

## Indicatie

Kortdurende behandeling van ernstige slaapstoornissen, die het normale functioneren verstoren of waaronder ernstig geleden wordt.(1,2)

De midazolam injectie is geregistreerd voor:

- Sedatie vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- Premedicatie vóór inleiding van anesthesie en inleiding van anesthesie.
- Als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie.
- Sedatie op intensive care.

Off label: palliatieve sedatie.

Off label wordt midazolam (intramusculair, buccaal of nasaal) daarnaast gebruikt voor de behandeling van een epileptisch insult dat langer dan vijf minuten duurt.(1, 2) Deze indicatie wordt hier niet besproken.

Off label wordt buccaal/nasaal/intramusculair midazolam gebruikt bij koortsconvulsies. (1, 2). Deze indicatie wordt hier niet besproken.

Deze tekst bespreekt alleen de behandeling van slaapstoornissen.

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Midazolam** wordt door Ephor niet als middel geadviseerd voor de behandeling van slaapstoornissen wegens een groot interactiepotentieel. Van alle benzodiazepinen heeft midazolam het grootste interactiepotentieel. Er is kans op accumulatie van de actieve metaboliet. Bij ouderen kan de eliminatietijd verdrievoudigd zijn.

De voorkeursmiddelen binnen de groep van benzodiazepinen zijn **temazepam**, **zolpidem** en **zopiclon**.(3)

**Dosering:** bij ouderen 7,5 mg per dag, eventueel de halve dosering overwegen. Bij dit geneesmiddel kan gedoseerd worden op geleide van de serumconcentratie.(1,2,4)

**Gebruiksgemak:** de tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden.

**Stopinformatie:** bij slaapstoornissen het gebruik beperken tot bij voorkeur enkele dagen en maximaal 2 weken. Om mogelijke onthoudings- en/of rebound-verschijnselen te voorkomen dient de dosering geleidelijk te worden verminderd. Er is een stop algoritme beschikbaar.(5)

**Ervaring:** gering met ongeveer 100 patiënten in RCTs voor de indicatie slaapstoornis.

**Effectiviteit:** twee gecontroleerde studies bij ouderen toonden een verbetering van verschillende slaapparameters zoals het verkorten van de inslaaptijd, het verlengen van de totale slaapduur, het verminderen van het aantal keer wakker worden en het verhogen van de slaapkwaliteit.(6,7)

**Bijwerkingen:** de bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral op in het begin van de behandeling.

Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude (kwetsbare) patiënt belangrijk.

Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

Er is een verhoogde val en fractuurincidentie bij ouderen.(1,2)

**Interactiepotentieel:** zeer groot met 20 geneesmiddelen(groepen). Van alle benzodiazepinen heeft midazolam het grootste interactiepotentieel.(1)

**Farmacokinetiek:** midazolam wordt snel geresorbeerd. Metabolisering via onder meer CYP3A4. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 2-3,5 uur. Bij ouderen kan de eliminatietijd verdrievoudigd zijn. Er is kans op accumulatie van de actieve metaboliet waardoor een lagere dosering nodig kan zijn. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 2-3,5 uur. Bij ouderen kan de eliminatietijd verdrievoudigd zijn.(1,2)

## Uitgebreide tekst

### Dosis

#### Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Ouderen kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van benzodiazepinen. Voor slaapstoornissen bij ouderen met een lage dosis starten (7,5 mg of eventueel een half tablet van 7,5 mg) een half uur voor het slapen gaan. Bij dit geneesmiddel kan gedoseerd worden op geleide van de serumconcentratie.(1,2,4)

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** bij ernstige nierfunctiestoornis de dosis voorzichtig instellen, wegens mogelijke accumulatie van de actieve metaboliet, 1-hydroxymidazolamglucuronide, resulterend in een meer manifeste en verlengde sedatie waaronder mogelijk klinisch relevante respiratoire en cardiovasculaire depressie. Overweeg een lagere dosis dan de aanbevolen dosis van 7,5 mg.(1,2,4)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** bij leverfunctiestoornis is monitoring aangewezen en kan een lagere dosis nodig zijn.(1,2,4)

### Gebruiksgemak

#### Doseringsfrequentie en toediening:

De tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden. Dit geneesmiddel kan gedoseerd worden op geleide van de serumconcentratie.(1,2,4)

#### Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Het risico op afhankelijkheid neemt toe bij hogere doseringen, een langere gebruiksduur en bij alcohol- en/of drugsmisbruik in de voorgeschiedenis. Bij herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van benzodiazepinen minder worden (tolerantie). In verband met de risico's van afhankelijkheid, tolerantie en centrale bijwerkingen dient het gebruik te worden beperkt tot bij voorkeur enkele dagen en maximaal 2 weken. Om mogelijke onthoudings- en/of rebound-verschijnselen te voorkomen dient de dosering geleidelijk te worden verminderd. Er is een stop algoritme beschikbaar.(1,5)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Het aantal patiënten in RCTs bestudeerde patiënten voor indicatie slaapstoornis is klein (circa 100).

