

Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Esketamine tegen fibromyalgie pijn

De invloed van farmacologisch conditioneren met S-ketamine op pijn sensitiviteit bij patiënten met Fibromyalgie.

Inleiding

Geachte mevrouw,

Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U ontvangt deze brief omdat u heeft aangegeven bekend te zijn met fibromyalgie. U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, kunt u het formulier invullen dat u vindt in bijlage F.

Stel uw vragen

U kunt uw beslissing nemen met de informatie die u in deze informatiebrief vindt. Daarnaast raden we u aan om dit te doen:

- Stel vragen aan de onderzoeker die u deze informatie geeft.
- Praat met uw partner, familie of vrienden over dit onderzoek.
- Stel vragen aan de onafhankelijk deskundige, Carolien Bulte, anesthesioloog.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. Algemene informatie

Dit onderzoek wordt gedaan door de sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie van de Universiteit Leiden, in samenwerking met de afdeling anesthesiologie van het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie VUmc, en gefinancierd vanuit ReumaNederland. De medisch-ethische toetsingscommissie METC Leiden-Den Haag-Delft heeft dit onderzoek goedgekeurd. Er zullen in totaal 36 mensen deelnemen aan het onderzoek.

2. Wat is het doel van het onderzoek?

Het doel van dit onderzoek is het bestuderen van het conditioneren met esketamine op de pijngevoeligheid bij mensen met fibromyalgie. Esketamine is een veilige, medische variant van ketamine, en een bekend middel wat onder andere wordt gebruikt bij narcose (kunstmatig in slaap brengen van mensen) vanwege mogelijk gunstige effecten op pijn na een operatie. Esketamine wordt daarnaast gegeven bij chronische pijnklachten, omdat onderzoek laat zien dat het tegen chronische

pijn kan helpen. Om die reden willen wij onderzoeken wat het effect is van herhaalde toedieningen van esketamine bij mensen met fibromyalgie en of het mogelijk is om die werking te verlengen door het lichaam een reactie op esketamine aan te leren (conditioneren). Conditioneren werkt door het herhaaldelijk geven van een middel aan patiënten in een behandelomgeving (bijv. een ziekenhuiskamer). Het lichaam koppelt de behandelomgeving aan de effecten van de medicatie. Uiteindelijk kan de werking van de medicijnen zelfs optreden als iemand alleen in een behandelomgeving is en niet het medicijn zelf meer ontvangt. In de huidige studie wordt daarom onderzocht of eenzelfde proces ook kan optreden bij herhaalde ketamine giften. Om dit goed te onderzoeken wordt de werking van esketamine vergeleken met 2 andere medicijnen die worden gebruikt als placebo (controle medicijnen). De medicijnen die worden gebruikt als placebo zijn midazolam, een ander middel dat veel gebruikt wordt bij narcose, en natriumchloride oftewel fysiologisch zout, een stof zonder werkzame bestanddelen. Ook willen we meer te weten komen over de effecten van pijn en esketamine op de ademhaling.

3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?

Eerder onderzoek met esketamine bij mensen met fibromyalgie laat zien dat het soms werkt en soms niet. In deze onderzoeken gaat het echter om eenmalige toedieningen van esketamine en niet om herhaalde toedieningen. Daarnaast zijn er onderzoeken geweest waarbij esketamine vele uren achter elkaar werd gegeven. Deze langdurige toedieningen van esketamine lijken te werken tegen de pijn, maar leiden mogelijk ook tot meer bijwerkingen. Een oplossing voor dit probleem zou mogelijk zijn dat mensen de gunstige effecten van esketamine aanleren. Om die reden willen wij in ons onderzoek relatief korte, herhaalde toedieningen geven en kijken of deelnemers door de omgeving van deze herhaalde toedieningen gesterkt worden in hun pijnverlichting. Dit proces zou mogelijk kunnen leiden tot minder bijwerkingen.

4. Hoe verloopt het onderzoek?

Hoelang duurt het onderzoek?

Doet u mee met het onderzoek? Dan duurt dat in totaal ongeveer 5 weken, waarvan u in week 2 t/m 5 enkele uren in het ziekenhuis zult doorbrengen om ofwel esketamine, midazolam of fysiologisch zout via een infuus te ontvangen en de effecten daarvan te meten.

Stap 1: Bent u geschikt om mee te doen?

We willen eerst weten of u geschikt bent om mee te doen. Daarom doet de studie onderzoeker een aantal vooronderzoeken voordat het onderzoek van start gaat. Een deel hiervan gebeurt digitaal en een deel gebeurt in het ziekenhuis vlak voor de start van het onderzoek. Het digitale geschiktheidsonderzoek kan alleen plaatsvinden als u hiervoor ook toestemming geeft. De onderzoeker zal u daarom eerst vragen deze toestemming te geven door het antwoordformulier van deze brief (zie bijlage F) te tekenen en op te sturen naar het mailadres van de studie. Als u toestemming heeft gegeven, kunnen de volgende vooronderzoeken plaatsvinden:

- **Onderzoek naar uw medische geschiedenis.** Voor dit onderzoek zijn we op zoek naar vrouwelijke patiënten met fibromyalgie (18 tot 75 jaar), gediagnosticeerd door een reumatoloog, met een goed begrip van gesproken en geschreven Nederlandse taal. Dit laatste, omdat u zal worden gevraagd vragenlijsten in het Nederlands in te vullen. Het is verder belangrijk dat 1) uw chronische pijnklachten **niet** veroorzaakt worden door een andere diagnose dan fibromyalgie, 2) u **geen** ernstige lichamelijke of psychische aandoeningen heeft (bijv. hartfalen, longaandoeningen, nierfalen, schizofrenie of epilepsie), 3) u **niet** zwanger bent of borstvoeding geeft, 4) u **geen** bekende allergieën hebt voor (es)ketamine of midazolam (Dormicum), 5) u **geen** eerdere ervaring heeft met het gebruik van ketamine, 6) u geen overgewicht heeft, 7) u **geen** medicatie gebruikt die de werking van esketamine of midazolam kan beïnvloeden, 8) u op het moment van testen **geen** letsel aan uw handen, armen of benen heeft. Om er zeker van te zijn dat u kan deelnemen aan dit onderzoek, wordt u gevraagd om voor het onderzoek **digitaal** vragen over bovenstaande zaken te beantwoorden.
- **Digitale screening op gevoeligheid voor de onderzoeksmedicatie.** In dit onderzoek wordt gewerkt met middelen waar u slaperig van kunt worden (sedativa). Deze middelen kunnen u versuffen en dat brengt voor sommigen kortdurende gezondheidsrisico's met zich mee. Deelname van patiënten die een groter risico lopen op gezondheidsproblemen door deze middelen willen wij voorkomen. Iedere mogelijke deelnemer zal daarom naast het geschiktheidsonderzoek worden gevraagd om **digitaal** een vragenlijst in te vullen die kijkt naar gezondheidsrisicos door deze middelen. De uitkomst van deze vragenlijst wordt per deelnemer overlegd met een anesthesioloog (narcose-specialist). De anesthesioloog zal bepalen of u geschikt bent om de middelen te ontvangen. Als er twijfel bestaat over uw geschiktheid, zal de studie onderzoeker een telefonisch overleg met u plannen om extra vragen te stellen.
- **Lichamelijk onderzoek.** De studie onderzoeker meet aan het begin van het ziekenhuisbezoek uw gewicht, lengte, bloeddruk, hartslag, zuurstofsaturatie, ademhalingsfrequentie en temperatuur (verdere informatie over de procedure daarvan vindt u onder stap 3). Mocht uit deze metingen naar voren komen dat u alsnog niet geschikt bent voor het onderzoek dan zullen we u dat vertellen en eindigt uw deelname.

Als u geschikt blijkt voor het onderzoek, zal de onderzoeker **tijdens het eerste ziekenhuisbezoek** nogmaals het onderzoek met u doornemen. Hierna wordt u gevraagd om het toestemmingsformulier voor het onderzoek te tekenen, zodat u kan starten met deelname.

Stap 2: De behandeling

In dit onderzoek krijgt u vier herhaalde behandelingen met esketamine of placebo-medicatie. Deze behandelingen worden in het VUmc uitgevoerd, vinden eenmaal per week plaats, over een termijn van 4 weken. Het onderzoeksmiddel wordt in totaal steeds één uur bij u toegediend.

Voor dit onderzoek maken we 3 groepen:

- Groep 1. De mensen in deze groep krijgen esketamine
- Groep 2. De mensen in deze groep krijgen placebo-medicatie midazolam
- Groep 3. De mensen in deze groep krijgen placebo-medicatie natriumchloride

Loting bepaalt welk onderzoeksmiddel u krijgt. U en de onderzoeker weten niet in welke groep u zit. Als het voor uw gezondheid belangrijk is, kan dit wel worden opgezocht, maar daarmee eindigt uw deelname aan het onderzoek.

