SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Kalceks 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Midazolam Kalceks 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Midazolam Kalceks ***1 mg/ml***
1 ml oplossing bevat 1 mg midazolam (als hydrochloride).
Eén ampul met 5 ml oplossing bevat 5 mg midazolam.

Midazolam Kalceks ***5 mg/ml***
1 ml oplossing bevat 5 mg midazolam (als hydrochloride).
Eén ampul met 1 ml oplossing bevat 5 mg midazolam.
Eén ampul met 3 ml oplossing bevat 15 mg midazolam.
Eén ampul met 10 ml oplossing bevat 50 mg midazolam.

Hulpstof met bekend effect

Midazolam Kalceks ***1 mg/ml***
Elke ml oplossing bevat 3,5 mg natrium

Midazolam Kalceks ***5 mg/ml***
Elke ml oplossing bevat 3,15 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.
Heldere, kleurloze oplossing.
pH 2,9 - 3,7
Osmolaliteit 275 - 305 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam Kalceks is een kortwerkend hypnoticum met de volgende indicaties voor gebruik:

Volwassenen
- '*CONSCIOUS SEDATION*' vóór of tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie
- ANESTHESIE
  - Premedicatie vóór inleiding van anesthesie
  - Inleiding van anesthesie
  - Als sedatieve component bij onderhoud van anesthesie
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE

Kinderen

- '*CONSCIOUS SEDATION*' vóór of tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie
- ANESTHESIE
  - Premedicatie voorafgaand aan de inductie van anesthesie
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

STANDAARD DOSERINGEN
Midazolam is een krachtig sedativum waarbij langzame toediening en titratie noodzakelijk zijn. Titratie wordt ten sterkste aanbevolen om op veilige wijze het gewenste sedatieniveau te bereiken op geleide van de klinische behoefte, de fysieke gesteldheid, de leeftijd en de concomiterende medicatie. Bij volwassenen boven de 60 jaar, bij verzwakte of chronisch zieke patiënten en bij kinderen dient het medicjn voorzichtig toegediend te worden en de bij elke patiënt behorende risicofactoren moeten voor elke patient individueel geëvalueerd worden. Standaarddoseringen worden in de tabel hieronder aangegeven. Aanvullende bijzonderheden staan in de tekst onder de tabel.

Indicatie	**Volwassenen < 60 jaar**	**Volwassenen ≥ 60 jaar/verzwakte of chronisch zieke patiënten**	**Kinderen**
Conscious sedation	**i.v.** Startdosis: 2 - 2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5 - 7,5 mg	**i.v.** Startdosis: 0,5 - 1 mg Titratiedoses: 0,5 - 1 mg Totale dosis: < 3,5 mg	**i.v. bij patiënten 6 maanden t/m 5 jaar** Startdosis: 0,05 - 0,1 mg/kg Totale dosis: < 6 mg **i.v. bij patiënten 6 - 12 jaar** Startdosis: 0,025 - 0,05 mg/kg Totale dosis: < 10 mg **rectaal > 6 maanden** 0,3 - 0,5 mg/kg **i.m. 1 t/m 15 jaar** 0,05 - 0,15 mg/kg
Anesthesie premedicatie	**i.v.** 1 - 2 mg herhaald **i.m.** 0,07 - 0,1 mg/kg	**i.v.** Startdosis: 0,5 mg Langzame titratie omhoog, indien nodig **i.m.** 0,025 - 0,05 mg/kg	**rectaal > 6 maanden** 0,3 - 0,5 mg/kg **i.m. 1 t/m 15 jaar** 0,08 - 0,2 mg/kg
Anesthesie inleiding	**i.v.** 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg zonder premedicatie)	**i.v.** 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg zonder premedicatie)	
Sedatieve component in gecombineerde anesthesie	**i.v.** intermitterende doses van 0,03 - 0,1 mg/kg of continu infuus van 0,03 - 0,1 mg/kg/u	**i.v.** lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen < 60 jaar	

Sedatie op de intensive care (IC)	**i.v.** Oplaaddosis: 0,03 – 0,3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1 - 2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03 - 0,2 mg/kg/u	**i.v. bij neonaten < 32 weken zwangerschapsduur** 0,03 mg/kg/u **i.v. bij neonaten > 32 weken en kinderen t/m 6 maanden** 0,06 mg/kg/u **i.v. bij patiënten > 6 maanden** Oplaaddosis: 0,05 - 0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,06 - 0,12 mg/kg/u

DOSERING VOOR *'CONSCIOUS SEDATION'*
Om sedatie voor een diagnostische of chirurgische ingreep te bereiken, wordt midazolam intraveneus toegediend. De geschikte dosis wordt per patiënt individueel bepaald. De dosis mag niet snel of als bolusinjectie worden toegediend, maar moet getitreerd worden. Het begin van de sedatie kan per individu verschillen, afhankelijk van de fysieke gesteldheid van de patiënt en de gebruikte doseermethode (bijv. de snelheid van toediening en de hoogte van de dosering). Indien nodig kunnen, op geleide van de individuele behoefte van de patiënt, aanvullende doses toegediend worden. Ongeveer 2 minuten na de injectie begint het middel te werken. Het maximale effect wordt binnen ongeveer 5 tot 10 minuten bereikt.

Volwassenen
Midazolam dient langzaam toegediend te worden als intraveneuze injectie met een snelheid van ongeveer 1 mg in 30 seconden. Bij volwassenen beneden de 60 jaar bedraagt de startdosering 2 tot 2,5 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Na de startdosis kunnen zo nodig extra doses van 1 mg worden gegeven. De gemiddelde totale dosering is 3,5 tot 7,5 mg. Toediening van een totale dosering hoger dan 5 mg is gewoonlijk niet nodig.
Bij patiënten van 60 jaar en ouder, verzwakte patiënten of chronisch zieke patiënten bedraagt de startdosis 0,5 tot 1 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Indien nodig kunnen aanvullende doses van 0,5 tot 1 mg midazolam worden toegediend. Omdat het piekeffect bij deze patiënten mogelijk minder snel wordt bereikt, moeten eventuele extra doses midazolam zeer langzaam en voorzichtig worden getitreerd. Toediening van een totale dosering hoger dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Pediatrische patiënten
Intraveneuze toediening: midazolam dient langzaam getitreerd te worden tot het gewenste klinische effect is bereikt. De startdosis moet over 2 tot 3 minuten worden toegediend. Om de sedatieve werking te beoordelen moet moet men nog eens 2 tot 5 minuten wachten voordat men met de ingreep begint of de dosis herhaalt. Als het nodig is om de sedatieve werking te versterken, blijf dan aanvullende lage doses toedienen totdat het juiste sedatieniveau is bereikt. Zuigelingen en kinderen onder de 5 jaar kunnen een aanzienlijk hogere dosis (mg/kg) nodig hebben dan oudere kinderen en adolescenten.

