

Patiëntenbijsluiter

Dormicum®

Inhoudsopgave

Wat is Dormicum ?	2
Wanneer wordt Dormicum voorgeschreven?	2
Wanneer mag Dormicum niet worden gebruikt?	2
Waar moet u op letten bij het gebruik van Dormicum ?	3
Wat zijn de waarschuwingen en speciale voorzorgen tijdens het gebruik van Dormicum ?	3
Welke middelen kunnen een wisselwerking met Dormicum vertonen?	4
Mag Dormicum tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding worden gebruikt?	4
Heeft Dormicum invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken?	5
Hoe wordt Dormicum gebruikt?	5
Wanneer en hoe dient de behandeling met Dormicum te worden beëindigd?	5
Wat zijn de verschijnselen bij overdosering?	5
Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van Dormicum	6
Hoe moet Dormicum worden bewaard?	7
Algemene wenken	7
1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling	8
2. Klinische gegevens	8
2.1. Therapeutische indicaties	8
2.2. Dosering en wijze van toediening	8
2.2.1. <i>Conscious sedation</i>	8
2.2.2. <i>Premedicatie</i>	9
2.2.3. <i>Inleiding en onderhoud van anesthesie</i>	9
2.2.4. <i>Langdurige sedatie op de intensive care (i.c.)</i>	9
2.3. Contra-indicaties	10
2.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik	10
2.5. Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie	11
2.6. Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding	12
2.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken	12
2.8. Bijwerkingen	12
2.9. Overdosering	13
3. Farmaceutische gegevens	14
3.1. Lijst van hulpstoffen	14
3.2. Gevallen van onverenigbaarheid	14
3.3. Houdbaarheid	14
3.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag	14
3.5. Aard en inhoud van de verpakking	14
3.6. Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies	14

Wat is Dormicum ?

Dormicum injectievloeistof bevat midazolam in de vorm van midazolamhydrochloride.

Dormicum injectievloeistof is beschikbaar in een concentratie van 5 mg per ml en in een concentratie van 1 mg per 1 ml (Dormicum LC).

Beschikbare verpakkingen:

Dormicum:	10 ampullen	5 mg midazolam/1 ml injectievloeistof
	5 ampullen	15 mg midazolam/3 ml injectievloeistof
	5 ampullen	50 mg midazolam/10 ml injectievloeistof
Dormicum LC:	10 ampullen	5 mg midazolam/5 ml injectievloeistof

Bovendien bevat de injectievloeistof de volgende hulpstoffen: natriumchloride, zoutzuur (25 %), natriumhydroxide, water voor injectie.

Midazolam behoort tot een groep geneesmiddelen bekend onder de naam benzodiazepinen. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om angst en spanning te verlichten, als slaapmiddel, om krampen tegen te gaan en om spieren te verslappen.

Dormicum en Dormicum LC zijn ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder respectievelijk RVG 10064 en 13725

Registratiehouder:

Roche Nederland B.V.

Postbus 42

3640 AA Mijdrecht

Tel.: 0297-232000

Wanneer wordt Dormicum voorgeschreven?

Dormicum injectievloeistof wordt voorgeschreven om het bewustzijn te verlagen vóór en tijdens diagnostische ingrepen, voorafgaand aan operaties onder plaatselijke of algehele verdoving, tijdens operaties en als kalmerend middel bij patiënten op de intensive care.

Wanneer mag Dormicum niet worden gebruikt?

Dormicum injectievloeistof mag niet worden gebruikt indien u overgevoelig bent voor een of meer van de bestanddelen van Dormicum of voor andere benzodiazepinen of op benzodiazepinen gelijkende middelen. Wellicht bent u hiervan op de hoogte door een eerder onderzoek naar overgevoeligheid. Overgevoeligheid uit zich bijvoorbeeld in het optreden van huidreacties, zoals galbulten of jeuk.

Voorts is het gebruik van Dormicum (en andere benzodiazepinen) niet toegestaan indien u myasthenia gravis (een ziekte gekenmerkt door spierzwakte) hebt, omdat Dormicum spierverslapping kan veroorzaken.

Ook patiënten met een ernstige leveraandoening of met ernstige ademhalingsproblemen mogen geen Dormicum gebruiken.