Stap 3: Onderzoeken en metingen

Voor het onderzoek is het nodig dat u 4 keer in 4 weken naar het Amsterdam UMC, locatie VUmc, komt. Een bezoek duurt ongeveer 5 uur. Het onderzoek wordt uitgevoerd door de studie onderzoeker en een ondersteunend onderzoeker. De studie onderzoeker is arts en tijdens het onderzoek verantwoordelijk voor uw mentaal en lichamelijk welzijn. De ondersteunend onderzoeker verricht de studie-specifieke pijngevoeligheidstesten.

We doen de volgende handelingen tijdens een bezoek:

- Bij uw eerste bezoek mag u zich melden bij de centrale informatiebalie van de polikliniek van het Amsterdam UMC, locatie VUmc. **Hier krijgt u een deelnemerskaart voor het onderzoek.**
- Hierna loopt de studie onderzoeker de eerste keer nogmaals met u het gehele onderzoek door en zal u daarna vragen het toestemmingsformulier voor uw studiedeelname te tekenen.
- Lichamelijk onderzoek en kortdurende pijntesten. De studie onderzoeker meet uw hartslag, bloeddruk, zuurstofsaturatie en ademhalingsfrequentie. U krijgt een sticker op de borst geplakt, die tijdens de studie continu uw ademhaling in de gaten houdt. Deze sticker zit verbonden aan een monitor die de metingen opslaat. Daarnaast voert de ondersteunend onderzoeker onschuldige, kortdurende pijngevoeligheidstesten bij u uit. U wordt ook gevraagd korte vragenlijsten in te vullen over eventuele bijwerkingen van de medicatie en uw fibromyalgie symptomen.
- U krijgt een infuus in uw niet-dominante arm.
- De studie onderzoeker voert samen met u een laatste gezondheidscheck uit alvorens er wordt begonnen met het starten van de medicatie.
- U krijgt een uur lang de onderzoeksmedicatie toegediend. In dit uur: 1) wordt u nauwlettend in de gaten gehouden door de studie onderzoeker, 2) wordt uw hartslag, bloeddruk, zuurstofsaturatie, temperatuur en ademhaling constant gemeten, 3) worden tweemaal onschuldige kortdurende pijngevoeligheidstest bij u afgenomen en 4) wordt de vragenlijst over medicatiebijwerkingen opnieuw bij u afgenomen. Na dit uur wordt de medicatie gestopt en worden er twee uur lang: 1) regelmatige metingen van hartslag, bloeddruk, zuurstofsaturatie, ademhaling en temperatuur gedaan, 2) vier keer onschuldige kortdurende pijngevoeligheidstesten bij u afgenomen, 3) opnieuw vragenlijsten over medicatiebijwerkingen afgenomen.

- Aan het einde van het ziekenhuisbezoek evalueert de studie onderzoeker samen met een anesthesioloog of u veilig naar huis kan. Indien dit het geval is, mag u **onder begeleiding van een naaste** huiswaarts keren.
- U krijgt dan nog een vragenlijst mee naar huis over uw dagelijkse symptomen van fibromyalgie. U wordt gevraagd deze in te vullen over de effecten van de vorige behandeling in de rest van de week en deze bij het volgende ziekenhuisbezoek weer mee te nemen.

In bijlage C staat nogmaals puntsgewijs welke handelingen we doen bij ieder bezoek.

Stap 4: nacontrole

Een week na het laatste ziekenhuisbezoek zal u worden gebeld om te controleren hoe het met u gaat.

Wat is er anders dan bij gewone zorg?

De controles die bij dit onderzoek horen, zijn extra.

5. Welke afspraken maken we met u?

We willen graag dat het onderzoek goed verloopt. Daarom maken we de volgende afspraken met u

- U ontvangt het onderzoeksmedicijn op de manier die de onderzoeker u heeft uitgelegd.
- U doet tijdens dit onderzoek niet ook nog mee aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- U komt naar iedere afspraak.
- U draagt de deelnemerskaart van het onderzoek bij u. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek en wie men moet waarschuwen bij een noodsituatie. Laat deze kaart zien als u bij een andere arts komt.
- U draagt geen nagellak of kunstnagels tijdens de afspraak in het VUmc, dit vanwege zuurstofmetingen die op de nagel worden verricht.
- U draagt loszittende boven- en onderkleding (bijv. een t-shirt en joggingbroek), zodat de sticker voor de ademhalingsmetingen gemakkelijk bevestigd kan worden en de pijnmetingen op uw been goed kunnen worden volbracht.
- U verandert vanaf een maand voor de start van het onderzoek uw onderhoudsmedicatie (bijvoorbeeld pijnstillers of antidepressiva) niet in dosering en gebruikt geen nieuwe medicatie. Mocht dit toch noodzakelijk zijn, neem dan contact op met de studie onderzoeker.
- U gebruikt vanaf 24 uur voor ieder ziekenhuisbezoek geen alcohol of recreatieve drugs
- U gebruikt vanaf 12 uur voor ieder ziekenhuisbezoek geen cafeïne meer.
- U nuttigt vanaf 6 uur voor ieder ziekenhuisbezoek geen voedsel of zuivel meer.
- U drinkt vanaf 2 uur voor ieder ziekenhuisbezoek geen vloeistoffen meer. Als de toediening is geweest mag u wel weer voedsel en drank nuttigen. De onderzoekers zullen zorgen voor eten en drinken, u hoeft dit zelf niet mee te nemen. Mocht u allergisch zijn voor bepaald eten, geef dit dan aan tijdens de digitale screening.
- U neemt contact op met de onderzoeker in deze situaties:

- U wilt andere medicijnen gaan gebruiken. Ook als dit homeopathische middelen zijn, natuurgeneesmiddelen, vitaminen of geneesmiddelen van de drogist.
- U wordt in een ziekenhuis opgenomen of behandeld.
- U krijgt plotseling problemen met uw gezondheid.
- U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
- Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.

Mag u zwanger worden tijdens het onderzoek?

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Vrouwen mogen ook niet zwanger worden tijdens het onderzoek.

Toch zwanger?

Wordt u toch zwanger tijdens het onderzoek? Laat dit dan meteen weten aan de onderzoeker. U moet dan in overleg met de onderzoeker zo snel mogelijk stoppen met dit onderzoek. Dan kan de zwangerschap extra gecontroleerd worden en kan informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap bij andere hulpverleners worden opgevraagd. Maar alleen als u daar toestemming voor geeft. Ten slotte melden we de zwangerschap aan de opdrachtgever van dit onderzoek.

Zwanger worden na het onderzoek?

Dit onderzoek heeft geen gevolgen voor een eventuele latere zwangerschap.

6. Van welke bijwerkingen, nadelige effecten of ongemakken kunt u last krijgen?

Het onderzoeksmiddel esketamine is een relatief veilig narcose middel, maar kan ook milde bijwerkingen geven. Met de hoeveelheden medicatie gebruikt in dit onderzoek is de kans op ernstige bijwerkingen zeer klein. Gedurende de ziekenhuisbezoeken in het VUmc, wordt u constant gemonitord op het ontstaan van eventuele bijwerkingen. Hiervoor is er een arts bij u aanwezig die dit kan monitoren en waar nodig gepaste maatregelen kan nemen. Mochten de bijwerkingen aanhouden tussen de afspraken door, neem dan contact op met de studie onderzoeker (J.P.A. van Lennep).

De volgende bijwerkingen komen voor tijdens het krijgen van esketamine (bij 1 op de 10 mensen of meer):

- Misselijkheid en braken
- Onrust en duizeligheid
- Zien van objecten of voorwerpen die er niet zijn (hallucinaties)
- Ontvreemd voelen van het eigen lichaam (dissociatie)
- Een hoge bloeddruk en hartslag
- Verhoogde speekselproductie

De volgende bijwerkingen komen zelden voor (bij 1 op de 100 tot 1000 mensen):

- Spierschokken
- Huiduitslag
- Allergische reacties

Mocht u last krijgen van spierschokken, huiduitslag of symptomen van een allergische reactie (dikke tong, opgezette keel, ogen of gelaat), neemt u dan zo snel mogelijk contact op met uw huisarts en de studie onderzoeker (J.P.A. van Lennep). Meer informatie over esketamine staat in de bijsluiters, zie bijlage D

Controle-medicatie

Ook midazolam kan bijwerkingen hebben. De belangrijkste daarvan zijn: slaperigheid, moeheid, dubbel zien, duizeligheid, hoofdpijn, verminderde alertheid, verwardheid, gelukzaligheid (euforie), afvlakking van het gevoel en spierzwakte. Deze bijwerkingen treden met name op tijdens toediening van midazolam en worden zodoende in de gaten gehouden door de aanwezige arts/studie onderzoeker. De kans op het krijgen van deze bijwerkingen is, vanwege de hoeveelheid midazolam, echter klein.

Meer informatie over de midazolam kunt u vinden in de bijsluiters, zie bijlage E.