- Kinderen jonger dan 6 maanden: kinderen jonger dan 6 maanden zijn in het bijzonder gepredisponeerd voor het ontwikkelen van luchtwegobstructie en hypoventilatie. Daarom wordt *'conscious sedation'* bij kinderen jonger dan 6 maanden niet aanbevolen.
- Patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 5 jaar: de startdosis is 0,05 tot 0,1 mg/kg. Om het gewenste effect te bereiken, kan het nodig zijn om een dosis van maximaal 0,6 mg/kg toe te dienen. De totale dosering mag echter niet meer dan 6 mg bedragen. Hogere doses kunnen leiden tot een langere sedatie en een risico op hypoventilatie.
- Kinderen van 6 tot 12 jaar: de startdosis is 0,025 tot 0,05 mg/kg. Het kan nodig zijn om een totale dosering van 0,4 mg/kg (10 mg als maximale dosering) toe te dienen. Hogere doses kunnen leiden tot een langere sedatie en een risico op hypoventilatie.
- Kinderen van 12 tot 16 jaar: gebruik de aanbevolen doseringen voor volwassenen.

Rectale toedienening: de totale dosering midazolam bedraagt gewoonlijk 0,3 tot 0,5 mg/kg. De rectale toediening van de oplossing in de ampul geschiedt middels een plastic applicator die aan een spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water toegevoegd worden tot een totaal volume van 10 ml. De hele dosis moet in één keer worden toegediend. Vermijd herhaalde rectale toediening. Rectale toediening wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden, omdat de beschikbare gegevens over deze leeftijdsgroep beperkt zijn.

Intramusculaire toedienening: doses variëren van 0,05 tot 0,15 mg/kg. Een totale dosis groter dan 10,0 mg is gewoonlijk niet nodig. De intramusculaire route dient slechts bij uitzondering te worden gebruikt.
Rectale toediening heeft de voorkeur, omdat intramusculaire toediening pijnlijk is.
Bij kinderen die minder dan 15 kg wegen, worden midazolamoplossingen met een concentratie hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

ANESTHESIE DOSERING
PREMEDICATIE
Toediening van midazolam direct vóór een ingreep veroorzaakt sedatie (inductie van slaap of slaperigheid en verminderd bewustzijn) en pre-operatief geheugenverlies.
Midazolam kan ook worden toegediend in combinatie met anticholinergica. In dat geval wordt midazolam intraveneus of intramusculair (diep in de spiermassa, 20 tot 60 minuten vóór de inleiding van de anesthesie) toegediend, en bij kinderen verdient rectale toediening de voorkeur (zie hieronder). Na toediening van de premedicatie is nauwlettende en voortdurende observatie van de patiënt noodzakelijk, omdat de gevoeligheid voor de medicatie kan variëren en er symptomen van overdosering kunnen optreden.

Volwassenen
Voor pre-operatieve sedatie en om het herinneringsvermogen voor pre-operatieve gebeurtenissen te verminderen, bedraagt de aanbevolen dosis voor patiënten met ASA fysieke statusclassificatie I & II en patiënten beneden de 60 jaar 1 tot 2 mg intraveneus, indien nodig herhaald, of 0,07 tot 0,1 mg/kg intramusculair toegediend. Voor patiënten van 60 jaar en ouder, verzwakte patiënten en chronisch zieke patiënten dient de dosering te worden verlaagd en aangepast op basis van het specifieke geval. De aanbevolen intraveneuze startdosis is 0,5 mg en deze dient indien nodig langzaam verhoogd te worden. De aanbevolen intramusculaire startdosis is 0,025 tot 0,05 mg/kg. In geval van gelijktijdige toediening van narcotica, dient de dosering van midazolam te worden verlaagd. De gebruikelijke dosering bedraagt 2 tot 3 mg.

Pediatrische patiënten
Neonaten en kinderen tot en met 6 maanden oud:
Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden, omdat de beschikbare gegevens beperkt zijn.

Kinderen ouder dan 6 maanden
Rectale toedienening: De totale dosis midazolam (gewoonlijk variërend van 0,3 tot 0,5 mg/kg) dient 15 tot 30 minuten vóór de inleiding van de anesthesie toegediend te worden. De rectale toediening van de oplossing in de ampul geschiedt middels een plastic applicator die aan een spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water toegevoegd worden tot een totaal volume van 10 ml.

Intramusculaire toedienening Intramusculaire toediening is pijnlijk; daarom dient deze wijze van toedienen slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt te worden. Rectale toediening verdient de voorkeur. Het bewezen en veilige doseringsbereik voor intramusculaire toediening is 0,08 tot 0,2 mg/kg. In relatie tot het lichaamsgewicht hebben kinderen tussen de 1 en 15 jaar naar verhouding hogere doseringen nodig dan volwassenen.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht onder de 15 kg, worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

INLEIDING

Volwassenen

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor inleiding van de anesthesie voordat andere anesthetica zijn toegediend, is de individuele respons wisselend. De dosering moet worden getitreerd tot het gewenste effect wordt bereikt. De dosering wordt verhoogd op basis van de leeftijd en de klinische status van de patiënt. Wanneer midazolam voorafgaand aan of in combinatie met andere intraveneuze of inhalatiemiddelen voor inleiding van de anesthesie wordt gebruikt, dient de startdosis van elk middel significant verlaagd te worden, soms zelfs tot 25 % van de gebruikelijke startdosis.
Het gewenste anesthesieniveau wordt bereikt door de dosis geleidelijk te verhogen. Voor intraveneuze inductie van anesthesie wordt midazolam langzaam stapsgewijs toegediend. Elke stap van niet meer dan 5 mg moet geïnjecteerd worden over 20 tot 30 seconden, met 2 minuten tussen de opeenvolgende stappen.