Tevens mag Dormicum niet gebruikt worden door patiënten met het zogenaamde "slaap apnoe syndroom" (een kortdurende onderbreking van de ademhaling tijdens de slaap, dikwijls gepaard gaand met snurken).

Waar moet u op letten bij het gebruik van Dormicum ?

Gewenning

Na langdurig gebruik kan het effect minder worden.

Afhankelijkheid

Behandeling met Dormicum en andere benzodiazepinen kan er toe leiden, dat zich bij de gebruiker een vorm van een geestelijke en lichamelijke afhankelijkheid ontwikkelt waardoor een moeilijk te bedwingen zucht naar herhaald gebruik kan ontstaan.

Deze afhankelijkheid neemt toe bij langdurig gebruik, bij hoge doseringen en bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik.

Als daarna plotseling en volledig wordt gestopt met de behandeling, kunnen onthoudingsverschijnselen ontstaan zoals extreme angst, spanning, hoofdpijn, spierpijn, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. Soms treden in die situatie verschijnselen op van een nog ernstiger aard, zoals zelfvervreemding, verlies van werkelijkheidszin, een verhoogde gevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, een doof gevoel en tintelingen in de ledematen, zinsbegoochelingen (hallucinaties), aanvallen van vallende ziekte (epilepsie). Deze klachten zijn het gevolg van lichamelijke afhankelijkheid.

Ook is het mogelijk dat de klachten, waarvoor Dormicum aanvankelijk werd voorgeschreven, in verhevigde mate terugkeren.

Het is daarom gewenst niet plotseling met het gebruik te stoppen, maar de dosis geleidelijk te verlagen.

Geheugenverlies

Een verschijnsel, dat kan voorkomen tijdens de behandeling met Dormicum en soortgelijke middelen, is geheugenverlies voor gebeurtenissen die plaatsvinden gedurende korte tijd direct volgend op de toediening. Dit kan een voordeel zijn bij operaties en diagnostische ingrepen.

Geestelijke stoornissen

Het is bekend dat tijdens het gebruik van benzodiazepinen verschijnselen als rusteloosheid, opwinding, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, zinsbegoochelingen en waandenkbeelden, woede-uitbarstingen, nachtmerries, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen. Als dit bij u het geval is, dient het gebruik van Dormicum gestopt te worden en dient u uw dokter te raadplegen.

Deze verschijnselen komen vaker voor bij kinderen, ouderen en patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik.

Wat zijn de waarschuwingen en speciale voorzorgen tijdens het gebruik van Dormicum ?

Omdat Dormicum een dempende werking heeft op de ademhaling moet de injectie bij voorkeur door anesthesisten worden toegediend. In elk geval moeten reanimatiemogelijkheden aanwezig zijn.

Na toediening van Dormicum injectievloeistof mag u het ziekenhuis pas na drie uur verlaten en dan het liefst onder begeleiding. Als u naast Dormicum injectievloeistof nog andere middelen hebt gebruikt kan deze drie uur soms onvoldoende zijn (zie bij "Welke middelen kunnen een wisselwerking met Dormicum vertonen?").

U mag binnen 12 uur na toediening geen voertuig besturen of gevaarlijke machines bedienen.

Speciale patiëntengroepen

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij toediening van Dormicum injectievloeistof aan risicopatiënten:

- oudere patiënten
- patiënten in een slechte algemene conditie
- patiënten met longaandoeningen die de ademhaling belemmeren
- patiënten met een chronisch onvoldoende nierwerking
- patiënten met een gestoorde hartwerking

Bij bovengenoemde patiënten dient de dosis dan wel de toedieningssnelheid verlaagd te worden en

individueel aangepast te worden en de patiënten dienen continu bewaakt te worden.

- patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat benzodiazepinen bij deze patiënten het ontstaan van encefalopathie (een hersenziekte) kunnen bevorderen.
- patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik
Uiterste voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten met een geschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik.
- Kinderen bij wie het hart- en vaatstelsel niet optimaal functioneert

Bij oudere patiënten en patiënten met een chronisch onvoldoende nierwerking en/of met een zwak hart kan de uitscheiding van Dormicum vertraagd zijn.