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)**

65-74 jaar: 5.754 mannen en 4.485 vrouwen.

≥75 jaar: 10.918 mannen en 12.915 vrouwen.

Midazolam is sinds 1984 internationaal in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

In een placebo gecontroleerde studie werden verschillende doseringen midazolam vergeleken met placebo. Bij de 47 geïncludeerde oude patiënten (17 mannen: mediane leeftijd 83 jaar, 30 vrouwen: mediane leeftijd: 81 jaar) met insomnia was midazolam in vergelijking met placebo effectief in het verkorten van de inslaaptijd en het verlengen van de totale slaapduur. De minimale effectieve dosis was 7,5 mg. De maximaal getolereerde dosering varieerde tussen de 15 en 52,5 mg.(6)

In een dubbelblinde studie bij 61 gehospitaliseerde patiënten (leeftijd 69-96 jaar, mediane leeftijd 82,5 jaar) werd 15 mg midazolam vergeleken met 15 mg oxazepam. Beide middelen waren effectief in het verlengen van de totale slaapduur, het verminderen van het aantal keer wakker worden en het verhogen van de slaapkwaliteit.(7)

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Een meta-analyse van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de meta-analyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.

In een dubbelblinde gepaarde studie werd 15 mg oraal midazolam bij 82 patiënten met insomnie vergeleken met 1 mg lorazepam. Midazolam bleek significant effectiever in het verkorten van de inslaaptijd en het verlengen van de slaapduur, de kwaliteit van de slaap en mate van uitgerustheid was hetzelfde voor beide middelen.(9)

In een vergelijkende dubbelblinde studie werd 15 mg midazolam bij 50 gehospitaliseerde patiënten (19 mannen, 31 vrouwen; leeftijd 21-74 jaar) vergeleken met 15 mg oxazepam en placebo. In vergelijking met placebo waren zowel midazolam als oxazepam effectief in het verkorten van de inslaaptijd, het verminderen van het aantal keer wakker worden en het verbeteren van de slaapkwaliteit.(10)

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd 15 mg midazolam bij 157 patiënten met chronische slapeloosheid vergeleken met 30 mg temazepam voor de indicatie insomnie. Zowel midazolam en temazepam waren veilig en effectief bij de behandeling van insomnie gedurende de studieperiode van 3 maanden.(11)

**Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Onbekend.

**Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee, het effect wordt binnen enkele uren tot dagen bereikt.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

De bijwerkingen slaperigheid overdag, vermoeidheid, afvlakking van het gevoel, ataxie, verwardheid, duizeligheid, dubbelzien en spierzwakte zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op.

Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.

Er is een verhoogde val en fractuurincidentie bij ouderen.(1,2)

Na stoppen van de behandeling kunnen ontwenningssverschijnselen zoals hoofdpijn, diarree, spierpijn, (extreme) angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, stemmingsveranderingen, hallucinaties, convulsies optreden.(2)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Een studie vond dat de sedatieve effecten van midazolam meer aanwezig waren bij de oudere patiënten vanwege een verhoogde gevoeligheid voor midazolam.(12)

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** nee.

**Delier:** ja, vooral bij ouderen. Frequentie onbekend.

**Duizeligheid:** ja, frequentie onbekend.

**Valneiging en/of motorische functie:** vaak (10%) sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien veroorzaken. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Sedatieve effecten:** in het begin van de behandeling treedt slaperigheid overdag op.

**Orthostatische effecten:** nee.

**Invloed op voedselinname:** ja, diazepam kan maagdarfstoornissen, slikstoornissen en een opwekking van de eetlust veroorzaken. De frequentie is onbekend.