- *Bij volwassenen jonger dan 60 jaar met premedicatie* zal een intraveneuze dosis van 0,15 tot 0,2 mg/kg gewoonlijk voldoende zijn.
- *Bij volwassenen jonger dan 60 jaar zonder premedicatie* kan de dosis hoger zijn (0,3 tot 0,35 mg/kg intraveneus). Indien nodig kunnen stapsgewijze verhogingen tot ongeveer 25 % van de startdosis bij de betreffende patiënt worden gebruikt om de inleiding te voltooien. In plaats daarvan kan de inleiding ook worden uitgevoerd met inhalatie-anesthetica. In resistente gevallen kan een totale dosis tot 0,6 mg/kg voor de inleiding worden gebruikt, maar zulke hogere doses kunnen het bijkomen uit narcose vertragen.
- *Bij volwassenen van 60 jaar of ouder en verzwakte of chronisch zieke patiënten met premedicatie* dient de dosering beduidend lager te zijn, bijv. tot 0,05 - 0,15 mg/kg, intraveneus toegediend over 20 - 30 seconden en met tussenpozen van 2 minuten ter beoordeling van het effect.
- *Volwassenen van 60 jaar of ouder zonder premedicatie* hebben gewoonlijk meer midazolam nodig voor de inleiding; een startdosis van 0,15 tot 0,3 mg/kg wordt aanbevolen. Bij patiënten zonder premedicatie met een ernstige systemische aandoening of anderszins verzwakte conditie is voor inleiding gewoonlijk minder midazolam nodig. Een startdosis van 0,15 tot 0,25 mg/kg is doorgaans voldoende.

SEDATIEVE COMPONENT IN GECOMBINEERDE ANESTHESIE

Volwassenen

Midazolam kan worden gegeven als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie, ofwel via i.v.-toediening van intermitterende kleine vervolgdoses (met een dosisbereik van 0,03 tot 0,1 mg/kg), ofwel door toediening van midazolam via continue infusie (met een dosisbereik van 0,03 en 0,1 mg/kg/uur), doorgaans in combinatie met analgetica. De dosis en de tussenpozen tussen de doses variëren op grond van de individuele reacatie van de patiënt.
Bij volwassenen van 60 jaar en ouder en verzwakte of chronisch zieke patiënten zijn lagere onderhoudsdoses vereist.

SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE

Het gewenste sedatieniveau wordt bereikt door midazolam trapsgewijs te titreren gevolgd door ofwel een continu infuus ofwel door intermitterende bolusinjecties. Midazolam wordt toegediend op basis van klinische noodzaak en de conditie, leeftijd en comedicatie van de patiënt (zie rubriek 4.5).

Volwassenen

Intraveneuze oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg dient langzaam stapsgewijs gegeven te worden. Elke dosis van 1 tot 2,5 mg moet toegediend worden over 20 tot 30 seconden, met 2 minuten tussen de opeenvolgende stappen. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie moet de oplaaddosis verlaagd of achterwege gelaten te worden. Bij toediening van midazolam samen met krachtige analgetica, moeten deze laatste middelen eerst worden toegediend. Dit maakt veilige titratie van het sedatieve effect van midazolam mogelijk, zonder negatieve beïnvloeding door de analgetische sedatie.

Intraveneuze onderhoudsdosis: varieert van 0,03 tot 0,2 mg/kg/uur. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie moet de onderhoudsdosis verlaagd worden. Het sedatieniveau dient

regelmatig beoordeeld te worden. Langdurige sedatie kan leiden tot tolerantie, waardoor de dosis mogelijk verhoogd moet worden.

Pediatrische patiënten
Neonaten en kinderen tot en met 6 maanden oud:
Midazolam wordt toegediend als continu intraveneus infuus. Voor neonaten die vóór 32 weken zwangerschapsduur zijn geboren is de startdosis 0,03 mg/kg/uur (0,5 µg/kg/min), en voor neonaten die ná 32 weken zwangerschapsduur zijn geboren en voor kinderen tot en met 6 maanden oud is de startdosis 0,06 mg/kg/uur (1 µg/kg/min).
Bij te vroeg geboren kinderen, neonaten en kinderen tot en met 6 maanden wordt het gebruik van intraveneuze oplaaddoses niet aanbevolen; om therapeutische concentraties te bereiken is het beter om het infuus gedurende de eerste paar uur sneller te laten lopen. De infusiesnelheid moet zorgvuldig en vaak opnieuw beoordeeld worden, met name na de eerste 24 uur. Zo kan de laagst mogelijke effectieve dosis geselecteerd worden en is de kans op accumulatie van het geneesmiddel kleiner. Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

Kinderen ouder dan 6 maanden:
Om het gewenste klinische effect te bereiken bij geïntubeerde en beademde kinderen, dient een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2 mg/kg langzaam intraveneus toegediend te worden over 2 tot 3 minuten.
Midazolam mag niet worden toegediend als een snelle intraveneuze injectie. Na de oplaaddosis wordt midazolam toegediend als continue infusie van 0,06 tot 0,12 mg/kg/uur (1 tot 2 µg/kg/min). Om het gewenste effect te verhogen of te handhaven, kan de infusiesnelheid zo nodig verhoogd of verlaagd worden (over het algemeen met 25 % van de snelheid van de initiële of vervolginfusie) of kunnen aanvullende intraveneuze doses midazolam worden toegediend.
Als de infusie met midazolam wordt gestart bij hemodynamisch instabiele patiënten, dient de gebruikelijke oplaaddosis in kleine stappen getitreerd te worden, en moet de patiënt gecontroleerd worden op hemodynamische veranderingen (bijv. hypotensie). Deze patiënten zijn gevoeliger voor de onderdrukkende effecten van midazolam op de ademhaling en een zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

Bij prematuren, neonaten en kinderen met een lichaamsgewicht onder de 15 kg, worden midazolamoplossingen met een concentratie hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

Speciale patiëntencategorieën
Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring onder 30 ml/min) kan toediening van midazolam gepaard gaan met meer uitgesproken en langdurige sedatie, mogelijk inclusief klinisch relevante ademhalings- en cardiovasculaire depressie.
Midazolam moet daarom bij deze patiëntenpopulatie zorgvuldig worden gedoseerd en getitreerd om het gewenste effect te verkrijgen (zie rubriek 4.4).
Bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min) is de farmacokinetiek van nietgebonden midazolam na een enkelvoudige intraveneuze dosis vergelijkbaar met die bij gezonde vrijwilligers. Na langdurige infusie bij patiënten op de intensive care (IC) was de gemiddelde duur van het sedatieve effect in de populatie met nierfalen echter aanzienlijk hoger, waarschijnlijk als gevolg van de accumulatie van geglucuronideerd 1'-hydroxymidazolam (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie
Bij leverinsufficiëntie is de klaring van intraveneus toegediend midazolam verminderd, wat leidt tot een hogere terminale halfwaardetijd. Dit kan leiden tot een sterker en langduriger klinisch effect. De vereiste dosis midazolam kan verlaagd worden, en er moet gezorgd worden voor accurate monitoring van de vitale functies. (Zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Zie hierboven en rubriek 4.4.

