue palliatieve sedatie oplaaddosis 5-10 mg, gevolgd door continue infusie van 0,5-2,5 mg per uur, veelal 1,5 mg per uur, zo nodig na 2 uur nogmaals 5 mg en elke 4 uur de dosering van de continue infusie met 50% verhogen, bij elke dosisverhoging tot 5 mg per uur een extra oplaaddosis van 5 mg toedienen, bij een dosering vanaf 5 mg per uur een extra oplaaddosis van 10 mg toedienen en vanaf 10 mg per uur een extra oplaaddosis van 15 mg; max. 20 mg per uur, bij onvoldoende effect levomepromazine toevoegen.

Bij intermitterende toediening van continue palliatieve sedatie oplaaddosis 10 mg subcutaan, vervolgens 6x per dag 5 mg, zo nodig na 2 uur nogmaals 5 mg subcutaan en elke 4 uur de dosering met 50% verhogen.

Bij intermitterende palliatieve sedatie oplaaddosis 5 mg subcutaan, gevolgd door continue infusie van 0,5-2,5 mg per uur, veelal 1,5 mg per uur, zo nodig bij onvoldoende bewustzijnsdaling elke 2 uur 5 mg subcutaan; toediening starten op de inslaaptijd en 2 uur voor gewenste tijdstip van ontwaken staken;

Overweeg bij zowel continue als intermitterende palliatieve sedatie een lagere dosering en/of een langer doseringsinterval voor injecties bij leeftijd ouder dan 60 jaar, gewicht lager dan 60 kg, sterk verlaagd albumine of gelijktijdig gebruik van valproïnezuur; overweeg een hogere dosering en/of een korter interval voor injecties bij ernstig delier, snelle metabolisering, roken, eerder langdurig benzodiazepinegebruik en patiënten met een hoog zuurstofverbruik.

Bij acute palliatieve sedatie 15-30 mg intraveneus totdat voldoende sedatie is bereikt, bij dreigende acute verstikking en/of eerder benzodiazepinegebruik 30 mg, daarna op geleide van effect herhalen en zo nodig de dosering verdubbelen, bij pijn of dyspneu in combinatie met morfine.

Dyspneu in de palliatieve fase:

subcutaan als infusie (als hydrochloride): 10-30 mg per 24 uur, als toevoeging aan morfine.

Delier in de palliatieve fase:

Subcutaan (als hydrochloride): 2,5-5 mg per keer, zo nodig op geleide van het effect max. 6x per dag; in acute situaties 10 mg subcutaan

Pediatrische patiënten

Procedurele sedatie:

1 maand tot 18 jaar

Intraveneus als infusie (als hydrochloride): 0,05 - 0,2 mg/kg/dosis. Herhalen bij onvoldoende effect, max: 10 mg/dosis.

Sedatie op een "intensive care"-afdeling:

Prematuren zwangerschapsduur < 32 weken

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering (deze dosering is van toepassing tot een postnatale leeftijd van 8 weken): 0,05 mg/kg/dosis, bolus in een half uur.
Indien een direct sedatief effect noodzakelijk is, dan dient het risico op hypotensie afgewogen te worden tegen een sneller effect.
- Onderhoudsdosering: 0,03 - 0,1 mg/kg/uur, continu infuus. Bij onvoldoende effect ophogen op geleide van sedatie en bijwerkingen. Voorafgaand aan ophogen dosis continu infuus opnieuw een startdosering (0,05 mg/kg) toedienen.

Prematuren zwangerschapsduur 32 weken tot 37 weken

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering (deze dosering is van toepassing tot een postnatale leeftijd van 4 weken): 0,05 mg/kg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 0,05 - 0,2 mg/kg/uur, continu infuus. Bij onvoldoende effect ophogen op geleide van sedatie en bijwerkingen. Voorafgaand aan ophogen dosis continu infuus opnieuw een startdosering (0,05 mg/kg) toedienen.

A terme neonaat

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering: 0,05-0,1 mg/kg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 0,05 - 0,3 mg/kg/uur, continu infuus. Bij onvoldoende effect ophogen op geleide van sedatie en bijwerkingen. Voorafgaand aan ophogen dosis continu infuus opnieuw een startdosering (0,05-0,1 mg/kg) toedienen.