**Hemostase:** nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** hartstilstand en hartfalen staat vermeld met een onbekende frequentie.(1)

**Cognitie:** anterograde amnesie is als bijwerking gemeld.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Gelijktijdig gebruik van HIV/HCV-proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, voriconazol is gecontra-indiceerd.

#### *Toename midazolam:*

De concentratie van midazolam stijgt door cimetidine, krachtige CYP3A4-remmers zoals diltiazem, fluconazol, macrolide antibiotica, HCV-middelen, HIV-proteaseremmers, idelalisib, ribociclib. Verapamil leidde tot een 3-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van oraal midazolam. De terminale halfwaardetijd van midazolam was toegenomen met 41%. Atorvastatine leidde tot een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam vergeleken met de controlegroep.

Grapefruitsap kan de biologische beschikbaarheid verhogen door remming van CYP3A4. In een kleine cross-over interactiestudie uitgevoerd bij 8 gezonde mannen waarbij 15 mg midazolam oraal met 200 ml grapefruitsap of water werd ingenomen, nam de AUC met ong. 52% toe en de Cmax met ong. 56%. (13) (bron; KNMP kennisbank)

#### *Afname midazolam:*

De concentratie daalt door krachtige CYP3A4-inductoren zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en dabrafenib.

De sedatieve werking van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen kan worden versterkt.

Het interactiepotentieel is met circa 20 geneesmiddelen(groepen) zeer groot.

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Midazolam is gecontra-indiceerd bij ernstige respiratoire insufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie, slaapapnoe syndroom en myasthenia gravis.(1,2)

### **Farmacokinetiek**

Midazolam is een benzodiazepine. Het heeft anxiolytische, sederende en hypnotische eigenschappen, alsmede een mogelijk spierrelaxerende en anticonvulsieve werking.

Midazolam wordt snel geresorbeerd. Metabolisering via CYP3A4. Bij de metabolisering van midazolam wordt één farmacologisch actieve metaboliet,  $\alpha$ -hydroxymidazolam, gevormd. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 2-3,5 uur. Bij ouderen kan de eliminatietijd verdrievoudigd zijn.(1,2)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Een studie waarin de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van intraveneus midazolam tussen jongeren en ouderen werd vergeleken (dosis: 0.05 en 0.03 mg/kg) vond geen significant verschil in PK. De sedatieve effecten waren echter meer aanwezig in de oudere patiënten met een significant toegenomen centraal zenuwstelsel gevoeligheid van midazolam.(12)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Ja, er is kans op accumulatie van de actieve metaboliet waardoor een lagere dosering nodig kan zijn.(1,2)

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

De systemische biologische beschikbaarheid bedraagt na een dosis van 15 mg gemiddeld 44%. Het heeft een lage orale biologische beschikbaarheid door first-pass hepatische extractie. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan bij hen de biologische beschikbaarheid hoger zijn.(1)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Ja, geadviseerd wordt midazolam te doseren op geleide van effect en bijwerkingen en bij langdurig gebruik eventueel serumconcentraties te bepalen.(4)

### **Patiënten informatie in de bijsluiter**

#### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Ouderen die een geneesmiddel gebruiken uit de benzodiazepinegroep, zoals midazolam, hebben een hoger risico op vallen en botbreuken. Levensbedreigende bijwerkingen zijn waarschijnlijker bij volwassenen boven de 60 jaar.(1)

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [midazolam](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [midazolam](#).
3. Geneesmiddelenrapport van Ephor: [Hypnotica](#).
4. TDM monografie [midazolam](#).
5. Deprescribing algoritme [benzodiazepinen](#).
6. Beck H, Salom M, Holzer J. Midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 suppl 1:133S-137S.
7. Loew F, Pawlak C, Benaroyo L, Junod JP. Comparison of midazolam and oxazepam as hypnotics in elderly hospitalized patients. A double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 1988;38(4):563-567.
8. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
9. Lorizio A, Salsa F. The effectiveness of oral midazolam as a hypnotic compared with lorazepam. *Pharmatherapeutica* 1986;4(7):463-471.
10. Feldmeier C, Kapp W. Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 suppl 1:151S-155S.
11. Allen RP, Mendels J, Nevins DB, Chernik DA, Hoddes E. Efficacy without tolerance or rebound insomnia for midazolam and temazepam after use for one to three months. *J Clin Pharmacol.* 1987 Oct;27(10):768-75.
12. Klotz U. Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Nov;36(11):581-5.
13. Kupferschmidt HH1, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Jul;58(1):20-8.