Wijze van toediening
Voor intraveneus, intramusculair en rectaal gebruik.
Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor benzodiazepines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Gebruik van dit middel voor 'conscious sedation' bij patiënten met ernstig respiratoir falen of acute ademhalingsdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit middel mag alleen worden toegediend door ervaren artsen in een omgeving die de benodigde apparatuur heeft voor de observatie en ondersteuning van de respiratoire en cardiovasculaire functies, en door mensen die speciaal getraind zijn in het herkennen en behandelen van de bijwerkingen, inclusief respiratoire en cardiale reanimatie. Er zijn ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen gemeld. Deze bestonden onder andere uit ademhalingsdepressie, apneu, ademstilstand en/of hartstilstand. De kans op dergelijke levensbedreigende incidenten is groter als de injectie te snel wordt toegediend of bij het geven van een hoge dosering (zie rubriek 4.8).

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

Extra voorzichtigheid is geboden bij gebruik voor 'conscious sedation' bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie.

Met name pediatrische patiënten die jonger zijn dan 6 maanden zijn kwetsbaar voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Het is daarom van wezenlijk belang om de dosering in kleine stappen te titreren tot het klinische effect is bereikt, en de ademfrequentie en zuurstofverzadiging zorgvuldig te monitoren.
Na toediening van midazolam als premedicatie is adequate observatie van de patiënt verplicht, omdat de gevoeligheid per patiënt kan variëren en er symptomen van overdosering kunnen optreden.

Speciale voorzorgen moeten worden genomen bij toediening van midazolam aan patiënten met een hoog risico:
- volwassen patiënten van 60 jaar en ouder
- chronisch zieke of verzwakte patiënten, bijv.:
    - patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie
    - patiënten met chronisch nierfalen
    - patiënten met leverinsufficiëntie (benzodiazepinen kunnen encefalopathie veroorzaken of verergeren bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie)
    - patiënten met verminderde hartfunctie
    - pediatrische patiënten, vooral degenen met cardiovasculaire instabiliteit.

Patiënten met een hoog risico moeten een lagere dosis toegediend krijgen (zie rubriek 4.2) en moeten continu worden gecontroleerd op vroege tekenen van veranderingen van de vitale functies.
Zoals bij alle geneesmiddelen met een onderdrukkend effect op het CZS en/of een spierverslappend effect, is extra voorzichtigheid geboden bij het toedienen van midazolam aan patiënten met myasthenia gravis.

Tolerantie
Bij gebruik van midazolam voor langdurige sedatie op de intensive care werd enige vermindering van de werkzaamheid gemeld.

Afhankelijkheid
Bij gebruik van midazolam voor langdurige sedatie op de intensive care moet men er rekening mee houden dat er lichamelijke afhankelijkheid van midazolam kan optreden. Het risico op afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis hoger is en de behandeling langer duurt; het risico is ook groter bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik (zie rubriek 4.8).

Ontwenningsverschijnselen
Tijdens een langdurige behandeling met midazolam op de intensive care kan er lichamelijke afhankelijkheid optreden. Daarom zal het plotseling stoppen van de behandeling gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen. De volgende symptomen kunnen optreden: hoofdpijn, diarree, spierpijn, angst, spanning, rusteloosheid, verwarring, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, hallucinaties en convulsies. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: depersonalisatie, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking. Omdat het risico op ontwenningsverschijnselen groter is na plotseling stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen om de doses stapsgewijs te verlagen.

Amnesie
Anterograde amnesie kan voorkomen bij therapeutische doseringen, met een hoger risico bij hogere doseringen (in sommige situaties is dit effect zeer gewenst, met name vóór en tijdens chirurgische en diagnostische ingrepen). De duur van deze amnesie is direct gerelateerd aan de toegediende dosis. Langdurige amnesie kan problemen veroorzaken bij poliklinische patiënten die na de ingreep ontslagen worden. Na parenterale toediening van midazolam mogen patiënten uitsluitend onder begeleiding het ziekenhuis verlaten of naar een behandelkamer worden gestuurd.

Paradoxale reacties
Paradoxale reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, onbedoelde bewegingen (inclusief tonische/clonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandelijkheid, wanen, woede, agressie, angst, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsafwijkingen, paroxismale opwinding en lichamelijk geweld zijn gemeld bij het gebruik van midazolam. Dergelijke reacties kunnen optreden bij hoge doses en/of bij snelle toediening van het geneesmiddel. Dergelijke reacties komen vaker voor bij kinderen en oudere patiënten. Als een dergelijke reactie voorkomt moet worden overwogen om gebruik van het geneesmiddel te staken.

Veranderde eliminatie van midazolam
De eliminatie van midazolam kan veranderen bij patiënten die middelen krijgen die iso-enzym CYP3A4 remmen of induceren, en het kan nodig zijn de dosering van midazolam daarop aan te passen (zie rubriek 4.5).

De eliminatie van midazolam kan ook vertraagd zijn bij patiënten met leverdisfunctie, een laag hartminuutvolume en bij neonaten (zie rubriek 5.2).

Slaapapneu
Midazolam ampullen moeten met buitengewone voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met slaapapneusyndroom en patiënten moeten regelmatig gemonitord worden.

Preterm geboren zuigelingen en neonaten
Vanwege een verhoogd risico van apneu, is buitengewone voorzichtigheid geboden bij het sederen van (voorheen) preterm geboren, niet-geïntubeerde kinderen. Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

Snelle injectie dient vermeden te worden bij neonaten.
Neonaten hebben organen die nog onvoldoende ontwikkeld zijn en/of organen die nog minder goed functioneren. Daardoor zijn neonaten gevoeliger voor de intensieve en/of verlengde respiratoire effecten van midazolam.
Hemodynamische bijwerkingen zijn gemeld bij kinderen met cardiovasculaire instabiliteit; snelle intraveneuze toediening moet vermeden worden bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden
Voor deze patiënten is midazolam uitsluitend geïndiceerd voor sedatie op de intensive care. Kinderen die jonger zijn dan 6 maanden zijn met name gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Daarom is titratie met kleine hoeveelheden tot een klinisch effect is bereikt, essentieel, evenals zorgvuldige controle van de ademfrequentie en de zuurstofverzadiging (zie ook bovenstaande rubriek "Preterm geboren zuigelingen en neonaten").

Gelijktijdig gebruik van alcohol / CZS depressiva
Gelijktijdig gebruik van midazolam met alcohol en/of CZS depressiva dient te worden vermeden. Gelijktijdig gebruik kan mogelijk het klinische effect van midazolam verhogen, met als gevolg ernstige sedatie dat kan leiden tot coma of de dood of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Risico door gelijktijdig gebruik van opioïden
Gelijktijdig gebruik van Midazolam Kalceks en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepines of verwante medicijnen zoals Midazolam Kalceks met opioïden worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om Midazolam Kalceks gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).
De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik
Gebruik van midazolam dient, evenals andere benzodiazepines, vermeden te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Ontslagcriteria
Na toediening van midazolam mogen patiënten uitsluitend het ziekenhuis verlaten of naar een behandelkamer worden gestuurd op aanbeveling van de behandelend arts en in gezelschap van een begeleider. Het wordt aanbevolen dat de patiënt begeleid wordt bij het naar huis gaan na het ontslag.