1 maand tot 18 jaar en < 40 kg

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering: 0,05-0,2 mg/kg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 0,05 - 0,3 mg/kg/uur, continu infuus. Max. 1 mg/kg/uur. Bij onvoldoende effect ophogen op geleide van sedatie en bijwerkingen. Voorafgaand aan ophogen dosis continu infuus opnieuw een startdosering (0,05-0,2 mg/kg) toedienen.

Vaak is ophogen boven 0,4 mg/kg/uur niet effectief, overweeg in dat geval een ander opioïd of ander sedativum toe te voegen.

1 maand tot 18 jaar en ≥ 40 kg

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering: 0,05-0,2 mg/kg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 0,05 - 0,2 mg/kg/uur, continu infuus. Bij onvoldoende effect ophogen op geleide van sedatie en bijwerkingen. Voorafgaand aan ophogen dosis continu infuus opnieuw een startdosering (0,05-0,2 mg/kg) toedienen.

Status epilepticus:

Prematuren zwangerschapsduur < 36 weken

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering (deze dosering is van toepassing tot een postnatale leeftijd van 8 weken): 0,05 mg/kg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 0,05 - 0,3 mg/kg/uur, continu infuus. Ophogen van onderhoudsdosering met stappen van 0,05 mg/kg/uur. Voorafgaand aan ophogen eerste een extra oplaaddosering.

Indien aanvalsvrij: afbouwen met 0,05 mg/kg/uur per 24 uur.

Prematuren hebben een mindere klaring en mogelijk hoger risico op hypotensie en verminderde cerebrale perfusie.

Neonaten zwangerschapsduur ≥ 36 weken met hypothermie

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Oplaaddosering: 0,05 mg/kg/dosis bolus
- Onderhoudsdosering is 0,05-0,1 mg/kg/uur continu infuus gedurende max. 24 uur. Voorafgaand aan ophogen van de onderhoudsdosis eerst een extra oplaaddosering.

Neonaten zwangerschapsduur ≥ 36 weken zonder hypothermie

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Oplaaddosering: 0,1 mg/kg/dosis bolus
- Onderhoudsdosering: 0,1-0,3 mg/kg/uur continu infuus. Onderhoudsdosering ophogen met stappen van 0,1 mg/kg/uur. Voorafgaand aan ophogen van de onderhoudsdosis eerst een extra oplaaddosering.

Indien aanvalsvrij afbouwen met 0,1 mg/kg/uur per 24 uur.

1 maand tot 18 jaar

Intraveneus, intraveneus als infusie (als hydrochloride): 0,1 - 0,2 mg/kg/dosis, éénmalig.

Max: 5 mg/dosis. Zonodig 1x herhalen na 5 minuten.

Indien status persisteert (30-90 minuten): oplaaddosis 0,1 mg/kg gevolgd door continu infuus 0,1 mg/kg per uur. Verhoog de toedieningssnelheid iedere 5 minuten met 0,1 mg/kg per uur tot de status onder controle is, max 1 mg/kg per uur. Geef bij iedere dosisverhoging opnieuw een bolusdosering van 0,1 mg/kg.

Intramusculair, intraveneus als infusie (als hydrochloride): 0,2 mg/kg/dosis, éénmalig.

Max: 10 mg/dosis. Zo nodig 1x herhalen na 5 minuten. Maximum van 0,5 mg/kg of 10 mg niet overschrijden zonder adequate mogelijkheden om vitale functie te bewaken (SEH of IC).

Palliatieve sedatie:

0 tot 6 maanden

Intraveneus, subcutaan, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering: 0,1 mg/kg/dosis, bolus in 30 minuten.
- Onderhoudsdosering: 0,02 - 0,05 mg/kg/uur, continu infuus

Indien nodig elke 2 - 4 uur onderhoudsdosering ophogen met 0,05 mg/kg/uur. Voorafgaand aan elke ophoging opnieuw een startdosering (0,1 mg/kg) geven. Wanneer een dosis van 0,3 mg/kg/uur bereikt wordt, overweeg dan om levomepromazine toe te voegen.