Metingen

Het uitvoeren van bloeddrukmetingen kan soms ongemak of pijn geven. Dit is van korte duur en ontstaat door de hoge druk van de bloeddrukband. Daarnaast kan het plaatsen van een infuus gevoelig zijn of tijdelijk een bloeding geven. De pijn of bloeding trekt vaak vanzelf weer weg. Indien dit niet het geval is, kunt u uiteraard contact opnemen met de onderzoekers. We meten tijdens de studie continu uw ademhaling met een sticker op de borst. Die sticker is met een kabel verbonden aan een monitor. De metingen worden verricht zonder dat u het merkt. Dit houdt in dat u het dragen van de sticker wel zal opmerken, maar dat het berekenen van de metingen automatisch wordt gedaan.

Het uitvoeren van de pijngevoeligheidstesten kan tevens ongemak of pijn geven. Tijdens de pijnmetingen worden er druk-pijn prikkels gegeven met een drukapparaat of algometer. De onderzoeker levert met het drukapparaat kortdurende pijnprikkels (enkele seconden) die met een maximale druk van 10kg worden gegeven. Het drukapparaat is veelvuldig getest en de druk van 10kg levert geen blijvende schade aan de huid. De pijn kan het beste worden vergeleken met het stevig drukken van een duim op uw spier. Na het testen kan er een drukplek te zien zijn op de huid, maar die verdwijnt vanzelf na enkele uren.

7. Wat zijn de voordelen en de nadelen als u meedoet aan het onderzoek?

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij. Denk hier goed over na, en praat erover met anderen.

De medicatietoedieningen kunnen verlichting van de pijnklachten geven, maar zeker is dat niet. Belangrijk hierbij te vermelden is dat in dit onderzoek de pijnstillende effecten waarschijnlijk van korte duur zijn (enkele uren). Tevens zouden mensen met milde depressieve of angstige klachten voordeel uit de toedieningen kunnen halen. Wees er op voorbereid dat de medicijnen bij u niet tot verlichting van uw symptomen zou kunnen leiden of uw symptomen op elk moment tijdens of na dit onderzoek kunnen terugkomen. De kans dat deelname aan dit onderzoek uw fibromyalgie klachten voor altijd gaat verbeteren is klein.

Meedoen aan het onderzoek kan de volgende nadelen hebben: :

- U kunt last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van de medicatie, zoals beschreven in paragraaf 6.
- Uw rijvaardigheid wordt door zowel esketamine als midazolam beïnvloed. U mag daarom niet alleen met de auto naar het ziekenhuis toe komen. In de 2 uur na de toediening zijn de voornaamste invloeden van de medicijnen uitgewerkt en zou u onder begeleiding van een naaste het ziekenhuis kunnen verlaten. U mag echter niet zelfstandig autorijden tot 24 uur na de ziekenhuisbezoeken.
- U kunt last hebben van de metingen tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld: het ervaren van ongemakken door herhaaldelijke druk-pijn prikkels of het opblazen van een bloeddrukband.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

Wilt u niet meedoen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, van minimaal 2 weken, wordt u gevraagd te beslissen over deelname. Indien u toestemming geeft zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring te bevestigen tijdens de eerste afspraak.

Als u niet wilt meedoen, wordt u op de gebruikelijke manier behandeld voor uw fibromyalgie.

8. Wanneer stopt het onderzoek?

De onderzoeker laat het u weten als er nieuwe informatie over het onderzoek komt die belangrijk voor u is. De onderzoeker vraagt u daarna of u blijft meedoen.

In deze situaties stopt voor u het onderzoek:

- Alle onderzoeken volgens het schema zijn voorbij.
- Het einde van het hele onderzoek is bereikt, omdat alle deelnemers (36 in totaal) klaar zijn.
- U bent zwanger geworden.

- U wilt zelf stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. U krijgt dan weer de gewone behandeling voor fibromyalgie. De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek. Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, laat de onderzoeker dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.
- De studie onderzoeker/arts vindt het beter voor u om te stoppen. De onderzoeker zal u nog wel uitnodigen voor een nacontrole.
- U niet meer voldoet aan de criteria voor deelname.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - ReumaNederland
 - de overheid, of
 - de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

De onderzoekers gebruiken de gegevens die tot het moment van stoppen zijn verzameld.

9. Wat gebeurt er na het onderzoek?

Kunt u de medicijnen blijven gebruiken?

De medicatie die u gebruikt heeft bij het onderzoek, is **niet** direct beschikbaar na afloop van het onderzoek. Het gebruik van esketamine tegen pijn bij patiënten met fibromyalgie gebeurt in Nederland onder strikte voorwaarden en vaak als andere behandelingen niet lijken te werken. Mocht u meer willen weten over een dergelijke behandeling, dan kunt u hier contact over opnemen met uw behandelend specialist.

Krijgt u de resultaten van het onderzoek?

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Dit gebeurt ongeveer een jaar na uw deelname.

De onderzoeker vertelt u ook na het afronden van de studie welke behandeling u heeft gehad.

10. Wat doen we met uw gegevens

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens te verzamelen, gebruiken en bewaren.

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw voor en achternaam
- uw geslacht
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens om de vragen van dit onderzoek te kunnen beantwoorden. En om de resultaten te kunnen publiceren.

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens een code. Op al uw gegevens zetten we alleen deze code. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen in de lokale onderzoeksinstelling. De gegevens die naar de opdrachtgever worden gestuurd bevatten alleen de code, maar niet uw naam of andere gegevens waarmee u kunt worden geïdentificeerd. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek zijn de gegevens niet tot u te herleiden.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige personen kunnen in het VUmc wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. De volgende personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.
- Een controleur die voor de Universiteit Leiden werkt.
- Nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten. Bijvoorbeeld de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We bewaren uw gegevens 15 jaar op de onderzoekslocatie en bij de opdrachtgever (Universiteit Leiden).

Mogen we uw gegevens gebruiken voor ander onderzoek?

Uw persoonlijke en onderzoeksgegevens kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van fibromyalgie behandelingen. De Universiteit Leiden maakt hierbij gebruik van een online data archief (DataverseNL). U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u wel of niet instemt met het gebruik van uw gegevens voor ander onderzoek. Indien u hier **niet** mee instemt, kunt u gewoon deelnemen aan het huidige onderzoek. U krijgt dezelfde zorg.

Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?

Tijdens dit onderzoek kan er bij toeval iets gevonden worden dat niet van belang is voor het onderzoek, maar wel voor u. Als dit belangrijk is voor uw gezondheid, dan zult u op de hoogte worden gesteld door een specialist. U kunt dan met uw specialist bespreken wat er gedaan moet worden. Ook hiervoor geeft u toestemming.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw (persoons)gegevens op ieder moment intrekken. Dit geldt voor het gebruik in dit onderzoek en voor het gebruik in ander onderzoek. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers dan al gegevens verzameld voor een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.
- Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van uw persoonsgegevens? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor uw onderzoek is dat:
 - Drs. J.P.A. van Lennep (studie onderzoeker), Universiteit Leiden.
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van de instelling gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens. Zie bijlage A voor alle contactgegevens.

11. Krijgt u een vergoeding als u meedoet aan het onderzoek?

De studiemedicatie, extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U wordt betaald voor het meedoen aan dit onderzoek. Voor het meedoen aan dit onderzoek krijgt u een onkostenvergoeding van € 30,- per bezoek. Daarnaast worden reis/parkeerkosten vergoed tot €20,- per bezoek. Dit wordt aan de Belastingdienst opgegeven als inkomen. Om de betaling aan u te kunnen voldoen, zal u eenmalig worden gevraagd om extra gegevens af te staan. Het gaat om de volgende (aanvullende) gegevens: **BSN nummer, IBAN rekeningnummer met de tenaamstelling, en uw woonadres**. Deze persoonsgegevens zullen apart van de onderzoeksdata worden opgeslagen en gedeeld met de financiële administratie van de Universiteit Leiden, die deze informatie door zal geven aan de Belastingdienst. De Universiteit is wettelijk verplicht aangifte te doen van de vergoeding die u ontvangt bij de Belastingdienst. Of de Belastingdienst belasting zal heffen over deze betaling, hangt af van uw persoonlijke situatie.

12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

De sectie Gezondheids-, Medische- en Neuropsychologie van de Universiteit Leiden is de opdrachtgever van dit onderzoek en heeft voor iedereen een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In **bijlage B** vindt u meer informatie over de verzekering en de uitzonderingen. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

13. We informeren uw huisarts en/of behandelend specialist

De onderzoeker stuurt uw huisarts of behandelend specialist een e-mail om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. In het geval dat er complicaties optreden, kunnen we contact opnemen met uw (huis)arts, bijvoorbeeld over uw medische geschiedenis of over medicijngebruik.