Hulpstoffen
Midazolam Kalceks ***1 mg/ml***
In een dagelijkse dosis tot 6,5 ml bevat dit geneesmiddel minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. Als een dagelijkse dosis van 6,6 ml of meer wordt toegediend (overeenkomend met meer dan 1 mmol natrium), moet met het volgende rekening worden gehouden: Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,18 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Midazolam Kalceks ***5 mg/ml***
In een dagelijkse dosis tot 7,3 ml bevat dit geneesmiddel minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. Als een dagelijkse dosis van 7,4 ml of meer wordt toegediend (overeenkomend met meer dan 1 mmol natrium), moet met het volgende rekening worden gehouden: Dit geneesmiddel bevat 3,15 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,16 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties
Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).
Remmers en inductoren van CYP3A hebben het vermogen om plasmaconcentraties respectievelijk te verhogen en te verlagen, en vervolgens de effecten van midazolam, wat aanpassing van de dosis noodzakelijk maakt.

Farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers of -inductoren zijn meer uitgesproken bij orale toediening in vergelijking met intraveneuze toediening van midazolam, met name omdat CYP3A4 ook voorkomt in het bovenste deel van het maagdarmstelsel. Dit komt omdat voor de orale route zowel systemische klaring als beschikbaarheid wordt veranderd terwijl bij de parenterale route alleen de verandering in de systemische klaring effectief wordt. Na een enkelvoudige intraveneuze dosis midazolam zal de verandering in het maximale klinische effect door CYP3A4-remming gering zijn, terwijl de duur van het effect langer kan zijn. Na langdurig gebruik van midazolam zullen echter, onder invloed van CYP3A4-remming, zowel de mate als de duur van het effect toenemen.

Er zijn geen onderzoeken beschikbaar naar het effect van CYP3A4-modulatie op de farmacokinetiek van midazolam na rectale en intramusculaire toediening. Verwacht wordt dat deze interacties minder uitgesproken zullen zijn voor de rectale route dan voor de orale route omdat het maag-darmkanaal niet gepasseerd wordt, terwijl na intramusculaire toediening het effect van CYP3A4-modulatie niet substantieel zal verschillen van het effect dat wordt waargenomen bij intraveneuze toediening.

Daarom wordt aanbevolen om het klinische effect en de vitale functies nauwkeurig te observeren tijdens het gebruik van midazolam, ermee rekening houdend dat het klinisch effect van midazolam sterker kan zijn en langer kan duren na gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer, zelfs bij eenmalige toediening. Met name toediening van hoge doses midazolam of langdurige infusies met midazolam bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers krijgen (bijv. bij intensive care), kunnen leiden tot een lang aanhoudend hypnotisch effect, een vertraagd bijkomen uit narcose en ademhalingsdepressie, zodat aanpassingen van de dosering noodzakelijk zijn. Het effect van midazolam kan zwakker zijn en korter duren bij gelijktijdige toediening met een CYP3A-inductor en een hogere dosis kan nodig zijn.

Met betrekking tot CYP3A4-inductie dient er rekening mee gehouden te worden dat het inducerende proces enige dagen nodig heeft om het maximale effect te bereiken en ook enige dagen om te verdwijnen. In tegenstelling tot een behandeling van enige dagen met een inductor, leidt een kortdurende behandeling tot minder duidelijke interacties met midazolam. Voor sterke inductoren kan een significante inductie echter zelfs na een kortdurende behandeling niet uitgesloten worden. Van midazolam is niet bekend dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen verandert.

Geneesmiddelen die CYP3A remmen:
Azoolantimycotica

- Ketoconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam 5-voudig terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam. Indien parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met de sterke CYP3A-remmer ketoconazol, dient dit te gebeuren op de intensive care of gelijksoortige omgeving verzekerd van nauwlettende klinische monitoring en geschikte behandeling in geval van ademhalingsdepressie en/of aanhoudende sedatie. Verspreide dosering en aanpassing van de dosering dient overwogen te worden, vooral wanneer meer dan een enkelvoudige intraveneuze dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook van toepassing zijn voor andere azool-antimycotica (zie verderop), omdat verhoogde sedatieve effecten van intraveneus toegediend midazolam gemeld zijn, hoewel minder.
- Voriconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam 3 - 4-voudig terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam.
- Zowel fluconazol als itraconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam 2 - 3-voudig, gepaard gaande met een toename van de terminale halfwaardetijd met 2,4-voud en 1,5-voud voor respectievelijk itraconazol en fluconazol.
- Posaconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam ongeveer 2-voudig.

Er dient rekening mee te worden gehouden dat na orale toediening van midazolam, de blootstelling significant hoger zal zijn dan die in bovengenoemde gevallen, met name voor ketoconazol, itraconazol en voriconazol.

Midazolam-ampullen zijn niet geïndiceerd voor orale toediening.

Macroliden

- Erythromycine verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam ongeveer 1,6 - 2-voudig, gepaard gaande met een 1,5 - 1,8-voudige toename van de terminale halfwaardetijd van midazolam.
- Clarithromycine verhoogde de plasmaconcentraties van midazolam tot 2,5-voudig, gepaard gaande met een 1,5 – 2-voudige toename van de terminale halfwaardetijd.

Aanvullende informatie over orale midazolam

- Telithromycine verhoogde de plasmaconcentraties van orale midazolam 6-voudig.
- Roxitromycine: Hoewel er geen informatie beschikbaar is over het effect van roxitromycine op intraveneus toegediend midazolam, wijst het milde effect op de terminale halfwaardetijd van een orale midazolamtablet (een toename van ongeveer 30 %) erop dat het effect van roxitromycine op intraveneus toegediend midazolam klein kan zijn.

Intraveneuze anesthetica

- De dispositie van intraveneus midazolam werd ook gewijzigd door intraveneus propofol (AUC enhalfwaardetijd 1,6-voudig verhoogd).

HIV-proteaseremmers

- Saquinavir en andere HIV (humaan immunodeficiëntievirus)-proteaseremmers: Gelijktijdige toediening van proteaseremmers kan een significante toename in de concentratie midazolam veroorzaken. Gelijktijdige toediening van met ritonavir gebooste lopinavir verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam 5,4-voudig, gepaard gaande met een soortgelijke toename van de terminale halfwaardetijd. Wanneer parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met HIV-proteaseremmers, dient de behandeling plaats te vinden in een omgeving als beschreven in de bovenstaande rubriek voor azool-antimycotica, ketoconazol.
- HCV-proteaseremmers: boceprevir en telaprevir verminderen de klaring van midazolam. Dit leidde tot een 3,4-voudige verhoging van de AUC van midazolam na i.v. toediening met een 4 voudige verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd.