Welke middelen kunnen een wisselwerking met Dormicum vertonen?

Bij gelijktijdig gebruik van Dormicum en andere geneesmiddelen kan het voorkomen dat ze elkaars werking beïnvloeden. Daarom moet u het uw dokter altijd mededelen als u andere medicijnen (ook medicijnen zonder recept) gebruikt.

Met name alcohol en geneesmiddelen voor psychische aandoeningen, zoals neuroleptica (bij ernstige geestesziekten), slaap- en kalmeringsmiddelen, geneesmiddelen tegen depressie, bepaalde pijnstillers ("opiaten"), geneesmiddelen voor vallende ziekte (epilepsie), narcosemiddelen en sommige antihistaminica (middelen bij allergie) zijn van belang, omdat ze het effect van Dormicum kunnen versterken.

Het gebruik van alcohol moet gedurende 12 uur na toediening van Dormicum vermeden worden omdat deze combinatie tot onvoorspelbare reacties kan leiden.

Voorts is bekend dat de mogelijkheid bestaat dat de werking van Dormicum kan worden versterkt of verzwakt door geneesmiddelen, die een sterke invloed op de lever hebben. Dit is aangetoond voor de antibiotica erytromycine en rifampicine, voor de antischimmelmiddelen ketoconazol, fluconazol en itraconazol, voor de middelen bij hart- en vaatziekten diltiazem en verapamil, het maagmiddel cimetidine en voor de middelen bij o.a. epilepsie carbamazepine en fenytoïne.

Mag Dormicum tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding worden gebruikt?

Over het gebruik van Dormicum tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen.

U dient uw dokter te raadplegen over het gebruik van Dormicum indien u zwanger bent of denkt te zijn of van plan bent zwanger te worden.

In het laatste stadium van de zwangerschap en tijdens de bevalling mag Dormicum uitsluitend worden gebruikt als er een dringende medische noodzaak bestaat, omdat Dormicum in deze situaties ongewenste effecten op het pasgeboren kind kan hebben.

Omdat benzodiazepinen overgaan in de moedermelk dient Dormicum niet gebruikt te worden tijdens het geven van borstvoeding.

Heeft Dormicum invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken?

De kalmerende werking van Dormicum, geheugenverlies, verminderd concentratievermogen en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ongunstig beïnvloeden. Daarom mag u binnen 12 uur na toediening geen voertuig besturen of gevaarlijke machines bedienen.

Hoe wordt Dormicum gebruikt?

Dormicum injectievloeistof wordt intramusculair (injectie in de spier) of intraveneus (injectie in de ader) toegediend.

De dosering, de wijze van toedienen, de doseringsfrequentie en de duur van de behandeling zijn afhankelijk van leeftijd, lichaamsgewicht en de reden waarom Dormicum wordt toegediend. De dosering kan variëren van ongeveer 0,03 tot 0,3 milligram per kilogram lichaamsgewicht per keer. Bij ouderen en patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie wordt een lagere dosis gebruikt. Ook voor patiënten met chronische ademhalingsziekten wordt een lagere dosis aanbevolen.

De dosering bij kinderen bedraagt in het algemeen 0,08 tot 0,2 milligram per kilogram lichaamsgewicht.

Wanneer en hoe dient de behandeling met Dormicum te worden beëindigd?

Alleen uw dokter kan beoordelen hoe lang de behandeling moet duren. In het algemeen dient de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Na langdurige behandeling dient de toediening van Dormicum niet plotseling gestopt te worden omdat bij het plotseling stoppen onthoudingsverschijnselen kunnen optreden (zie bij "Waar moet u op letten bij het gebruik van Dormicum ?"). Daarom wordt aanbevolen de dosering geleidelijk te verminderen.

Wat zijn de verschijnselen bij overdosering?

Bij overdosering kunnen de effecten, zoals beschreven onder "Wanneer wordt Dormicum voorgeschreven ?" in versterkte mate optreden zoals slaperigheid en slaapzucht.

Ook de effecten zoals beschreven onder "Waar moet u op letten bij het gebruik van Dormicum ?" kunnen optreden. In ernstiger gevallen kunnen voorkomen: ongecoördineerd bewegen, extreme spierslapte, te lage bloeddruk, afwezigheid van spierreflexen, onderdrukking van de ademhaling en de bloedsomloop. In zeldzame gevallen coma.

In geval van overdosering moet direct medische hulp worden ingeroepen.

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van Dormicum

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van Dormicum injectievloeistof.

Centraal en perifeer zenuwstelsel

- ◆ Slaperigheid, afvlakking van het gevoel, afgenomen waakzaamheid, verwardheid, overdreven gevoel van welbehagen, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, ongecoördineerd bewegen, dubbel zien, spierzwakte. Stuipen zijn gemeld bij te vroeg geboren en pas geboren kinderen. De kalmerende werking kan tot enige tijd na toediening voortduren.
- ◆ Geheugenverlies:
Geheugenverlies voor gebeurtenissen die plaatsvinden gedurende korte tijd direct volgend op de toediening, kan voorkomen en het risico neemt toe bij hogere doseringen.
- ◆ Geestelijke reacties:
Reacties als rusteloosheid, opgewondenheid, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, zinsbegoocheling, geestesstoornis, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen of op benzodiazepinen gelijkende middelen.
Zij komen het meeste voor bij kinderen en ouderen.
- ◆ Afhankelijkheid:
Gebruik (zelfs van normale doses) kan leiden tot lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid: stopzetting van de therapie kan leiden tot onthoudingsverschijnselen of de oorspronkelijke klachten, waarvoor Dormicum werd voorgeschreven, keren in verhevigde mate terug (zie bij "Waar moet u op letten bij het gebruik van Dormicum"). Deze afhankelijkheid kan tot misbruik leiden.
- ◆ Depressie:
Een tot nu toe niet eerder opgemerkte depressie kan zich openbaren tijdens het gebruik van benzodiazepinen.

Maag- en darmstelsel

Misselijkheid, braken, hikken, verstopping, droge mond.

Hart- en vaatstelsel

Omdat in de regel de weerstand in de bloedvaten vermindert, daalt de bloeddruk en neemt de frequentie van de hartslag toe. Vaatverwijdende effecten en hartstilstand zijn waargenomen.

Ademhalingsstelsel

De ademhaling wordt zelden beïnvloed. Indien beïnvloeding plaatsvindt, is de verandering in het algemeen van korte duur en treedt deze vooral op bij patiënten met een onvoldoende werkend ademhalingsstelsel

Enkele zeldzame gevallen van spierkrampen in het strottenhoofd zijn gemeld.

Huid

Huiduitslag, een op netelroos lijkende reactie, jeuk.

Gehele lichaam

In zeldzame gevallen kan een overgevoeligheidsreactie optreden variërend van huidreacties tot een algehele ernstige reactie.

Plaatselijke reacties

Roodheid en pijn op de plaats van de injectie, aderontsteking en trombose kunnen voorkomen.

Hoe moet Dormicum worden bewaard?

Dormicum moet bij kamertemperatuur (15-25° C) worden bewaard.

Dormicum kan worden gebruikt tot de datum die op de verpakking is vermeld onder "Niet te gebruiken na" of achter "exp.". Na die datum is het niet zeker dat Dormicum de verwachte werking heeft. Vervanging door een meer recent gefabriceerde verpakking is dan noodzakelijk.

Bewaar Dormicum, samen met andere geneesmiddelen, uit het zicht en buiten het bereik van kinderen.

Algemene wenken

Het is van belang dat u steeds de bijsluiter nog eens goed leest, omdat hierin mogelijk nieuwe informatie wordt verstrekt die voor u van belang kan zijn.

Uw dokter, die Dormicum heeft voorgeschreven en de apotheker, die de verpakking heeft afgeleverd, worden regelmatig op de hoogte gehouden van nieuwe gegevens van het middel.

Indien u onzeker bent over de wijze van gebruik van Dormicum of indien u andere vragen hebt, wendt u zich dan tot uw dokter of apotheker.

versie juni 1999

✂-----

Verkorte samenvatting van de kenmerken van Dormicum

1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Dormicum bevat midazolam in de vorm van midazolamhydrochloride.

Dormicum: ampullen met 1, 3 en 10 ml injectievloeistof resp. bevattend 5, 15 en 50 mg midazolam (5 mg/1 ml).

Dormicum LC: ampullen met 5 ml injectievloeistof bevattend 5 mg midazolam (1 mg/1 ml).

2. Klinische gegevens

2.1. Therapeutische indicaties

- Conscious sedation (medicatie vóór/tijdens een diagnostische of therapeutische ingreep)
- Premedicatie
- Inleiding en onderhoud van anesthesie
- Langdurige sedatie op de intensive care (i.c.)

2.2. Dosering en wijze van toediening

2.2.1. Conscious sedation

Intraveneuze toediening:

Om een "conscious sedation" te bereiken vóór/tijdens een diagnostische of therapeutische ingreep, wordt Dormicum intraveneus toegediend. De dosis moet individueel worden aangepast en getitreerd.

De aanbevolen aanvangsdosering bij volwassenen onder de 60 jaar bedraagt ongeveer 2,5 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten vóór de ingreep. De injectie dient langzaam (1 mg in 30 seconden) te geschieden. Het begin van de sedatie kan per individu verschillen afhankelijk van de fysieke gesteldheid van de patiënt, de snelheid van toediening en de toegediende hoeveelheid. De maximale sedatie wordt binnen 2 tot 5 minuten bereikt.

Indien nodig kunnen, op geleide van de individuele behoefte van de patiënt, aanvullende doses gegeven worden. Het blijkt dat de gemiddelde totale dosis varieert van 3,5 tot 7,5 mg. Maar in het algemeen zijn totale doses van 4 mg of minder voldoende.

Oudere, verzwakte of chronisch zieke patiënten:

Bij oudere, verzwakte of chronisch zieke patiënten wordt een lagere aanvangsdosering van ongeveer 1 mg aanbevolen. Omdat het bij deze patiënten langer kan duren voor het maximale effect wordt bereikt, moeten aanvullende doses Dormicum zeer langzaam getitreerd en met grote

voorzichtigheid worden toegediend. Een totale dosis van 3,5 mg is in het algemeen voldoende gebleken.

2.2.2. Premedicatie

Intramusculaire toediening

Dormicum wordt 20-30 minuten vóór de inleiding van de anesthesie i.m. toegediend. Dormicum kan gecombineerd worden met een anticholinergicum en/of een analgeticum.

De dosering bij volwassenen: 0,07-0,10 mg per kg lichaamsgewicht, in overeenstemming met de leeftijd en de algemene conditie van de patiënt. Gebruikelijke dosering ca. 5 mg.

Oudere, verzwakte of chronisch zieke patiënten:

Bij oudere, verzwakte of chronisch zieke patiënten wordt een lagere dosis van ongeveer 2 tot 3 mg aanbevolen als er geen co-medicatie met narcotica wordt toegepast.

Kinderen:

Kinderen hebben in verhouding hogere doses nodig dan ouderen: doses van 0,08-0,20 mg per kg lichaamsgewicht in combinatie met atropine zijn effectief en veilig gebleken. Doses van 0,08 mg/kg Dormicum en 0,03 mg/kg atropine, die effectief bleken bij kinderen tussen de 1 en 15 jaar, dienen ongeveer 30 tot 60 minuten voor de inleiding van de anesthesie te worden gegeven.

2.2.3. Inleiding en onderhoud van anesthesie

Intramusculaire toediening

Inleiding van de anesthesie bij kinderen

Dormicum kan met ketamine worden gecombineerd voor intramusculaire toediening ter inleiding van de anesthesie bij kinderen (ataranalgesie).

De dosis bedraagt 0,15-0,20 mg per kg lichaamsgewicht, gecombineerd met 8 mg ketamine per kg lichaamsgewicht.

Intraveneuze toediening

Inleiding van de anesthesie:

Dormicum kan worden gebruikt ter inleiding van algehele anesthesie. Omdat Dormicum niet analgetisch werkt, moet het altijd worden gecombineerd met een analgeticum. In het algemeen wordt een voldoende diepe slaap na 2-3 min. bereikt.

De dosering bedraagt 0,15-0,20 mg per kg lichaamsgewicht, gecombineerd met een analgeticum.