14. Heeft u vragen?

Heeft u vragen over dit onderzoek, twijfelt u over deelname en wilt u meer informatie? Dan kunt u contact opnemen met de studie onderzoeker (drs. J.P.A. van Lennep) of de hoofdonderzoeker (prof. dr. A.W.M. Evers). Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij de onafhankelijke arts Carolina Bulte, Anesthesioloog. Zij weet veel over het onderzoek, maar is niet betrokken bij dit onderzoek. Indien u klachten heeft over het onderzoek, kunt u dit bespreken met de onderzoeker of uw behandelend arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u zich wenden tot de klachtenfunctionaris van het Amsterdam UMC, locatie VUmc (Service Centrum patiënt en zorgverlener). Alle contactgegevens vindt u in **bijlage A**

15. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. Wilt u meedoen? Dan vult u het antwoordformulier in (bijlage F) dat u bij deze informatiebrief vindt en kunt u dit mailen naar: ketaminepijnstudie@fsw.leidenuniv.nl. Wilt u niet deelnemen aan ons onderzoek, dan hoeft u niets te doen. We zullen dan ook geen contact met u opnemen.

Dank voor uw tijd.

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. A.W.M. Evers
(Projectleider/coördinerend onderzoeker)

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Schema onderzoekshandelingen
- D. Bijsluiter Esketamine
- E. Bijsluiter Midazolam
- F. Antwoordformulier

Bijlage A: contactgegevens voor Universiteit van Leiden en Amsterdam UMC

Studie Onderzoeker:

Drs. J.P.A. van Lennep

E-mail: ketaminestudie@fsw.leidenuniv.nl

Tel. nr: 071 527 5214

Projectleider/coördinerend onderzoeker/hoofdonderzoeker Leiden Universiteit:

Prof. dr. A.W.M. Evers

E-mail: a.evers@fsw.leidenuniv.nl

Tel. nr: 071 527 3627

Hoofdonderzoeker VUmc/medisch verantwoordelijk arts:

Prof. dr. M.A.H. Steegers

E-mail: m.steegers@amsterdamumc.nl

Tel. nr: 020 444 1100

Datamanager:

J.A.B. Mink

E-mail: j.a.b.mink@fsw.leidenuniv.nl

Tel. nr: 071 527 6801

Onafhankelijk arts:

C. Bulte, anesthesioloog.

E-mail: c.bulte@amsterdamumc.nl

Tel. nr: 020 4444383

Klachtenfunctionaris van het VU medisch centrum:

Servicecentrum patiënt & zorgverlener

E-mail: klachten@vumc.nl

Tel. nr: 020 444 0700

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling:

E-mail: privacy@bb.leidenuniv.nl

Bijlage B: informatie over de verzekering

De Universiteit Leiden, middels LUMC, heeft een verzekering afgesloten voor iedereen die meedoet aan het onderzoek. De verzekering betaalt de schade die u heeft doordat u aan het onderzoek meedeed. Het gaat om schade die u krijgt tijdens het onderzoek, of binnen 4 jaar na het onderzoek. U moet schade binnen 4 jaar melden bij de verzekeraar.

Heeft u schade door het onderzoek? Meld dit dan bij deze verzekeraar:

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.
Adres: Appelgaarde 4, 2272 TK voorburg
Telefoonnummer: 070 301 7070
E-mail: info@centramed.nl

De verzekering betaalt maximaal € 650.000 per persoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek en € 10.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever.

Let op: de verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- Schade door een risico waarover we u informatie hebben gegeven in deze brief. Maar dit geldt niet als het risico groter bleek te zijn dan we van tevoren dachten. Of als het risico heel onwaarschijnlijk was.
- Schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan.
- Schade die ontstaat doordat u aanwijzingen of instructies niet of niet goed opvolgde.
- Schade aan de gezondheid van uw kinderen of kleinkinderen.
- Schade door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen staan in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>).

Bijlage C: Schema onderzoekshandelingen

Een overzicht van de onderzoekshandelingen:

Voorafgaand aan afspraak in het VUmc

Stap 1. Teken en het online toestemmingsformulier door deelnemer.

Stap 2. Invullen van digitale screening door deelnemer.

Stap 3. Controleren van geschiktheid voor het onderzoek door studie onderzoeker en anesthesioloog.
Belafpraak indien nodig.

Stap 4. Afspraken maken met deelnemer.

Gedurende afspraak in het VUmc (1^{ste} afspraak alle stappen, vervolgspraken vanaf stap 7)

Stap 5. Melden bij centrale aanmeldbalie polikliniek VUmc voor deelnemerskaart.

Stap 6. Teken en toestemmingsverklaring voor studiedeelname.

Stap 7. Verrichten van lichamelijk onderzoek: hartslag, bloeddruk, zuurstofsaturatiemeting, ademhalingsfrequentie en temperatuur.

Stap 8. Plaatsen infuus door studie onderzoeker en uitleg over de experimentele pijntesten door ondersteunend onderzoeker.

Stap 9. Uitvoeren gezondheidscheck

Stap 10. Afnemen eerste experimentele pijntesten door onafhankelijk onderzoeker.

Stap 11. Invullen van vragenlijst over medicatie-bijwerkingen en over fibromyalgie symptomen door deelnemer.

Stap 12. Starten behandeling met onderzoeksmedicatie voor een uur en tevens starten met pijnmetingen en monitoren van hartslag, bloeddruk, zuurstofsaturatiemeting, ademhalingsfrequentie en temperatuur.

Stap 13. Als de behandeling is afgelopen: pijnmetingen en afnemen van pijntesten met drukpijn prikkels, afnemen van medicatie-bijwerkingen vragenlijst door ondersteunend onderzoeker. Monitoren van hartslag, bloeddruk, zuurstofsaturatiemeting, ademhalingsfrequentie en temperatuur door studie onderzoeker.

Stap 14. Na twee uur vervolgtesten evaluatie door studie onderzoeker samen met anesthesioloog of deelnemer **onder begeleiding van naaste** naar huis zou kunnen.

Stap 15. Vragenlijst met fibromyalgie symptomen mee om thuis in te vullen door deelnemer.

Bijlage D – Bijsluiter Esketamine (Ketanest)

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

**Ketanest-S® 5, oplossing voor injectie, 5
mg Ketanest-S® 5 Multi-dose, oplossing voor
injectie, 5 mg Ketanest-S® 25 Multi-dose,
oplossing voor injectie, 25 mg**
Esketaminehydrochloride

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter

1. Wat is Ketanest-S en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u Ketanest-S toegediend krijgt
3. Hoe moet Ketanest-S worden toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe moet Ketanest-S bewaard worden?
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS KETANEST-S EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Ketanest-S kan worden gebruikt om de patiënt onder narcose te brengen en als aanvulling bij andere (pijnverdovende) middelen bij kortdurende operaties.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U KETANEST-S TOEGEDIEND KRIJGT Gebruik Ketanest-S niet:

- als u op moet passen voor een stijging van de bloeddruk;
- in geval van te hoge hersendruk (intercraniale druk)
- als u een verhoogde bloeddruk heeft door uw zwangerschap, gepaard gaande met stuipen en/of coma (pre-eclampsie en eclampsie);
- als u lijdt aan bepaalde hartziekten (ischemie), wanneer Ketanest-S wordt gebruikt als het enige narcosemiddel;
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor esketaminehydrochloride of één van de andere bestanddelen van dit middel.

Wees extra voorzichtig met Ketanest-S:

- wanneer u een te hoge bloeddruk heeft die onbehandeld is of problemen heeft met uw hart
- wanneer u lijdt aan een bepaalde hartziekte (instabiele angina pectoris) of binnen 6 maanden voorafgaande aan de behandeling met Ketanest-S een hartinfarct heeft gehad;
- in geval van verhoogde hersendruk, of wanneer u een aandoening aan het centrale zenuwstelsel heeft;
- wanneer u lijdt aan verhoogde oogboldruk (glaucoom) of geperforeerd oogletsel;
- in geval van alcoholvergiftiging of alcoholmisbruik;
- wanneer er sprake is van de neiging tot waarnemen van dingen die er niet zijn (hallucineren) of geestesziekten;
- wanneer u last heeft van een verhoogde werking van de schildklier (hyperthyreoïdie) en deze niet behandeld wordt;
- wanneer de baarmoederwand ontspannen dient te zijn (bijvoorbeeld in geval van

verwonding van of andere problemen met de baarmoeder)

Abnormale leverfunctietesten geassocieerd met Ketanest-S gebruik zijn gemeld in het bijzonder bij langdurig gebruik (> 3 dagen) of geneesmiddel misbruik. Ketanest-S wordt via klaring van de lever uit het lichaam verwijderd.

Vertel het uw behandelend arts indien één van de bovenstaande waarschuwingen voor u van toepassing is, of dat in het verleden is geweest.

Ketanest-S mag slechts worden toegediend door, of onder toezicht van, anesthesisten. Reanimatie- apparatuur dient gebruiksklaar te staan en er dient een mogelijkheid te zijn voor intubatie en beademing van de patiënt. Bij een te hoge dosering of een te snelle toediening, kunnen er ademhalingsproblemen optreden.