Aanvullende informatie over orale midazolam

- Op basis van gegevens voor andere CYP3A4-remmers wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam significant hoger zijn wanneer midazolam oraal wordt toegediend. Daarom dienen proteaseremmers niet gelijktijdig toegediend te worden met oraal toegediend midazolam.

Calciumkanaalblokkers

- Diltiazem: Toediening van een enkele dosis diltiazem toegediend aan patiënten die een coronaire bypassoperatie ondergingen verhoogde de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende midazolam met ongeveer 25 % en de terminale halfwaardetijd was verlengd met 43 %. Dit was minder dan de 4-voudige verhoging die optrad na orale toediening van midazolam.

Aanvullende informatie over oraal midazolam

- Verapamil verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam respectievelijk 3-voudig. De terminale halfwaardetijd van midazolam nam toe met respectievelijk 41 %.

Diverse geneesmiddelen/kruiden

- Gelijktijdige toediening van atorvastatine verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam 1,4-voudig vergeleken met de controlegroep.
- Intraveneus fentanyl heeft een zwak remmend effect op de eliminatie van midazolam: de AUC en halfwaardetijd van i.v. midazolam werden 1,5-voudig verhoogd respectievelijk verlengd in aanwezigheid van fentanyl.

Aanvullende informatie over oraal midazolam

- Nefazodon verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam 4,6-voudig en de terminale halfwaardetijd nam 1,6voudig toe.
- Tyrosinekinaseremmers zijn *in vitro* (imatinib, lapatinib) of *in vivo* (idelalisib) krachtige remmers van CYP3A. Na gelijktijdige toediening van idelalisib was de orale blootstelling aan midazolam gemiddeld 5,4 maal zo hoog.
- NK1-receptorantagonisten (aprepitant, netupitant, casoprepitant) verhoogden dosisafhankelijk de plasmaconcentraties van oraal midazolam tot ongeveer 2,5 - 3,5 maal en verhoogden de terminale halfwaardetijd met ongeveer 1,5 - 2 maal.
- Bij een aantal geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen werd een zwakke interactie met de eliminatie van midazolam waargenomen bij gelijktijdige veranderingen in de blootstelling (< 2-voudige verandering in AUC) (everolimus, cyclosporine, simeprevir, propiverine). Deze zwakke interacties zullen naar verwachting verder worden verzwakt na intraveneuze toediening.

Geneesmiddelen die CYP3A induceren
- Rifampicine verlaagde de plasmaconcentraties van intraveneus toegediend midazolam met 60 % na toediening van eenmaal daags rifampicine 600 mg gedurende 7 dagen. De terminale halfwaardetijd werd verkort met ongeveer 50 - 60 %.
- Ticagrelor is een zwakke inductor van CYP3A maar heeft slechts geringe effecten op de blootstelling na intraveneus toegediende midazolam (-12 %) en 4-hydroxymidazolam (-23 %).

Aanvullende informatie over oraal midazolam
- Bij gezonde proefpersonen verlaagde rifampicine de plasmaconcentratie van oraal midazolam met 96 %, en psychomotorische effecten gingen bijna geheel verloren.
- Carbamazepine / fenytoïne: Herhaalde doses van carbamezepine of fenytoïne resulteerden in een verlaging van de plasmaconcentratie van oraal midazolam met maximaal 90 % en een verkorting van de terminale halfwaardetijd met 60 %.
- De zeer sterke inductie van CYP3A4 na mitotaan of enzalutamide leidde tot een aanzienlijke ne langdurige verlaging van de midazolamspiegels bij kankerpatiënten. De AUC van oraal toegediende midazolam werd verminderd naar respectievelijk 5 % en 14 % van de normāle waarden.
- Clobazam en efavirenz zijn zwakke inductoren van de biotransformatie van midazolam ne verlagen de AUC van de oorspronkelijke stof met circa 30 %. Dit resulteert in een 4 - 5-voudige verhoging in de verhouding van de actieve metaboliet 1'-hydroxymidazolam) ten opzichte van de oorspronkelijke stof, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend.
- Vemurafenib heeft invloed op CYP iso-enzymen en remt CYP3A4 licht: herhaalde toediening leidde tot een vermindering in blootstelling aan midazolam na orale toediening van gemiddeld 32 % (tot 80 % bij sommige personen).

Kruiden en voedsel
- Sint-janskruid verlaagde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20 - 40 % gepaard gaande met een verkorting van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15 - 17 %. Afhankelijk van het specifieke sint-janskruidextract kan het CYP3A4-inducerende effect variëren.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening
- Quercetin (zit ook in Gingko biloba) en Panax ginseng hebben beide zwakke enzyminducerende effecten en verminderden de blootstelling aan midazolam na orale toediening met 20 - 30 %.

Acute eiwitverdringing

Valproïnezuur: een verhoogde concentratie vrij midazolam als gevolg van verdringing van plasma-eiwitbindingsplaatsen door valproïnezuur kan niet worden uitgesloten, maar de klinische relevantie van een dergelijke interactie is niet bekend.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige toediening van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS depressiva (waaronder alcohol) resulteert waarschijnlijk in versterkte sedatie en cardiorespiratoire depressie.

Voorbeelden hiervan zijn derivaten van opiaten (wanneer ze gebruikt worden als analgetica, antitussiva of substitutiebehandeling), antipsychotica en andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat, sedatieve antidepressiva, H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Opioïden
Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante medicijnen zoals Midazolam Kalceks met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege het aanvullende CZS-depressieve effect. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Alcoholgebruik moet ten sterkste worden vermeden in geval van midazolam-toediening (zie rubriek 4.4).
Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid van midazolam tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen.
Dierstudies wijzen niet op een teratogeen effect, maar bij het gebruik van andere benzodiazepinen werd wel een foetotoxisch effect waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van het geneesmiddel tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap.
Er is gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.Voor de toediening van hoge doses midazolam in het laatste trimester van de zwangerschap, tijdens de bevalling of als inleiding van de anesthesie bij een keizersnede, zijn bijwerkingen gemeld bij de moeder of de foetus (inhalatierisico bij de moeder, onregelmatige hartslag bij de foetus, hypotonie, slecht zuigen, hypothermie en ademhalingsdepressie bij de neonaat).
Bovendien kunnen zuigelingen van moeders die chronisch sedativa/hypnotica kregen tijdens de latere fase van de zwangerschap, lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en risico lopen op ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode.
Daarom mag midazolam niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Het moet bij voorkeur niet bij een keizersnede gebruikt worden.
Bij elke operatie kort voor de bevalling moet in geval van toediening van midazolam rekening worden gehouden met het risico voor de neonaat.