6 maanden tot 6 jaar

Intraveneus, subcutaan, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering: 0,1 mg/kg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 0,1mg/kg/uur, continu infuus

Indien nodig elke 2 uur onderhoudsdosering ophogen met 0,05-0,1 mg/kg/uur. Voorafgaand aan elke ophoging opnieuw een startdosering (0,1 mg/kg) geven. Het kan zijn dat sneller ophogen nodig is. Wanneer een dosis van 0,3 mg/kg/uur bereikt wordt, overweeg dan om levomepromazine toe te voegen.

6 tot 18 jaar en < 50 kg

Intraveneus, subcutaan, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering: 0,1 mg/kg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 0,05 mg/kg/uur, continu infuus.

Indien nodig elke 2 uur onderhoudsdosering ophogen met 0,05 mg/kg/uur. Voorafgaand aan elke ophoging opnieuw een startdosering (0,1 mg/kg) geven. Wanneer een dosis van 0,3 mg/kg/uur bereikt wordt, overweeg dan om levomepromazine toe te voegen.

6 tot 18 jaar en ≥ 50 kg

Intraveneus, subcutaan, intraveneus als infusie (als hydrochloride):

- Startdosering: 10 mg/dosis, bolus.
- Onderhoudsdosering: 1,5 – 2,5 mg/kg/uur, continu infuus

Indien nodig elke 4 uur onderhoudsdosering ophogen met 50%. Voorafgaand aan elke ophoging opnieuw een bolus van 5 mg geven. Wanneer een dosis van 20 mg bereikt wordt, overweeg dan om levomepromazine toe te voegen.

Wijze van toediening

Toediening moet plaatsvinden onder toezicht van ervaren medisch personeel, in een omgeving met de aanwezigheid van reanimatiefaciliteiten. Bij risicopatiënten en kinderen is continue bewaking noodzakelijk. Snelle toediening dient vermeden te worden, met name bij cardiovasculaire instabiliteit.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- COPD
- Myasthenie
- Slaapapneu
- Ziekte van Parkinson
- Bij toepassing als sedatie bij ingrepen bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie en/of acute ademhalingsdepressie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product wordt alleen door medisch personeel toegediend.

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met in de anamnese:

- Patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire en respiratoire bijwerkingen, zoals volwassenen ouder dan 60 jaar en chronisch zieke of verzwakte patiënten bijvoorbeeld met chronische ademhalingsinsufficiëntie, chronisch nierfalen, een

verminderde leverfunctie of een verminderde hartfunctie, en kinderen met cardiovasculaire instabiliteit.

Verminderde leverfunctie

Lichte levercirrose (Child-Pugh A): gebruik vermijden, als dit niet kan dan starten met de laagst mogelijke dosering en vervolgens doseren op geleide van effect en bijwerkingen.

Matige en ernstige levercirrose (Child-Pugh B en C): gebruik vermijden, als dit niet kan dan starten met 50% van de normale dosering en vervolgens doseren op geleide van effect en bijwerkingen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Toename midazolam plasmaconcentratie

De plasmaconcentratie van midazolam stijgt door krachtige CYP3A4-remmers, ceritinib, diltiazem, duvelisib, fedratinib, fluconazol, fluvoxamine, HIV-proteaseremmers, idelalisib, lenacapavir, ribociclib, tucatinib en verapamil.

Afname midazolam plasmaconcentratie

De plasmaconcentratie van midazolam daalt krachtige CYP3A4-inductoren, dabrafenib, encorafenib, ivosidenib, lorlatinib, metamizol (bij eenmalig gebruik metamizol is dit niet relevant), sotorasib en zanubrutinib.

Inhalatie-anesthetica

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

Opioïden

Midazolam in combinatie met opioïden kan zorgen voor een verhoogd risico op ademhalingsdepressie en ademstilstand.