De intraveneuze toediening dient langzaam, gedurende 60 seconden, te geschieden. Ketanest-S kan gecombineerd worden met andere pijnverdovende middelen als een goede ademhaling wordt gehandhaafd. De patiënt dient bij voorkeur nuchter te zijn, maar in spoedgevallen kan Ketanest-S worden gegeven aan niet nuchtere patiënten. Atropine, of soortgelijke middelen, dienen vóór de inleiding van de verdoving te worden toegediend.

Bij bepaalde ingrepen in de bovenste luchtwegen dient, met name bij kinderen, rekening te worden gehouden met versterkte reflexen (hyperreflexie). Spierverslappende middelen en beademing kunnen bij dergelijke ingrepen dus nodig zijn.

Bij ingrepen met pijn aan de ingewanden dient tegelijkertijd een pijnstiller te worden gegeven en is spierverslapping nodig.

Bij patiënten met een verhoogde bloeddruk of hartfalen (decompensatio cordis) dient de hartfunctie voortdurend gecontroleerd te worden.

Na een verdoving in de polikliniek moet de patiënt onder begeleiding naar huis gaan en mag 24 uur geen alcohol worden gedronken.

Bepaalde psychische reacties treden minder vaak op als, tijdens het ontwaken, aanraking en geluid worden voorkomen.

Dit geneesmiddel bevat 3,2 (1.2) mg natrium per ml, hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Let op: de volgende opmerkingen kunnen ook van toepassing zijn op het gebruik van geneesmiddelen enige tijd geleden of in de nabije toekomst.

Informeer uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt verkrijgen. Het is mogelijk dat Ketanest-S een wisselwerking heeft met andere geneesmiddelen.

De volgende geneesmiddelen of stoffen kunnen de werking van Ketanest-S beïnvloeden:

- Xanthinderivaten (zoals aminofylline of theofylline; middelen die gebruikt worden bij longaandoeningen). In combinatie met deze middelen kan mogelijk de drempel voor een epileptische aanval zijn verlaagd.
- Slaapmiddelen (hypnotica), middelen met rustgevende, slaapverwekkende en/of spierverslappende eigenschappen (benzodiazepinen) of middelen (neuroleptica) tegen psychose (ernstige geestesziekte). De bijwerkingen van Ketanest-S worden verminderd. De duur van de werking van Ketanest-S wordt verlengd.
- Diazepam, een middel met een rustgevende, slaapverwekkende en spierverslappende

werking. De werking van Ketanest-S kan versterkt worden en langer duren.

De werking van de volgende middelen kan door Ketanest-S worden beïnvloed:

- Verdovende middelen zoals halothaan, isofluraan, desfluraan of sevofluraan (gehalogeneerde koolwaterstoffen). De pijnstillende werking van deze middelen wordt versterkt door Ketanest-S en dus kunnen lagere doseringen nodig zijn.

De kans op hartritmestoornissen bij toediening van adrenaline (een stof gebruikt om bloedvaten te vernauwen) kan zijn verhoogd indien Ketanest-S gelijktijdig wordt toegediend met verdovende middelen zoals halothaan, isofluraan, desfluraan of sevofluraan (gehalogeneerde koolwaterstoffen).

Als Ketanest-S samen met snelwerkende narcosemiddelen (barbituraten) en/of bepaalde verdovende middelen (opiaten) wordt toegediend, kan een verlenging van de ontwaakduur optreden.

Ketanest-S mag niet worden gebruikt in combinatie met ergometrine (een stof die gebruikt wordt bij het optreden van bepaalde gevallen van bloedverlies).

Als Ketanest-S gelijktijdig wordt toegediend met schildklierhormonen, vasopressine, of met middelen met een stimulerende werking op een bepaald deel van het zenuwstelsel (sympathicomimetica) kan een stijging van de bloeddruk en een versnelde hartwerking optreden.

Als Ketanest-S gelijktijdig wordt toegediend met remmers van cytochroom P450 3A4, een leverenzym, (zoals claritromycine, diltiazem, ketoconazol, fluconazol) kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

Als Ketanest-S gelijktijdig wordt toegediend met activatoren van cytochroom P450 3A4, een leverenzym, (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, Sint-janskruid) kan een dosisverhoging noodzakelijk zijn.

Langdurig gebruik

Langdurig gebruik van Ketanest-S kan leiden tot cystitis. Ook zijn andere symptomen gemeld waaronder, maar niet beperkt tot, flashbacks, hallucinaties, dysforie, angstgevoelens, insomnie of desoriëntatie. Daarom dient Ketanest-S met voorzichtigheid te worden voorgeschreven en toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts om advies indien Ketanest-S toegediend moet worden.

Over het gebruik van Ketanest-S in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Gebruik van Ketanest-S tijdens de bevalling kan ademhalingsproblemen veroorzaken bij de

pasgeborene. Ketanest-S komt in de moedermelk, maar heeft bij normale dosering

waarschijnlijk geen effect op het kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap omdat gebruik van Ketanest-S tot tenminste 24 uur na de behandeling tot gevolg kan hebben dat u niet meer in staat bent om veilig te rijden of machines of gereedschap te gebruiken.

3. HOE WORDT KETANEST-S

TOEGEDIEND Algemene aanwijzingen

De dosering van Ketanest-S dient op basis van de reactie van de patiënt te worden aangepast. Als andere pijnverdovende middelen worden toegediend dient de dosering van Ketanest-S misschien te worden verlaagd. De toediening van Ketanest-S kan worden herhaald.

Ketanest-S dient bij voorkeur aan nuchtere patiënten te worden toegediend. Atropine, of andere remmers van slijmvorming, moeten vóór de inleiding van de verdoving worden toegediend.

Ketanest-S kan in de spieren worden gespoten. De gebruikelijke dosering is 3,3 tot 6,5 mg esketamine per kg lichaamsgewicht. Indien noodzakelijk kan een aanvullende injectie met de halve tot hele dosis worden toegediend. Ketanest-S kan ook langzaam gedurende 60 seconden, in de aderen worden ingespoten. De gebruikelijke dosering is dan 0,5 tot 1 mg esketamine per kg lichaamsgewicht.

Raadpleeg uw arts of apotheker indien u merkt dat Ketanest-S te sterk of juist te weinig werkt.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ketanest-S bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts. Bijwerkingen zijn meestal afhankelijk van de dosis en snelheid van injectie en kunnen spontaan weer verdwijnen.

Bijwerkingen op het vlak van het centrale zenuwstelsel en psychiatrie komen vaker voor indien Ketanest-S als enig narcosemiddel wordt toegediend. Kinderen jonger dan 15 jaar en ouderen (boven de 65 jaar) schijnen minder gevoelig te zijn voor deze effecten. Restverschijnselen zijn niet beschreven.

De mate van voorkomen van bijwerkingen is als volgt onderverdeeld: Zeer vaak bij meer dan 1 van de 10 patiënten

Vaak bij 1 tot 10 van de 100 patiënten

Soms bij 1 tot 10 van de 1000 patiënten

Zelden bij 1 tot 10 van de 10.000 patiënten

Zeer zelden bij minder dan 1 van de 10.000 patiënten

Onbekend op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld

Afweersysteem Zelden	Plotselinge, algemene en in principe levensbedreigende afweerreactie reactie van het lichaam (anafylaxie)
Psychische aandoeningen Vaak Onbekend	Reacties tijdens de recovery ¹ . Hieronder vallen levendige dromen, waaronder nachtmerries, duizeligheid en motorieke onrust ² . Hallucinaties, prikkelbaarheid, angst en disorientatie
Zenuwstelsel Soms	spanning en ontspanning van spieren, die op epileptische aanvallen lijken (als gevolg van toegenomen spierspanning) en oogbeving (nystagmus)
Oogaandoeningen Vaak Soms	Wazig zien Dubbel zien (diplopie), toename van de inwendige oogdruk
Hartaandoeningen Vaak Zelden	Voorbijgaande versnelde hartslag, stijging van de bloeddruk en verhoogde hartslag (plm. 20 % van de uitgangswaarde is gebruikelijk) Hartritmestoornissen en vertraagde hartslag
Bloedvataandoeningen Zelden	Verlaagde bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak	verhoogde druk in de bloedvaten van de longen, toename van speekselafscheiding, toegenomen zuurstofconsumptie, spasmen van het strottenhoofd (laryngospasmen), tijdelijke vertraagde ademhaling en tijdelijk wegblijven van de ademhaling (apnoe)
Gastrointestinale aandoeningen Vaak	misselijkheid en braken, toegenomen speekselproductie,
Lever- en gal aandoeningen Onbekend	Leverfunctie afwijkend Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel#
Huid- en onderhuidaandoeningen Soms	op mazelen lijkende (morbilliforme) huiduitslag en huiduitslag (exantheem)
Maagdarmstelselaandoeningen Vaak	Misselijkheid en braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Soms	Pijn en rode huiduitslag op injectieplaats

1 Wanneer Ketanest-S als enig narcosemiddel (anestheticum) wordt gebruikt, kunnen tot 30% van de patiënten dosisafhankelijke reacties in de herstel fase vertonen.