Borstvoeding
Midazolam gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Vrouwen die borstvoeding geven dient aangeraden te worden gedurende 24 uur na toediening van midazolam geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Midazolam heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Sedatie, amnesie, verminderde aandacht en een verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken ongunstig beïnvloeden. Voorafgaand aan de toediening van midazolam moet de patiënt gewaarschuwd worden om geen voertuig te besturen en geen machine te bedienen voordat midazolam geheel is uitgewerkt. De arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat. Het wordt aanbevolen dat de patiënt na ontslag in gezelschap naar huis gaat.

Bij slaaptekort of alcoholgebruik kan de kans op verminderde alertheid hoger zijn (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De frequenties volgens de MedDRA-conventie worden als volgt gedefinieerd:
zeer vaak: ≥ 1/10;
vaak: ≥ 1/100, < 1/10;
soms: ≥ 1/1.000, < 1/100;
zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000;
zeer zelden: < 1/10.000;
niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld wanneer midazolam werd geïnjecteerd:

Immuunsysteemaandoeningen	
frequentie niet bekend	Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock
Psychische stoornissen	
frequentie niet bekend	Verwardheid, desoriëntatie, veranderingen in emotionele stemming en gemoedstoestand, verandering in libido Paradoxale reacties * waaronder rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, nervositeit, vijandilijkheid, woede, agressie, angst, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragseffecten, paroxismale opwinding Lichamelijke afhankelijkheid en onthoudingssyndroom Misbruik
Zenuwstelselaandoeningen	
frequentie niet bekend	Onbedoelde bewegingen (waaronder tonisch/klonische bewegingen en spiertremor)* hyperactiviteit* Sedatie (aanhoudend en postoperatief), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie**, met een duur direct gerelateerd aan de toegediende dosering Convulsies zijn gemeld bij premature en neonaten Ontwenningsconvulsies
Hartaandoeningen	
frequentie niet bekend	Hartstilstand, bradycardie, Kounis-syndroom***
Bloedvataandoeningen	
frequentie niet bekend	Hypotensie, vasodilatatie, tromboflebitis, trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie, apneu, ademstilstand, dyspneu, laryngospasme, hikken
Maagdarmstelselaandoeningen	
frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	
frequentie niet bekend	Huiduitslag, urticaria, pruritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
frequentie niet bekend	Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	

frequentie niet bekend	Valincidenten, fracturen****
Sociale omstandigheden	
frequentie niet bekend	Geweldpleging*

* Dergelijke paradoxale geneesmiddelreacties zijn gemeld, vooral bij kinderen en ouderen (zie rubriek 4.4).
** Anterograde amnesie kan nog steeds aanwezig zijn bij het einde van de ingreep en in incidentele gevallen is een verlengde amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).
*** In het bijzonder na parenterale toediening.
**** Er zijn meldingen geweest van vallen en fracturen bij benzodiazepinegebruikers. Het risico op vallen en fracturen is verhoogd bij patiënten die gelijktijdig sedativa innemen (waaronder alcoholische dranken) en bij oudere patiënten.

Nierinsufficiëntie: Er is een grotere kans op bijwerkingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Afhankelijkheid: patiënten kunnen afhankelijk worden van het gebruik van midazolam, zelfs bij therapeutische doseringen. Na langdurige intraveneuze toediening kan staken met het middel (met name als dit plotseling gebeurt) vergezeld gaan van onthoudingsverschijnselen, waaronder onthoudingsconvulsies (zie rubriek 4.4). Gevallen van misbruik zijn gemeld.
Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn voorgevallen. Levensbedreigende complicaties komen vaker voor bij volwassenen boven de 60 jaar en patiënten met reeds bestaande ademhalingsinsufficiëntie of een hartfunctiestoornis, met name wanneer de toedieningssnelheid te hoog is of de dosering te hoog is (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen
Net als andere benzodiazepines veroorzaakt midazolam vaak sufheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Overdosering met midazolam is zelden levensbedreigend als het middel zonder andere middelen wordt gebruikt, maar kan wel leiden tot areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Indien coma optreedt, duurt dit meestal een paar uur, maar het kan ook langduriger en cyclisch zijn, met name bij oudere patiënten. De onderdrukkende effecten van benzodiazepinen op de ademhaling zijn ernstiger bij patiënten met een luchtwegaandoening. Benzodiazepines versterken de effecten van andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel, waaronder alcohol.

Behandeling
De vitale symptomen van de patiënt moeten worden bewaakt en er moet ondersteunende behandeling worden gestart op grond van de klinische toestand van de patiënt. Patiënten kunnen vooral symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of voor effecten op het centrale zenuwstelsel nodig hebben.
Bij orale inname dient verdere absorptie voorkomen te worden door gebruik te maken van een geschikte methode, bijv. behandeling binnen 1 - 2 uur met actieve kool. Indien actieve kool gebruikt wordt, is bescherming van de luchtwegen noodzakelijk voor slaperige patiënten. In geval van gemengde opname kan maagspoeling overwogen worden, maar niet als een routinemaatregel. Indien de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is, overweeg dan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist. Dit dient alleen te worden toegediend onder nauwlettend gecontroleerde omstandigheden. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur), waardoor het nodig is toezicht te houden op patiënten die flumazenil gekregen hebben nadat de effecten uitgewerkt zijn.

Flumazenil dient met extreme voorzichtigheid toegepast te worden in aanwezigheid van geneesmiddelen die de drempel voor toevallen verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva). Lees de voorschrijfinformatie van flumazenil voor aanvullende informatie over het juiste gebruik van dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa, benzodiazepinenderivaten, ATCcode: N05CD08.

Midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. De vrije base is een lipofiele stof en is slecht oplosbaar in water.
Door het basische stikstof op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring kan midazolam met zuur een wateroplosbaar zout vormen, waardoor een stabiel en goed te verdragen oplossing voor injectie of infusie ontstaat.

Werkingsmechanisme
De centrale activiteit van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de gammaaminoboterzuur-neurotransmissie (GABA-neurotransmissie) op inhiberende synapsen. Bij de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor GABA verhoogd door positieve allosterische modulatie wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische celmembraan.