Onderhoud van de anesthesie:

Voor het onderhouden van de anesthesie kunnen aanvullende kleine doses nodig zijn. Deze doses en de intervallen tussen de doses zijn afhankelijk van de gevoeligheid van de patiënt.

De injectie dient langzaam (2,5 mg in 10 sec.) te geschieden. De i.v. injecties kunnen worden vervangen door continu infusies. Voor intraveneuze anesthesie gecombineerd met narcotica: 0,03-0,1 mg Dormicum/kg/uur. De dosering dient te worden verlaagd bij chirurgische patiënten met verhoogd risico, ouderen en verzwakte patiënten.

2.2.4. Langdurige sedatie op de intensive care (i.c.)

Intraveneuze toediening

Voor sedatie op de i.c. moet de dosis worden getitreerd tot de gewenste sedatie is bereikt, afhankelijk van klinisch beeld, leeftijd en co-medicatie (zie ook Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

De aanvangsdosis is 0,03-0,3 mg/kg. De onderhoudsdosering is 0,03-0,2 mg/kg/uur. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie en hypothermie moet de dosis worden verminderd of moet de oplaaddosis achterwege worden gelaten.

2.3. Contra-indicaties

- Myasthenia gravis
- Overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor één of meerdere hulpstoffen van Dormicum
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Slaap apnoe syndroom
- Ernstige leverinsufficiëntie

2.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

In verband met het mogelijk optreden van apnoe dient Dormicum bij voorkeur door anesthesisten te worden toegediend.

Bij het gebruik van Dormicum injectievloeistof is ademdepressie en ademstilstand gezien, in sommige gevallen, wanneer niet tijdig herkend, resulterend in dood of cerebrale hypoxia.

Daarom dient Dormicum injectievloeistof alleen in aanwezigheid van reanimatie faciliteiten te worden gebruikt.

De kans op ernstige bijwerkingen is vooral groot na te hoge doseringen of te snelle i.v. toediening. Reacties zoals agitatie, onwillekeurige bewegingen (o.a. tonisch-clonische bewegingen en spiertremor), hyperactiviteit en slaande bewegingen zijn gemeld. Deze reacties kunnen veroorzaakt worden door inadequate of te hoge dosering of onjuiste toediening van Dormicum; echter cerebrale hypoxia of paradoxale reacties in de ware zin des woords moeten overwogen worden. Indien zulke reacties optreden, dient de reactie op elke dosis Dormicum en alle andere geneesmiddelen, inclusief de lokale anaesthetica, te worden geëvalueerd.

Na langdurig i.v.-gebruik kan plotseling stoppen van de toediening leiden tot onttrekkingsverschijnselen. Daarom wordt aanbevolen om in die gevallen de dosis langzaam af te bouwen.

De patiënt mag niet binnen 3 uur na parenterale toediening van Dormicum het ziekenhuis verlaten, en daarna liefst onder begeleiding. Bij gelijktijdig gebruik van sommige andere middelen (zie onder Interacties) kan het hypnotisch effect van intraveneus midazolam verlengd worden. Het interval van 3 uur kan dan onvoldoende zijn.

Binnen 12 uur mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen.

Speciale patiëntengroepen

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij toediening van Dormicum aan risicopatiënten:

- oudere patiënten
- patiënten in een slechte algemene conditie
- patiënten met obstructieve longaandoeningen
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie
- patiënten met decompensatio cordis

Bij bovengenoemde patiënten dient de dosis dan wel de infuussnelheid verlaagd te worden en individueel aangepast te worden; de patiënten dienen continu bewaakt te worden; men dient alert te zijn

op vroege tekenen van verandering in de vitale functies.

- patiënten met ernstige leverinsufficiëntie

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien benzodiazepinen het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen.

- patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik
Uiterste voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese.
- Cardiovasculair instabiele pediatrie patiënten.

Oudere patiënten en patiënten met chronische nierinsufficiëntie en decompensatio cordis kunnen een vertraagde eliminatie van midazolam hebben.

Tolerantie

Bij gebruik voor langdurige sedatie op de i.c. kan het effect van kortwerkende benzodiazepinen minder worden.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepinen en op benzodiazepinen gelijkende middelen kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; het gevaar is ook groter voor patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese.

Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Daarom wordt aanbevolen om de dosis langzaam af te bouwen.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken (dikwijls is dit verschijnsel gewenst vóór en tijdens een chirurgische of diagnostische ingreep).

Psychiatrische en 'paradoxe' reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen.

Dit soort effecten komt het meeste voor bij kinderen, ouderen en patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik.

Hemodynamische bijwerkingen zijn gemeld bij cardiovasculair instabiele pediatrie patiënten; snelle intraveneuze toediening dient vermeden te worden bij deze populatie.

Preterm geboren kinderen en neonaten

Vanwege een toegenomen risico van apnoe, is buitengewone voorzichtigheid vereist bij het sederen van (voorheen) preterm geboren kinderen bij wie de trachea niet is geïntubeerd.

Snelle injectie dient vermeden te worden bij de neonatale populatie.

2.5. Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dormicum kan de centraal sederende werking van antipsychotica (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, antidepressiva, hypnotica, narcotische analgetica, anti-epileptica, anaesthetica en sederende antihistaminica versterken. Desgewenst kan deze werkingsversterking therapeutisch worden benut.

De wederkerige potentiëring van alcohol en Dormicum kan bij sommige patiënten onvoorspelbare reacties veroorzaken. Alcoholhoudende dranken moeten gedurende minstens 12 uur na parenterale toediening worden vermeden; het sedatieve effect kan worden versterkt wanneer het product in combinatie met alcohol wordt gebruikt.

Er bestaat een mogelijk relevante interactie tussen midazolam en substanties die bepaalde hepatische enzymen remmen of induceren (in het bijzonder cytochroom P 450 III A). Er zijn duidelijke aanwijzingen dat deze substanties de farmacokinetiek van midazolam beïnvloeden en kunnen leiden tot een veranderde mate en/of verlenging van de sedatie. Momenteel is bekend dat in vivo enzyminductie optreedt bij rifampicine, carbamazepine en fenytoïne. Enzymremming treedt op bij cimetidine, erytromycine, diltiazem, verapamil, ketoconazol, fluconazol en itraconazol. Patiënten die de bovengenoemde, of andere substanties die cytochroom P 450 III A remmen, tezamen met midazolam ontvangen, dienen zorgvuldig te worden bewaakt tijdens de eerste uren na de toediening van midazolam.

De intraveneuze toediening van Dormicum vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van halothaan ten behoeve van algehele anesthesie.

2.6. Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid tijdens zwangerschap en lactatie te kunnen beoordelen.

Als om dwingende medische redenen midazolam in het laatste stadium van de zwangerschap of tijdens de bevalling wordt toegediend, kan ten gevolge van de farmacologische werking van het product worden verwacht dat dit invloed heeft op het pasgeboren kind, zoals bijv. hypothermie, hypotonie en een matige ademhalingsdepressie. Bovendien is het mogelijk dat kinderen van moeders die regelmatig aan het eind van hun zwangerschap benzodiazepinen hebben gebruikt lichamelijk afhankelijk zijn en dat zij in de postnatale periode onthoudingsverschijnselen gaan vertonen.

Daar benzodiazepinen overgaan in de moedermelk, mag midazolam niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

2.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Binnen 12 uur na parenterale toediening mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen. Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en een verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken ongunstig beïnvloeden.

2.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het parenteraal gebruik van Dormicum

Centraal en perifeer zenuwstelsel

- ◆ Slaperigheid, afvlakking van het gevoel, afgenomen waakzaamheid, verwardheid, euforie, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, dubbel zien, spierzwakte.
Het gebruik van Dormicum kan leiden tot verlengde sedatie.
Convulsies zijn gemeld bij prematuren en neonaten na parenteraal gebruik.
- ◆ Amnesie:
Anterogade amnesie (dikwijls gewenst na ingrepen) kan voorkomen bij de toediening van therapeutische doses en het risico neemt toe bij hogere doseringen. Gegevens uit verschillende bronnen suggereren dat anterograde amnesie meer wordt waargenomen bij dit produkt dan bij andere hypnotica. Sluitend bewijs gebaseerd op vergelijkend onderzoek ontbreekt.
- ◆ Psychiatrische en 'paradoxe' reacties:
Reacties als rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag

en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen of op benzodiazepinen gelijkende middelen.

Zij komen het meeste voor bij kinderen en ouderen.

- ◆ **Afhankelijkheid:**
Gebruik (zelfs van therapeutische doses) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stopzetting van de therapie kan resulteren in onthoudingsverschijnselen of rebound verschijnselen (zie Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).
Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen.
- ◆ **Depressie:**
Reeds bestaande, onopgemerkte depressies kunnen tijdens het gebruik van benzodiazepinen manifest worden.

Gastro-intestinaal systeem:

Maag- en darmstoornissen zoals misselijkheid, braken, hikken, obstipatie, droge mond.

Huid:

Huiduitslag, urticariële reactie, jeuk.

Cardiovasculair systeem:

In het algemeen zijn bij parenterale toediening voorkomende veranderingen in de arteriële bloeddruk en de hartfrequentie klein. In de regel daalt zowel de systolische als de diastolische bloeddruk (maximaal met ca. 15%) door een vermindering van de perifere weerstand en stijgt de hartfrequentie compensatoir. Vaatverwijdende effecten en hartstilstand zijn waargenomen.

Ademhalingssysteem:

De ademhaling wordt zelden beïnvloed. Indien beïnvloeding plaatsvindt, is de verandering in het algemeen van korte duur en treedt deze vooral op na i.v. toediening bij patiënten met een ademhalingsinsufficiëntie.

Frequent wordt na intraveneuze toediening een kortdurende (maximaal ca. 45 seconden) apnoe gezien, die echter door het snel en spontaan hervatten van de ademhaling klinisch zelden belangrijk is; zie rubriek "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" in verband met ernstige cardiorespiratoire verschijnselen.

Enkele geïsoleerde gevallen van spasmen van de larynx zijn gemeld.

Gehele lichaam

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden. Na parenteraal gebruik zijn enkele gevallen gemeld van gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties variërend van huidreacties tot anafylactische shock/anafylactoïde reacties.

Locale reacties

De locale tolerantie na parenterale toediening van Dormicum is goed.

De kans op locale pijn is iets groter na intramusculaire toediening van de injectievloeistof met een concentratie van 5 mg/5 ml.

Erytheem en pijn op de plaats van de injectie, thrombophlebitis en trombose kunnen voorkomen.

2.9. Overdosering

Symptomen van overdosering zijn voornamelijk een versterking van het farmacologisch effect b.v. slaperigheid, mentale verwarring, lethargie of paradoxale opwindning. Ernstiger symptomen kunnen zijn: ataxie, hypotonie, hypotensie, areflexie, cardiovasculaire en respiratoire depressie, apnoe en zelden coma.

Bij de behandeling van overdosering dient speciale aandacht te worden geschonken aan de respiratoire en cardiovasculaire functies op de i.c.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

3. Farmaceutische gegevens

3.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (25 %)
Natriumhydroxide
Water voor injectie

3.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Theoretisch gezien kunnen onverenigbaarheden worden verwacht bij neutrale of alkalische pH.
Dormicum niet verdunnen met macrodex 6% in glucose

3.3. Houdbaarheid

5 jaar

3.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaren bij 15-25°C.

3.5. Aard en inhoud van de verpakking

Dormicum, injectievloeistof 5 mg/ml:
doos met 10 ampullen à 5 mg/1 ml
doos met 5 ampullen à 15 mg/3 ml
doos met 5 ampullen à 50 mg/10 ml

Dormicum LC, injectievloeistof 5 mg/ 5 ml:
doos met 10 ampullen à 5 mg/5 ml

3.6. Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies

De inhoud van Dormicum ampullen kan worden verdund met 0,9% NaCl, 5% en 10% glucose, 5% levulose, Ringer's en Hartmann's oplossing in een mengverhouding van 15 mg midazolam per 100 tot 1000 ml infuus oplossing. Deze oplossingen blijven fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (of 3 dagen bij 5°C).

Combinaties met macrodex 6% in glucose worden afgeraden.

Er kon geen adsorptie worden ontdekt bij gebruik van een oplossing met 15 mg in 250 ml NaCl 0,9% die gedurende 24 uur werd bewaard op kamertemperatuur in PVC infusiezakken en die werd toegediend per infuus binnen 6 uur via een PVC infusieset.