2 De mate van voorkomen van deze verschijnselen kan grotendeels worden beperkt door toediening van een middel uit een bepaalde groep met rustgevende, slaapverwekkende en/ of spierverslappende eigenschappen (benzodiazepinen).

gemeld na langdurig gebruik > 3 dagen

5. HOE MOET KETANEST-S BEWAARD WORDEN?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Vanwege het risico op breuk van de flacon Ketanest-S niet bewaren beneden 0°C.
- Na opening van de ampullen dient overgebleven vloeistof niet meer te worden gebruikt. De geopende Multi-dose flacons kunnen tot uiterlijk zeven dagen na opening worden gebruikt mits ze in de koelkast
- (2-8°C) zijn bewaard.

Gebruik Ketanest-S niet meer na de vervaldatum die vermeld staat op de doos na "Niet te gebruiken na". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand. Na opening van de ampullen dient overgebleven vloeistof niet meer te worden gebruikt. Op de ampullen en flacons is de uiterste gebruiksdatum aangegeven na: 'niet te gebruiken na:' gevolgd door maand en jaar.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ketanest-S

- Het werkzame bestanddeel van Ketanest-S 5, Ketanest-S 5 Multi-dose en Ketanest-S 25 Multi-dose is esketaminehydrochloride. Dit is aanwezig in de vorm van vrij esketamine, overeenkomend met respectievelijk 5 en 25 mg per ml.
- De andere bestanddelen zijn: natriumchloride, zoutzuur 0,36% en water voor injectie. Ketanest-S 5 Multi- dose en Ketanest-S 25 Multi-dose bevatten tevens benzethoniumchloride.

Hoe ziet Ketanest-S eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Ketanest-S kan worden geleverd in een verpakking met 10 ampullen bevattende 5 ml (Ketanest-S 5) injectievloeistof.

Ketanest-S 5 Multi-dose wordt geleverd in een verpakking met 5 glazen multi-dose flacons bevattende 20 ml injectievloeistof.

Ketanest-S 25 Multi-dose wordt geleverd in een verpakking met 5 glazen multi-dose flacons bevattende 10 ml injectievloeistof.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en

fabrikant Registratiehouder/ompakker:

Eureco-Pharma B.V., Boelewerf 2, 2987 VD Ridderkerk.

Fabrikant:

Ketanest-S 5:

Actavis Italy S.p.A., Nerviano, Italië (Alleen Ketanest-S 5)

Ketanest-S 5 Multi-dose en Ketanest-S 25 Multi-dose:

Hameln Pharmaceuticals GmbH, Langes Feld 13, 31789 Hameln, Niedersachsen,
Duitsland Of

Amgen Technology Ireland, Pottery Road, Dun Laoghaire, County Dublin, Ierland

RVG nummer

RVG 114770//22550 L.v.H.: Duitsland (Ketanest-S 5)

RVG 114779//24775 L.v.H.: Duitsland (Ketanest-S 5

Multi-dose) RVG 113700//24776 L.v.H.: Duitsland
(Ketanest-S 25 Multi-dose).

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in februari 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG
(www.cbg-meb.nl)

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Midazolam Accord 1 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie Midazolam Accord 5 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie midazolam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Midazolam Accord en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Midazolam Accord en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Midazolam Accord bevat midazolam. Dit medicijn hoort bij een geneesmiddelengroep genaamd benzodiazepinen.

Het is een kortwerkend medicijn dat sederend werkt (verschafft een zeer ontspannen toestand van rust, slaperigheid of slaap) en tevens gevoelens van angst en spierspanning reduceert.

Dit medicijn wordt gebruikt voor:

- “*Conscious sedation*” (een wakkere, maar zeer ontspannen toestand van rust of slaperigheid tijdens een medisch onderzoek of procedure) bij volwassenen en kinderen.
- Sedatie bij volwassenen en kinderen op de intensive care.
- Anesthesie bij volwassenen, alleen of in combinatie met andere medicijnen.
- Premedicatie (een medicijn om u ontspannen, kalm en slaperig te maken voordat u verdoofd wordt) voor volwassenen en kinderen.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U bent allergisch voor andere medicijnen in de benzodiazepinegroep, zoals diazepam of nitrazepam.
- U heeft ernstige ademhalingsmoeilijkheden en u krijgt dit medicijn voor “conscious sedation”.
- U mag geen midazolam gebruiken als een van het bovenstaande op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, praat dan met uw arts of verpleegkundige voordat u dit medicijn toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit medicijn krijgt, als:

- U ouder bent dan 60 jaar
- U een ziekte heeft die lang duurt (zoals problemen met ademen, of nier-, lever- of hartproblemen). U bent verzwakt (u heeft een ziekte waardoor u zich heel zwak, moe of energieloos voelt).
- U heeft een ziekte die “slaapapneusyndroom” wordt genoemd (uw ademhaling stopt als u slaapt). In dat geval wordt u goed in de gaten gehouden.
- U heeft een ziekte van de spieren. Uw spieren zijn erg zwak (myasthenia gravis).
- U drinkt vaak veel alcohol of u heeft in het verleden problemen gehad met alcoholgebruik. Alcohol kan de werking van dit medicijn sterker maken. Hierdoor kunt u erg suf en moe worden (sedatie) wat kan zorgen voor coma of overlijden.
- U gebruikt regelmatig drugs (niet voor medisch gebruik) of u heeft in het verleden problemen gehad met drugsgebruik.
- U bent zwanger of denkt dat u zwanger bent (zie “Zwangerschap en borstvoeding”).

Kinderen

Als uw kind dit medicijn gaat krijgen:

Heeft uw kind problemen met het hart (cardiovasculaire ziekte)? Het is vooral belangrijk om dit te vertellen aan uw arts of verpleegkundige. Uw kind wordt dan goed in de gaten gehouden en de dosis wordt speciaal aangepast.

Kinderen moeten goed in de gaten worden gehouden. Bij kinderen en baby's jonger dan 6 maanden wordt ook de ademhaling en de hoeveelheid zuurstof in het bloed in de gaten gehouden.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als dit voor uw kind geldt.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Midazolam Accord nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Dit geldt ook voor medicijnen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen. Het is uiterst belangrijk dit te weten, omdat het gebruik van meerdere medicijnen tegelijkertijd het effect van de betrokken medicijnen kan verzwakken of versterken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige met name als u een van de volgende medicijnen gebruikt:

- kalmeringstabletten (tegen angst of om u te helpen slapen)
- hypnotica (medicijnen om te kunnen slapen)
- sedatieven (om u kalm of slaperig te maken)
- antidepressiva (medicijnen tegen depressie)
- narcotische analgetica (zeer sterke pijnstillers)
- antihistaminen (gebruikt voor de behandeling van allergieën)
- medicijnen om schimmelinfecties te behandelen (ketoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol)
- macrolide antibiotica (zoals erythromycine of clarithromycine)
- diltiazem (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen)
- medicijnen ter behandeling van HIV die proteaseremmers worden genoemd (zoals saquinavir)
- medicijnen voor hepatitis C (proteaseremmers zoals boceprevir en telaprevir)
- atorvastatine (gebruikt om een hoge cholesterolspiegel te behandelen)
- rifampicine (gebruikt om mycobacteriële infecties zoals tuberculose te behandelen)
- ticagrelor (gebruikt om te zorgen dat u geen hartaanval krijgt)
- het kruidengeneesmiddel sint-janskruid

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is of als u het niet zeker weet, praat dan met uw arts of verpleegkundige voor u Midazolam Accord toegediend krijgt.

Operaties

Als u een verdovingsmiddel krijgt voor een operatie of voor een tandheelkundige behandeling (zoals verdovingsmiddelen die u inademt), is het belangrijk dat u uw arts of tandarts vertelt dat u dit medicijn heeft gekregen.

Waarop moet u letten met alcohol?

Drink geen alcohol als u dit medicijn heeft gekregen. Alcohol kan de sedatieve werking (suf en moe zijn) van dit medicijn sterker maken en problemen met ademen veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt. Uw arts beslist of dit medicijn geschikt is voor u.

Nadat u dit medicijn heeft gekregen, mag u 24 uur lang geen borstvoeding geven. Dit medicijn kan namelijk in de moedermelk komen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Van dit medicijn kunt u slaperig, duizelig of vergeetachtig worden. Ook beïnvloedt het uw concentratievermogen, coördinatie en de vaardigheid om bepaalde taken uit te voeren, zoals rijden en het gebruik van machines. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u volledig hersteld bent. Uw dokter vertelt u wanneer u deze bezigheden kunt hervatten.

Rijd niet als u dit medicijn heeft gebruikt voordat u weet welke invloed het op u heeft.

Weet u niet zeker of u veilig kunt rijden terwijl u dit medicijn gebruikt? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U kunt nog meer moeite hebben met opletten door het gebruik van alcohol of door te weinig slaap.

Zorg dat u na de behandeling altijd door een verantwoordelijke volwassene naar huis wordt gebracht.