Farmacodynamische effecten
De farmacologische werking van midazolam wordt gekenmerkt door rapid onset and een korte duur omdat het snel wordt gemetaboliseerd. Midazolam heeft een intensief sederende en slaapinducerende werking. Daarnaast vermindert het angst en convulsies en ontspant het de spieren.
Midazolam vermindert de psychomotorische functies na eenmalige en/of herhaalde dosering, maar veroorzaakt zeer weinig hemodynamische veranderingen.
Na intramusculaire of intraveneuze toediening treedt anterograde amnesie van korte duur op (de patiënt kan zich geen gebeurtenissen herinneren die plaatsvinden tijdens de maximale werking van het middel).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie na intramusculaire toediening
Midazolam wordt snel en volledig uit het spierweefsel opgenomen. De piekplasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid na intramusculaire toediening bedraagt meer dan 90 %.

Absorptie na rectale toediening
Midazolam wordt na rectale toediening snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt binnen circa 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is circa 50 %.

Distributie
Na intraveneuze toediening laat midazolam een plasmaconcentratie-tijdcurve zien met één of twee separate distributiefasen. Het verdelingsvolume bij steady-state is 0,7 tot 1,2 l/kg.
Midazolam wordt voor 96 - 98 % gebonden aan plasma-eiwit, met name aan albumine. Midazolam dringt langzaam en in kleine hoeveelheden door in de cerebrospinale vloeistof. Het is aangetoond dat midazolam bij de mens de placenta langzaam passeert en de foetale circulatie bereikt. Midazolam is in kleine hoeveelheden in de moedermelk aangetroffen. Midazolam is geen substraat voor geneesmiddeltransporters.

Biotransformatie
Midazolam wordt bijna geheel door biotransformatie uitgescheiden. Het deel van de dosis dat door de lever wordt gemetaboliseerd, is geschat op 30 - 60 %. Midazolam wordt gehydroxyleerd door het cytochroom P4503A4- en CYP3A5-iso-enzymen. De voornaamste metaboliet in plasma en urine is 1'-hydroxymidazolam.
De plasmaconcentraties van 1'-hydroxymidazolam bedraagt 12 % van die van de moederstof. 1'-hydroxymidazolam is farmacologisch actief, maar draagt slechts minimaal (ongeveer 10 %) bij aan het effect van intraveneus midazolam.

Eliminatie
Bij gezonde proefpersonen ligt de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam tussen 1,5 en 2,5 uur. De plasmaklaring bedraagt 300 tot 500 ml/min. Midazolam wordt voornamelijk renaal uitgescheiden (60 - 80 % van de geïnjecteerde dosis) en wordt teruggevonden als geglucuroconjugeerd 1'-hydroxymidazolam. Minder dan 1 % van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van 1'-hydroxymidazolam is minder dan een uur. De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie. Herhaalde toediening van midazolam veroorzaakt geen inductie van enzymen die betrokken zijn bij de biotransformatie.

Farmacokinetiek bij speciale populaties
Ouderen
Bij volwassenen van 60 jaar en ouder kan de eliminatiehalfwaardetijd tot 4 keer langer worden.

Pediatrische patiënten
De absorptiesnelheid van rectaal toegediend midazolam is bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen, maar de biologische beschikbaarheid is lager bij kinderen (5 - 18 %). In vergelijking met volwassenen is bij kinderen van 3 tot 10 jaar de eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze en rectale toediening korter (1 - 1,5 uur). Dit verschil komt overeen met de verhoogde metabole klaring bij kinderen.

Neonaten
Bij neonaten is de eliminatiehalfwaardetijd gemiddeld 6 - 12 uur, waarschijnlijk als gevolg van een nog onvoldoende ontwikkelde lever en de klaring is verminderd. Neonaten met een asfyxie-gerelateerde verminderde lever- of nierfunctie lopen risico op onverwacht hoge serumconcentraties midazolam als gevolg van een significant afgenomen ne variabele klaring. (zie rubriek 4.4).

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie
In vergelijking met gezonde vrijwilligers kan bij cirrotische patiënten de eliminatiehalfwaardetijd langer zijn en de klaring minder (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie
De farmacokinetiek van ongebonden midazolam is niet anders bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. De farmacologisch licht actieve en voornaamste metaboliet van imidazolam (1'-hydroxymidazolam glucuronide), dat wordt uitgescheiden door de nieren, accumuleert bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Deze accumulatie veroorzaakt een verlengde sedatie. Midazolam moet daarom zorgvuldig worden toegediend en getitreerd tot het gewenste effect.

Zieke patiënten in een kritieke situatie
De eliminatiehalfwaardetijd van midazolam is tot 6 keer verlengd bij zieke patiënten in een kritieke situatie.

Patiënten met hartinsufficiëntie
De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen is langer dan die bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn voor de voorschrijvend arts geen relevante preklinische veiligheidsgegevens die iets toevoegen aan datgene wat reeds in andere rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken is opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur, geconcentreerd
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Midazolam Kalceks oplossing voor injectie/infusie moet niet worden verdund met Macrodex 6 % oplossing in glucose.
Midazolam Kalceks oplossing voor injectie/infusie moet niet worden gemengd met alkalineoplossingen voor injectie.
Midazolam slaat neer in oplossingen met waterstofcarbonaat.
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Midazolam Kalceks ***1 mg/ml:*** 4 jaar
Midazolam Kalceks **5** ***mg/ml:*** 5 jaar

Na opening van ampul
Na opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning
De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 24 uur bij 25 °C en 3 dagen bij 2 - 8 °C met de volgende infusie-oplossingen: 0,9 % natriumchloride, 5 % en 10 % glucose, Ringer-oplossing en Hartmann-oplossing.
Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml, 3 ml of 10 ml oplossing (voor 5 mg/ml) en 5 ml oplossing (voor 1 mg/ml) in *'one point cut*'-ampullen van kleurloos type I-glas.

Verpakkingsgrootte: 5 of 10 ampullen.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Compatibel met de volgende oplossingen voor infusie
- 0,9 % natriumchloride-oplossing
- 5 % glucose-oplossing
- 10 % glucose-oplossing
- Ringer-oplossing
- Hartmann-oplossing

Voor intraveneuze infusie kan de inhoud van Midazolam Kalceks-ampullen worden verdund met een van de oplossingen die hierboven worden genoemd in een verhouding van 15 mg midazolam per 100 tot 1.000 ml infusieoplossing.

Midazolam Kalceks oplossing voor injectie/infusie is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. De oplossing dient vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes mag worden toegediend.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokalevoorschriften te worden vernietigd.

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland

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

Midazolam Kalceks 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	RVG 127498
Midazolam Kalceks 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	RVG 126680

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Midazolam Kalceks 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	6 september 2021
Midazolam Kalceks 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	21 april 2020

Datum van laatste verlenging:

Midazolam Kalceks 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie:	20 juli 2026
Midazolam Kalceks 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie:	10 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 11 februari 2026