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt CYP3A4 waardoor de biologische beschikbaarheid van midazolam wordt verhoogd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over het gebruik van midazolam bij zwangere vrouwen. Bij langdurig gebruik tot aan het einde van de zwangerschap kunnen in de eerste dagen na de geboorte onthoudingsverschijnselen optreden bij de pasgeborene. Ook bestaat risico op het 'floppy-infant' syndroom. Epileptische aanvallen tijdens de zwangerschap kunnen nadelige effecten hebben voor moeder en kind. Midazolam kan daarom incidenteel bij status epilepticus worden gebruikt.

Benzodiazepineagonisten dienen tijdens de zwangerschap alleen op strikte indicatie te worden gebruikt. Als gebruik van een benzodiazepineagonist is geïndiceerd, dient het in een zo laag mogelijke effectieve dosering en zo kort mogelijk te worden gebruikt.

Borstvoeding

Midazolam wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Zuigelingen metaboliseren benzodiazepineagonisten langzamer dan volwassenen waardoor cumulatie kan optreden, voornamelijk bij middelen met een lange halfwaardetijd. Midazolam kan incidenteel worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Bij gebruik tijdens de

borstvoeding dient men alert te zijn op eventuele bijwerkingen zoals sufheid, slecht drinken en het niet toenemen van gewicht. Staak de borstvoeding als de zuigeling deze symptomen krijgt. Na langdurig gebruik is er kans op ontweningsverschijnselen bij het kind. Dit kan optreden als de moeder stopt met benzodiazepine of met borstvoeding.

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

Midazolam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het negatieve effect op de rijvaardigheid is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van $> 0.8\%$. Bij het optreden van bijwerkingen of bij dagelijks gebruik van meer dan 15 mg mag geen voertuig worden bestuurd. Bij incidentele inname van een dosis hoger dan 15 mg is autorijden gedurende 24 uur na toediening niet toegestaan. Bij gebruik van 15 mg of minder mag gedurende 8 uur na toediening geen voertuig worden bestuurd.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van midazolam. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: 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).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties, angio-oedeem, anafylactische shock
Psychische stoornissen	Niet bekend	Verwardheid, desoriëntatie, stemmingswisselingen, veranderingen in libido, lichamelijke afhankelijkheid, ontweningsverschijnselen, depressie
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hartstilstand, bradycardie, tachycardie, hartfalen, Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypotensie, vasodilatatie,
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Ademhalingsdepressie, apneu, ademhalingsstilstand, dyspneu, laryngospasme, hik, hypoxemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huiduitslag, urticaria, pruritus
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	Vertigo, duizeligheid, instabiliteit met lopen
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Onwillekeurige bewegingen (inclusief tonische/clonische bewegingen en spiertrillingen), hyperactiviteit, sedatie (aanhoudend en postoperatief), verminderde

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		alertheid, slaperigheid, slaapstoornissen, hoofdpijn, anterograde amnesie, convulsies door stoppen met het geneesmiddel, acathisie, spraakstoornissen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Trombose, tromboflebitis op de injectieplaats
Maagdarmselselaandoeningen	Niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond, speekselvloed
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Beperkte spiercontrole, spierzwakte, tremor, ataxie
Oogaandoeningen	Niet bekend	Diplopie, wazig zien
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Enuresis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Vermoeidheid, erytheem en pijn op de plaats van de injectie

Na parenterale toediening treedt anterograde amnesie van korte duur op. In incidentele gevallen is een verlengde amnesie gemeld. De duur van de anterograde amnesie is direct gerelateerd aan de toegediende dosis.

Paradoxe reacties treden vaker op bij ouderen en kinderen. Gemeld zijn rusteloosheid, agitatie, onwillekeurige bewegingen, vijandigheid, opwindend, hyperactiviteit, nervositeit, angst, prikkelbaarheid, agressie, waan, woede, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen en ongepast gedrag.

Ernstige cardiovasculaire en respiratoire bijwerkingen, zoals ademhalingsdepressie, apneu, ademstilstand en hartstilstand, zijn vaker gemeld bij te snelle toediening of bij hoge doseringen.

Bij prematuren is het risico op hypotensie en verminderde cerebrale perfusie verhoogd. Bij prematuren en neonaten kunnen convulsies optreden.

Neonaten en kinderen tot 6 maanden hebben een verhoogd risico op luchtwegobstructie en ademhalingsdepressie.

Intramusculaire toediening is pijnlijk; bij kinderen heeft daarom rectale toediening de voorkeur boven intramusculaire toediening.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om 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

Bij lichte intoxicatie treden slaperigheid en verwardheid op, in ernstiger gevallen kunnen ook ataxie, lethargie, hypotonie, nystagmus, hypotensie, (reflex)tachycardie en zelden bradycardie, ademhalingsdepressie en coma optreden. Bij ademhalingsdepressie eventueel beademing toepassen. Vocht- en elektrolytenbalans op peil houden.

Overdosering is zelden gevaarlijk, behalve in combinatie met andere centraal-depressieve stoffen of alcohol.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05CD08.

Werkingsmechanisme

Midazolam is een benzodiazepinederivaat. Het versterkt het effect van GABA via de GABA-receptor, waardoor het een centraal dempende werking heeft op het zenuwstelsel. Het heeft een angstmiddel-, slaapinducerend-, spierverslappend- en anticonvulsief effect.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De C_{max} wordt na intramusculaire toediening na ongeveer 30 minuten bereikt. De biologische beschikbaarheid bij intraveneuze en intramusculaire toediening bedraagt meer dan 90%. De werking treedt bij 'conscious sedation' binnen ong. 2 minuten in en het effect is maximaal na 5 – 10 minuten. De werking houdt 1 - 2 uur aan.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 96 - 98%. Het verdelingsvolume bedraagt 0,7 - 1,2 l/kg lichaamsgewicht. Bij obese patiënten is het verdelingsvolume met ongeveer 50% verhoogd, gecorrigeerd voor het totale lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Midazolam wordt bijna volledig gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP3A4 en CYP3A5. Het wordt omgezet tot 1-hydroxymethylmidazolam (= α-hydroxymidazolam) en 4-hydroxymidazolam. α-hydroxymidazolam is de voornaamste metaboliet en draagt ongeveer 10% bij aan het effect van intraveneus midazolam.

Eliminatie

60 – 80% van de dosis wordt in de vorm van geglycuronideerd 1-hydroxymidazolam uitgescheiden met de urine. Minder dan 1% wordt onveranderd uitgescheiden met de urine. Na intraveneuze toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd bij volwassenen 1,5 – 2,5 uur en is verlengd bij ouderen (tot ong. viervoudig). Bij kinderen van 3-10 jaar is deze 1 - 1,5 uur en bij neonaten 6-12 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd is verlengd bij obesitas (tot ong. 5,9 uur), bij hartfalen, bij leverfunctiestoornis en bij ernstig zieken (tot ong. zesvoudig). De eliminatiehalfwaardetijd van de 1-hydroxymidazolam is minder dan 1 uur.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Midazolam HCl 5 mg = 5 ml, oplossing voor injectie

Natriumchloride

Water voor injecties

Zoutzuur

Midazolam HCl 50 mg = 50 ml, oplossing voor injectie

Natriumchloride

Water voor injecties

Zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Midazolam is onverenigbaar met aciclovir, amfotericine B, amoxicilline, ceftazidim, dexamethason, fenobarbital, flucloxacilline, furosemide, ganciclovir, glycerofosforzuur, hydrocortison, meropenem, natriumfosfaat P-32, pantoprazol, propofol en valproïnezuur.

6.3 Houdbaarheid

Midazolam HCl 5 mg = 5 ml, oplossing voor injectie

2 jaar

Midazolam HCl 50 mg = 50 ml, oplossing voor injectie

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25°C, niet in de koelkast of vriezer.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Midazolam HCl 5 mg = 5 ml, oplossing voor injectie

Steriele spuit van 5 ml. Bevat per doos 15 spuiten.

Midazolam HCl 50 mg = 50 ml, oplossing voor injectie

Steriele spuit van 50 ml. Bevat per doos 10 spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Fabrikant

Apotheek Spaarne Gasthuis
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

Augustus 2026