Midazolam Accord bevat:

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul (kleine glazen flesje), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit medicijn gegeven?

Dit medicijn mag alleen worden toegediend door ervaren medisch personeel (arts of verpleegkundige). Het moet aan u worden gegeven in een omgeving (ziekenhuis, kliniek of dokterspraktijk) die is toegerust op de observatie en ondersteuning van de ademhaling, hartfunctie en bloedsomloop (cardiovasculaire functie van de patiënt). Het moet aan u worden gegeven door mensen die speciaal getraind zijn in het herkennen en behandelen van de te verwachten bijwerkingen.

Hoeveel van dit medicijn krijgt u?

Uw dokter bepaalt wat de juiste dosering is voor u. De dosis die u krijgt hangt af van de geplande behandeling en de vereiste sedatie. Uw dosis wordt verder bepaald door uw gewicht, leeftijd, algemene lichamelijke gesteldheid, hoe u op dit medicijn reageert en of u tegelijk andere medicijnen nodig heeft.

Als u sterke pijnstillers nodig heeft, krijgt u die eerst en daarna Midazolam Accord. Uw arts bepaalt welke dosis geschikt is voor u.

Hoe krijgt u dit medicijn?

Dit medicijn kan op vier verschillende manieren worden gegeven:

via een langzame injectie in een ader (intraveneuze injectie) via een buis in een van uw aders (intraveneus infuus)

via een injectie in een spier (intramusculaire injectie) via uw poepgat (anus)

Na uw behandeling moet u altijd door een verantwoordelijke volwassene naar huis worden gebracht.

Kinderen

- Midazolam wordt bij zuigelingen en baby's onder de 6 maanden alleen aanbevolen voor sedatie in intensive care units. De dosering wordt geleidelijk aan in een ader toegediend.
- Kinderen van 12 jaar of jonger krijgen dit medicijn meestal in een ader toegediend. Wanneer dit medicijn voor premedicatie wordt gebruikt (om ontspanning, rust en slaperigheid voor een verdovingsmiddel te verschaffen), kan het rectaal worden toegediend.

Heeft u te veel van dit medicijn gekregen?

Dit medicijn wordt aan u gegeven door uw arts of verpleegkundige. Als u per ongeluk te veel van dit medicijn krijgt, kunt u:

- zich slaperig voelen
- zich minder goed en minder snel bewegen (ataxie). Problemen krijgen met praten (dysartrie). Trillende ogen krijgen zonder dat u het wilt (nystagmus). Lage bloeddruk krijgen (hypotensie).
- kort stoppen met ademen (apneu), langzaam of geen ademhaling of hartslag hebben (cardiorespiratoire depressie) of in een coma raken.

Stoppen met de behandeling met dit medicijn

Wordt u een lange tijd met dit medicijn behandeld? Dan kunt u:

- gewend raken aan dit medicijn. Dit medicijn werkt dan niet meer zo goed.
- mogelijk niet meer zonder dit medicijn. U kunt dan ontwenningsverschijnselen krijgen (zie hieronder).

Uw arts maakt uw dosis stap voor stap lager om te zorgen dat u hier geen last van krijgt.

De volgende klachten zijn gezien bij het gebruik van dit medicijn, vooral bij kinderen en ouderen:

Rusteloos zijn, zenuwachtig, opgewonden of onrustig zijn (agitatie), prikkelbaar zijn, bewegen zonder dat u het wilt, heel druk zijn (hyperactief), vijandig zijn, u gelooft of denkt dingen die niet kloppen (waanbeelden), boos zijn, agressief zijn, angst, nachtmerries, u ziet, voelt of hoort dingen die er niet zijn (hallucinaties), psychoses (u weet niet meer wat echt is), ongepast gedrag, opgewonden zijn en mensen aanvallen. Dit worden ook wel paradoxale reacties genoemd. Bij een paradoxale reactie werkt het medicijn anders dan de bedoeling is. Bijvoorbeeld: u wordt onrustig in plaats van rustig. Krijgt u hier last van? Dan denkt uw arts na over het stoppen met de behandeling.

Ontwenningsverschijnselen:

Benzodiazepinen, zoals Midazolam Accord kan ervoor zorgen dat u niet meer zonder kunt als u het lang gebruikt (bijvoorbeeld op de IC). U kunt ontwenningsverschijnselen krijgen als u plotseling stopt met de behandeling of de dosis te snel verlaagt. U kunt klachten krijgen zoals:

- hoofdpijn, diarree, spierpijn

- u voelt zich heel bezorgd (angstig), gespannen, rusteloos, verward of u heeft een slecht humeur (prikkelbaar), u heeft problemen met slapen
- stemmingswisselingen
- u ziet, voelt of hoort dingen die er niet zijn (hallucinaties), stuipen (convulsies).

In erge gevallen kan het volgende optreden: u weet niet meer wat echt is, doof en tintelend gevoel in handen en voeten, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken. De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor dit medicijn (frequentie niet bekend).

Stop met het gebruik van midazolam en ga onmiddellijk naar een arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt. Ze kunnen levensbedreigend zijn en het kan zijn dat u dringend medische behandeling nodig hebt:

- Anafylactische shock (een levensbedreigende allergische reactie). De tekenen kunnen onder andere zijn: plotselinge uitslag, jeuk of galbulten (netelroos) en zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere lichaamsdelen. Ook kunt u kortademigheid, piepende ademhaling of ademhalingsproblemen krijgen.
- Hartaanval (hartstilstand). Tekenen kunnen onder andere zijn pijn op de borst die zich kan verspreiden naar de hals, schouders en linkerarm.
- Ademhalingsproblemen of complicaties (die soms tot gevolg hebben dat de ademhaling stopt).
- Stikken en plotselinge obstructie van de luchtwegen (laryngospasme).

De kans op levensbedreigende bijwerkingen is groter bij volwassenen boven de 60 jaar en mensen die al ademhalingsproblemen of hartproblemen hebben, vooral als de injectie te snel wordt gegeven of als de dosis te hoog is.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Immuunsysteemaandoeningen:

Algemene allergische reacties (huidreacties, reacties van het hart- en bloedsysteem, piepende ademhaling)

Van invloed op het gedrag:

- Rusteloos zijn, opgewonden zijn, prikkelbaar zijn, zenuwachtig zijn, angst
- Vijandig zijn, boos zijn of agressief zijn, opgewonden zijn
- heel druk zijn (hyperactief), meer of minder zin in seks (veranderingen in libido)
- ongepast gedrag

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen:

- verward zijn, u bent in de war (desoriëntatie), emotionele en stemmingswisselingen, u beweegt zonder dat u het wilt (onwillekeurige bewegingen), nachtmerries, abnormale dromen;
- u ziet, voelt of hoort dingen die er niet zijn (hallucinaties), psychoses (u weet niet meer wat echt is);
- u bent lange tijd slaperig en suf (langdurige sedatie), u kunt minder goed opletten;
- hoofdpijn, duizeligheid;
- u heeft moeite om uw spieren te controleren;
- stuipen (convulsies) bij te vroeg geboren zuigelingen en pasgeboren baby's;
- tijdelijk geheugenverlies. Hoe lang dit duurt, hangt af van hoeveel van dit medicijn u heeft gekregen. U kunt hier last van krijgen na uw behandeling. In een enkel geval duurde dit lang;
- u kunt niet meer zonder medicijnen, u misbruikt medicijnen.

Hartaandoeningen en bloedvataandoeningen:

- lage bloeddruk;
- langzame hartslag;
- roodheid in het gezicht en de hals (blozen), flauwvallen of hoofdpijn

Ademhalingsproblemen:

- benauwd zijn;
- de hik

Maagdarmstelselaandoeningen:

- misselijkheid;
- braken;
- verstopping;
- droge mond

Huidaandoeningen:

- huiduitslag;
- galbulten (uitslag met bulten);
- jeuk

Spieraandoeningen:

- spierspasmen en trillingen (beven van uw spieren zonder dat u er iets aan kunt doen)

Problemen op de plaats van de injectie:

- roodheid;
- zwelling van de huid;
- bloedstolsels of pijn op de plaats van de injectie

Letsels:

- Bij patiënten die medicijnen van het type benzodiazepinen gebruiken, is er een risico dat ze kunnen vallen en botten kunnen breken. Dit risico is hoger bij ouderen en mensen die ook andere verdovingsmiddelen gebruiken (waaronder

alcohol).

Algemeen:

- moe zijn

Ouderen:

- levensbedreigende bijwerkingen komen vaker voor bij volwassenen van 60 jaar en ouder. Dit komt ook vaker voor bij mensen die al problemen met ademen of problemen met het hart hebben. Dit gebeurt vooral als de injectie te snel wordt gegeven en als er een te hoge dosis wordt gegeven.

Patiënten met een erge nierziekte:

- bijwerkingen komen vaker voor bij patiënten met een erge nierziekte.

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Uw arts of apotheker zijn verantwoordelijk voor het bewaren van dit medicijn. De bewaarcondities zijn als volgt:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de ampul na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaar de ampullen (kleine glazen flesjes) in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert, worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige

informatie Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

De werkzame stof in dit medicijn is midazolam (als midazolamhydrochloride).

Voor 1 mg/ml

1 ml oplossing bevat 1 mg midazolam (als midazolam hydrochloride)

Oplossing	5 ml
Hoeveelheid midazolam	5 mg

Voor 5 mg/ml

1 ml oplossing bevat 5 mg midazolam (als hydrochloride)

Oplossing	1 ml	3 ml	10 ml
Hoeveelheid midazolam	5 mg	15 mg	50 mg

De andere stoffen in dit medicijn zijn water voor injecties, natriumchloride, natriumhydroxide en zoutzuur (voor het instellen van de pH-waarde).

Hoe ziet Midazolam Accord eruit en wat zit er in een verpakking?

Midazolam Accord is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing in een doorzichtige, glazen ampul.

Dit medicijn is verkrijgbaar in dozen van 10 X 5 ml ampullen voor 1 mg/ml.

Dit medicijn is verkrijgbaar in dozen van 10 X 1ml, 10 X 3 ml, 10 X 10 ml en 1 X 10 ml ampullen voor 5 mg/ml.

De ampullen zijn beschikbaar in blisters/trays.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en

fabrikant Vergunninghouder

Accord Healthcare
B.V., Winthontlaan
200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare
B.V., Winthontlaan
200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit medicijn contact op met de

lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

In het register ingeschreven onder:

Midazolam Accord 1 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie is ingeschreven onder RVG 100470

Midazolam Accord 5 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie is ingeschreven onder RVG 100485

Dit medicijn is geregistreerd in lidstaten van de Europese Economische Ruimte en in het Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland) onder de volgende namen

Naam van de lidstaat	Naam van het medicijn
Oostenrijk	Midazolam Accord 1 mg/ml, Injektionslösung oder Infusionslösung Midazolam Accord 5 mg/ml, Injektionslösung oder Infusionslösung
België	Midazolam Accord Healthcare 1 mg/ml, solution pour injection ou perfusion/ oplossing voor injectie of infusie/ Lösung zur Injektion oder Infusion Midazolam Accord Healthcare 5 mg/ml, solution pour injection ou perfusion/ oplossing voor injectie of infusie/ Lösung zur Injektion oder Infusion
Cyprus	Midazolam Accord 1 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση Midazolam Accord 5 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση
Tsjechië	Midazolam Accord 1 mg/ml, roztok pro injekci nebo infuzi Midazolam Accord 5 mg/ml, roztok pro injekci nebo infuzi
Duitsland	Midazolam Accord 1 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung Midazolam Accord 5 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung
Denemarken	Midazolam Accord 1 mg/ml, injektions og infusionsvæske, opløsning Midazolam Accord 5 mg/ml, injektions og infusionsvæske, opløsning
Estland	Midazolam Accord 1 mg/ml, süste- või infusioonilahus Midazolam Accord 5 mg/ml, süste- või infusioonilahus
Griekenland	Midazolam Accord 1 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση Midazolam Accord 5 mg/ml, ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα για έγχυση
Spanje	Midazolam Accord 1 mg/ml, para inyección o infusión EFG Midazolam Accord 5 mg/ml, para inyección o infusión EFG
Finland	Midazolam Accord 1 mg/ml, injektio- tai infuusioneste/ Lösning för injektion och infusion Midazolam Accord 5 mg/ml, injektio- tai infuusioneste/ Lösning för injektion och infusion
Hongarije	Midazolam Accord 1 mg/ml, oldatos injekció/ infúzió Midazolam Accord 5 mg/ml, oldatos injekció/ infúzió

Ierland	Midazolam 1 mg/ml, Solution for Injection or Infusion
	Midazolam 5 mg/ml, Solution for Injection or Infusion
Italië	Midazolam Accord healthcare 1 mg/ml, soluzione iniettabile o per Infusione
	Midazolam Accord healthcare 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione
Letland	Midazolam Accord 1 mg/ml, šķīdums injekcijām vai infūzijām
	Midazolam Accord 5 mg/ml, šķīdums injekcijām vai infūzijām
Malta	Midazolam 1 mg/ml, Solution for Injection or Infusion
	Midazolam 5 mg/ml, Solution for Injection or Infusion
Nederland	Midazolam Accord 1 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

	Midazolam Accord 5 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie
Noorwegen	Midazolam Accord 1 mg/ml, oppløsning til injeksjon og infusjon
	Midazolam Accord 5 mg/ml, oppløsning til injeksjon og infusjon
Polen	Midazolam Accord
Portugal	Midazolam Accord
Zweden	Midazolam Accord 1 mg/ml, Lösning för injektion och infusion
	Midazolam Accord 5 mg/ml, Lösning för injektion och infusion
Slovenië	Midazolam Accord 1 mg/ml, raztopina za injiciranje ali infundiranje
	Midazolam Accord 5 mg/ml, raztopina za injiciranje ali infundiranje
Slowakije	Midazolam Accord 1 mg/ml, injekčný alebo infúzny roztok
	Midazolam Accord 5 mg/ml, injekčný alebo infúzny roztok
Verenigd Koninkrijk	Midazolam 1 mg/ml, Solution for Injection or Infusion
	Midazolam 5 mg/ml, Solution for Injection or Infusion

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in oktober 2022.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding van de oplossing voor infuus

Midazolam injectie kan worden verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing, 5 % (50mg/ml) of 10 % (100mg/ml) glucoseoplossing, of Ringer- of Hartmannoplossing. In geval van continue intraveneuze infusie, mag midazolam injectie worden verdund in het bereik van 0,015 tot 0,15 mg per ml met een van de hierboven genoemde oplossingen. Deze oplossingen blijven stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 3 dagen bij 8°C. Dit medicijn mag niet gemengd worden met andere oplossingen dan de hierboven genoemden. Midazolam injectie vooral niet verdunnen met 6% w/v dextran (met 0.9% natriumchloride) in glucose. Meng midazolam injectie niet met alkalische injecties. Midazolam slaat neer in combinatie met waterstofcarbonaat.

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

Houdbaarheid en bewaren

Midazolam injectieampullen zijn bedoeld voor eenmalig gebruik.

Ampul voor openen

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ampul na verdunning

De verdunde oplossing is “*in-use*” chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15 – 25°C) of 3 dagen bij 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de “*in-use*” bewaarperiode en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken is dit niet langer dan 24 uur bij +2 tot +8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities is uitgevoerd. Bij continue intraveneus infuus mag midazolam injectievloeistof verdund worden met 0,015 tot 0,15 mg per ml met een van de hierboven genoemde oplossingen.

Verwijderen van afvalmateriaal

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijlage F – antwoordformulier proefpersoon

Voorbeeldformulier

Antwoordformulier voor potentiële deelnemers Esketamine tegen fibromyalgie pijn

De invloed van farmacologisch conditioneren met S-ketamine op pijn sensitiviteit bij patiënten met Fibromyalgie

Middels dit formulier wil ik mij graag aanmelden voor het onderzoek naar de invloed van herhaalde toedieningen ketamine bij fibromyalgie pijnklachten. Het onderzoek wordt uitgevoerd door de afdeling Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie van de Universiteit Leiden in samenwerking met de afdeling anesthesiologie van het Amsterdam UMC, locatie VUmc.

Naam: _____

Datum: _____

Telefoonnummer: _____

E-mailadres: _____

- Ik wil graag aanvullende informatie over het onderzoek.** De onderzoeker zal binnen een week contact met u opnemen en uw vragen over het onderzoek beantwoorden.
- Ik wil graag meedoen aan dit onderzoek.** Daarbij geef ik ook toestemming voor het invullen van een online vragenlijst om te bepalen of ik voor deelname aan het onderzoek in aanmerking kom. *De onderzoeker zal u binnen twee weken een link naar de online vragenlijst sturen.*

Toestemmingsverklaring

Esketamine tegen fibromyalgie pijn

De invloed van farmacologisch conditioneren met S-ketamine op pijn sensitiviteit bij patiënten met Fibromyalgie

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts en/ of specialist die mij behandelt dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens voor de beantwoording van de onderzoeksvraag in dit onderzoek voor de termijn van 15 jaar.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen toegang tot al mijn gegevens kunnen krijgen. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief. Ik geef toestemming voor die inzage door deze personen.
- Ik geef toestemming voor het informeren van mijn huisarts en/of behandelend specialist van onverwachte bevindingen die van belang (kunnen) zijn voor mijn gezondheid.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden tijdens het onderzoek.
- Ik geef **wel**
 geen
toestemming om mijn persoonsgegevens langer te bewaren en te gebruiken voor toekomstig onderzoek op het gebied van fibromyalgie.
- Ik geef **wel**
 geen
toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.
- Ik wil **wel**
 niet
geïnformeerd worden over welke behandeling ik heb gehad.
- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __