

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam Kalceks 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

1 ml Lösung enthält 1 mg Midazolam (als Hydrochlorid).
Eine Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 5 mg Midazolam.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

1 ml Lösung enthält 5 mg Midazolam (als Hydrochlorid).
Eine Ampulle mit 1 ml Lösung enthält 5 mg Midazolam.
Eine Ampulle mit 3 ml Lösung enthält 15 mg Midazolam.
Eine Ampulle mit 10 ml Lösung enthält 50 mg Midazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Jeder ml Lösung enthält 3,5 mg Natrium.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

Jeder ml Lösung enthält 3,15 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung
Klare, farblose Lösung.
pH-Wert 2,9-3,7
Osmolalität 275-305 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam Kalceks ist ein kurz wirksames Hypnotikum mit den folgenden Indikationen:

Erwachsene

- WACHSEDIERUNG mit oder ohne Lokalanästhesie vor oder während diagnostischer und therapeutischer Eingriffe
- ANÄSTHESIE
 - Prämedikation vor der Anästhesieeinleitung
 - Anästhesieeinleitung
 - als sedative Komponente bei der Aufrechterhaltung einer Anästhesie
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

Kinder

- WACHSEDIERUNG mit oder ohne Lokalanästhesie vor oder während diagnostischer und therapeutischer Eingriffe
- ANÄSTHESIE
 - Prämedikation vor der Anästhesieeinleitung
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Standarddosierungen

Midazolam ist ein stark wirksames Sedativum, das eine langsame Anwendung und Titration erfordert. Eine Dosistitration wird dringend empfohlen, um die erforderliche Sedierungstiefe sicher unter Berücksichtigung der klinischen Erfordernisse, des körperlichen Zustands, des Alters und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Bei Patienten über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten sowie Kindern muss das Arzneimittel mit besonderer Vorsicht angewendet werden und die Risikofaktoren des Patienten sind jeweils fallbezogen individuell zu bewerten. Standarddosierungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Weitere Informationen sind dem nach der Tabelle folgenden Text zu entnehmen.

Indikation	Erwachsene < 60 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre / geschwächte oder chronisch kranke Patienten	Kinder
Wachsedierung	i.v. Initialdosis 2-2,5 mg Titrationsschritte: 1 mg Gesamtdosis: 3,5-7,5 mg	i.v. Initialdosis 0,5-1 mg Titrationsschritte: 0,5-1 mg Gesamtdosis: < 3,5 mg	i.v. bei Patienten von 6 Monaten bis 5 Jahren Initialdosis 0,05-0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg i.v. bei Patienten von 6 bis 12 Jahren Initialdosis 0,025-0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg rektal > 6 Monate 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 Jahre 0,05-0,15 mg/kg
Prämedikation zur Anästhesie	i.v. 1-2 mg, wiederholt i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Initialdosis: 0,5 mg Langsame Auftitrierung nach Bedarf i.m. 0,025-0,05 mg/kg	rektal > 6 Monate 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 Jahre 0,08-0,2 mg/kg
Einleitung der Anästhesie	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (ohne Prämedikation 0,3-0,35 mg/kg)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (ohne Prämedikation 0,15-0,3 mg/kg)	
Sedative Komponente einer Kombinationsanästhe- sie	i.v. intermittierend 0,03-0,1 mg/kg oder kontinuierliche Infusion von 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. niedrigere Dosierung als für Erwachsene < 60 Jahren empfohlen	

Sedierung auf der Intensivstation	i.v. Aufsättigungsdosis: 0,03-0,3 mg/kg in Schritten von je 1-2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03-0,2 mg/kg/h	i.v. bei Neugeborenen < 32 Wochen Gestationsalter 0,03 mg/kg/h i.v. bei Neugeborenen > 32 Wochen und Kindern bis 6 Monaten 0,06 mg/kg/h i.v. bei Patienten > 6 Monaten Aufsättigungsdosis: 0,05-0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06-0,12 mg/kg/h
-----------------------------------	---	--

Dosierung für die Wachsedierung

Zur Sedierung für diagnostische und chirurgische Eingriffe wird Midazolam intravenös angewendet. Die geeignete Dosis wird individuell festgelegt. Das Arzneimittel darf nicht schnell oder als Bolusinjektion angewendet werden, sondern muss auftitriert werden. Die sedierende Wirkung kann individuell unterschiedlich schnell einsetzen und ist abhängig vom körperlichen Zustand des Patienten sowie dem Verabreichungsmodus (z. B. Injektionsgeschwindigkeit und Dosis). Falls erforderlich, können weitere Dosen individuell nach Bedarf gegeben werden. Die Wirkung setzt etwa 2 Minuten nach der Injektion ein. Die maximale Wirkung wird nach etwa 5-10 Minuten erreicht.

Erwachsene

Midazolam ist langsam mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 mg/30 Sekunden intravenös zu injizieren. Bei Erwachsenen unter 60 Jahren werden 5-10 Minuten vor Beginn des Eingriffs 2-2,5 mg als Initialdosis verabreicht. Nach der Initialdosis können nach Bedarf weitere 1-mg-Dosen gegeben werden. Die Gesamtdosis liegt im Durchschnitt zwischen 3,5 und 7,5 mg. Eine Gesamtdosis über 5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Bei Patienten über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten beträgt die Initialdosis 0,5-1 mg und wird 5-10 Minuten vor Beginn des Eingriffs verabreicht. Weitere Dosen von je 0,5-1 mg Midazolam können nach Bedarf nachgegeben werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirkung verzögert eintreten kann, müssen Folgedosen von Midazolam sehr langsam und vorsichtig titriert werden. Eine Gesamtdosis über 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Anwendung: Midazolam wird langsam bis zur gewünschten klinischen Wirkung auftitriert. Die Initialdosis wird über einen Zeitraum von 2-3 Minuten verabreicht. Bevor mit dem Eingriff begonnen wird oder weitere Dosen verabreicht werden, empfiehlt es sich, weitere 2-5 Minuten zu warten, um die sedative Wirkung vollständig abschätzen zu können. Wenn die Sedierung vertieft werden muss, sind weitere geringe Dosen nachzugeben, bis der gewünschte Sedierungsgrad erreicht ist. Bei Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren können deutlich höhere Dosierungen (mg/kg) als bei älteren Kindern oder Jugendlichen erforderlich sein.

- Kinder < 6 Monate: Bei Kindern unter 6 Monaten besteht ein erhöhtes Risiko für eine Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Die Anwendung zur Wachsedierung wird bei Kindern unter 6 Monaten daher nicht empfohlen.
- Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren: Die Initialdosis beträgt 0,05-0,1 mg/kg. Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, kann eine Gesamtdosis von bis zu 0,6 mg/kg erforderlich sein. Dabei soll die Gesamtdosis jedoch 6 mg nicht überschreiten. Bei höheren Dosen kann die Sedierung verlängert sein und es besteht das Risiko einer Hypoventilation.
- Kinder von 6 bis 12 Jahren: Die Initialdosis beträgt 0,025-0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis von 0,4 mg/kg (maximal 10 mg) kann erforderlich sein. Bei höheren Dosen kann die Sedierung verlängert sein und es besteht das Risiko einer Hypoventilation.

- Kinder von 12 bis 16 Jahren: Es gelten die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene.

Rektale Anwendung: Die Gesamtdosis beträgt in der Regel 0,3-0,5 mg/kg Midazolam. Die in der Ampulle enthaltene Lösung wird mit einem Kunststoffapplikator, der auf eine Spritze aufgesetzt wird, rektal appliziert. Wenn das zu applizierende Volumen zu gering ist, kann es mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt werden. Die gesamte Dosis wird auf einmal appliziert. Rektale Wiederholungsdosen sind zu vermeiden.

Bei Kindern unter 6 Monaten wird die rektale Anwendung nicht empfohlen, da für diese Altersgruppe nur sehr begrenzte Daten vorliegen.

Intramuskuläre Anwendung: Der Dosisbereich liegt zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. Eine Gesamtdosis über 10 mg ist in der Regel nicht erforderlich. Die intramuskuläre Anwendung ist auf Ausnahmefälle beschränkt, da die intramuskuläre Injektion schmerzhaft ist. Eine rektale Anwendung ist vorzuziehen. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg wird die Anwendung von Midazolam-Lösungen mit Konzentrationen über 1 mg/ml nicht empfohlen. Höher konzentrierte Lösungen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Dosierung in der Anästhesie

Prämedikation

Die Anwendung von Midazolam unmittelbar vor einem Eingriff bewirkt eine Sedierung (hypnotische oder anästhetische Wirkung und Bewusstseinsbeschränkung) sowie eine präoperative Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens.

Midazolam kann auch in Kombination mit Anticholinergika verabreicht werden. In diesem Fall wird Midazolam intravenös oder intramuskulär (tief in die Muskelmasse, 20-60 Minuten vor der Narkoseeinleitung) verabreicht, bei Kindern ist die rektale Anwendung vorzuziehen (siehe unten). Nach der Prämedikation muss der Patient engmaschig und kontinuierlich überwacht werden, da die Reaktion auf die Arzneimittel individuell unterschiedlich ist und Überdosierungserscheinungen auftreten können.

Erwachsene

Zur präoperativen Sedierung und Abschwächung des Erinnerungsvermögens an präoperative Ereignisse wird für Patienten in gutem körperlichem Zustand (ASA-Klasse I oder II) und Patienten unter 60 Jahren eine Dosis von 1-2 mg intravenös (mit Wiederholungsdosen nach Bedarf) oder 0,07-0,1 mg/kg intramuskulär empfohlen. Für Patienten über 60 Jahre, geschwächte oder chronisch kranke Patienten ist die Dosis zu reduzieren und individuell anzupassen. Für die intravenöse Anwendung beträgt die empfohlene Initialdosis 0,5 mg, sie kann nach Bedarf langsam gesteigert werden. Für die intramuskuläre Anwendung beträgt die empfohlene Initialdosis 0,025-0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Anwendung von Anästhetika muss die Midazolam-Dosis reduziert werden. Die übliche Dosis beträgt 2-3 mg.

Kinder und Jugendliche

Neugeborene und Kinder bis 6 Monate:

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da nur sehr begrenzte Daten vorliegen.

Kinder über 6 Monate:

Rektale Anwendung: Die Gesamtdosis Midazolam (üblicherweise zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg) wird 15-30 Minuten vor der Einleitung der Anästhesie verabreicht. Die in der Ampulle enthaltene Lösung wird mit einem Kunststoffapplikator, der auf eine Spritze aufgesetzt wird, rektal appliziert. Wenn das zu applizierende Volumen zu gering ist, kann es mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt werden.

Intramuskuläre Anwendung: Die intramuskuläre Injektion ist schmerzhaft, daher ist diese Anwendungsart auf Ausnahmefälle beschränkt. Eine rektale Anwendung ist vorzuziehen. Der sichere

und in Studien geprüfte Dosisbereich für die intramuskuläre Anwendung beträgt 0,08-0,2 mg/kg. Kinder zwischen 1 und 15 Jahren benötigen im Verhältnis zum Körpergewicht eine höhere Dosis als Erwachsene.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg wird die Anwendung von Midazolam-Lösungen mit Konzentrationen über 1 mg/ml nicht empfohlen. Höher konzentrierte Lösungen sollen auf 1 mg/ml verdünnt werden.

Einleitung der Anästhesie

Erwachsene

Wird Midazolam zur Einleitung der Anästhesie vor anderen Anästhetika verabreicht, ist die Wirkung individuell sehr unterschiedlich. Die Dosis soll bis zur gewünschten Wirkung gesteigert werden. Dabei richtet sich die Dosissteigerung nach dem Alter und klinischen Zustand des Patienten. Wird Midazolam vor oder mit anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika zur Einleitung der Anästhesie angewendet, muss die Initialdosis jedes dieser Arzneimittel deutlich reduziert werden, unter Umständen auf bis zu 25 % der üblichen Initialdosis.

Die gewünschte Narkosetiefe wird durch schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Für die intravenöse Einleitung der Anästhesie ist Midazolam langsam und schrittweise zu verabreichen. Die Dosisschritte von maximal 5 mg werden im Abstand von 2 Minuten jeweils über 20-30 Sekunden injiziert.

- *Bei prämedizierten erwachsenen Patienten unter 60 Jahren* reicht in der Regel eine intravenöse Dosis von 0,15-0,2 mg/kg aus.
- *Bei nicht prämedizierten erwachsenen Patienten unter 60 Jahren* kann die Dosis höher sein (0,3-0,35 mg/kg i.v.). Für eine vollständige Einleitung der Anästhesie können die weiteren Dosisschritte etwa 25 % der Initialdosis des Patienten betragen. Alternativ kann die Einleitung der Anästhesie mit Inhalationsanästhetika durchgeführt werden. Bei Nichtansprechen kann eine Gesamtdosis von bis zu 0,6 mg/kg für die Einleitung der Anästhesie angewendet werden; danach kann die Aufwachphase nach der Anästhesie jedoch verlängert sein.
- *Bei prämedizierten erwachsenen Patienten über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten* muss die Dosis deutlich (bis auf 0,05-0,15 mg/kg) reduziert werden. Jede Dosis wird über 20-30 Sekunden injiziert, und zwischen den Dosisschritten muss 2 Minuten abgewartet werden, bis die volle Wirkung eintritt.
- *Bei nicht prämedizierten Patienten über 60 Jahren* ist in der Regel eine höhere Midazolam-Dosis zur Einleitung der Anästhesie erforderlich. Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,15-0,3 mg/kg. Geschwächte Patienten und Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen ohne Prämedikation benötigen in der Regel eine geringere Midazolam-Dosis zur Einleitung der Anästhesie. Eine Initialdosis von 0,15-0,25 mg/kg ist im Allgemeinen ausreichend.

Sedative Komponente einer Kombinationsanästhesie

Erwachsene

Midazolam kann im Rahmen einer Kombinationsanästhesie als sedative Komponente angewendet werden. Dazu werden entweder weitere kleine Dosisschritte (0,03-0,1 mg/kg i.v.) oder eine kontinuierliche intravenöse Midazolam-Infusion (mit 0,03-0,1 mg/kg/h) verabreicht; die Anwendung erfolgt in der Regel in Kombination mit Analgetika. Die Dosierung sowie die Abstände zwischen den Dosisschritten richten sich nach der individuellen Reaktion des Patienten.

Patienten über 60 Jahren, geschwächte oder chronisch kranke Patienten benötigen niedrigere Erhaltungsdosen.

Sedierung auf der Intensivstation

Die gewünschte Sedierungstiefe wird durch schrittweise Dosiserhöhung von Midazolam erreicht und anschließend durch eine kontinuierliche Infusion oder durch intermittierende Bolusgaben aufrechterhalten. Bei der Anwendung von Midazolam sind die klinischen Bedürfnisse sowie

Gesundheitszustand, Alter und Begleitmedikation des Patienten zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Intravenöse Bolusgabe: 0,03-0,3 mg/kg langsam in mehreren Schritten verabreichen. Die einzelnen Dosisschritte von 1-2,5 mg werden im Abstand von je 2 Minuten über 20-30 Sekunden verabreicht. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Bolusdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen. Wenn Midazolam zusammen mit stark wirksamen Analgetika angewendet wird, sind diese zuerst zu verabreichen. Auf diese Weise kann die sedierende Wirkung von Midazolam sicher titriert werden und wird nicht nachträglich durch die sedierende Wirkung der Analgetika verändert.

Erhaltungsdosis bei intravenöser Anwendung: Der Dosisbereich liegt zwischen 0,03 und 0,2 mg/kg/h. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Erhaltungsdosis zu reduzieren. Die Sedierungstiefe muss regelmäßig überprüft werden. Bei langfristiger Sedierung kann sich eine Gewöhnung einstellen, sodass eine Steigerung der Dosis erforderlich sein kann.

Kinder und Jugendliche

Neugeborene und Kinder bis 6 Monate:

Midazolam wird als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht. Die Initialdosis beträgt für Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen im Neugeborenenalter 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) und für Neugeborene mit einem Gestationsalter > 32 Wochen sowie Kinder bis 6 Monaten 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min).

Eine intravenösen Bolusgabe wird bei Früh- und Neugeborenen sowie Kindern bis 6 Monaten nicht empfohlen; stattdessen soll die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden erhöht werden, um therapeutische Spiegel zu erreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit ist insbesondere in den ersten 24 Stunden engmaschig und sorgfältig zu überprüfen, damit die niedrigste wirksame Dosis festgestellt und eine Akkumulation des Arzneimittels verhindert werden kann.

Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen genau überwacht werden.

Kinder über 6 Monate:

Bei intubierten, beatmeten Kindern ist eine Bolusgabe von 0,05 bis 0,2 mg/kg i.v. langsam über 2-3 Minuten zu injizieren, um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen.

Midazolam darf nicht rasch intravenös injiziert werden. Im Anschluss an die Bolusgabe wird Midazolam als kontinuierliche Infusion mit einer Geschwindigkeit von 0,06 bis 0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min) verabreicht. Nach Bedarf kann die Infusionsgeschwindigkeit erhöht oder verringert werden (im Allgemeinen um 25 % der anfänglichen oder folgenden Infusionsgeschwindigkeit). Ebenso kann die gewünschte Wirkung durch zusätzliche intravenöse Midazolam-Dosen aufrechterhalten oder verstärkt werden.

Wenn hämodynamisch instabile Patienten eine Midazolam-Infusion erhalten sollen, muss die übliche Bolusgabe in kleinen Schritten titriert werden und die Patienten sind auf hämodynamische Veränderungen (z. B. Hypotonie) zu überwachen. Diese Patienten reagieren empfindlicher auf die atemdepressive Wirkung von Midazolam. Eine genaue Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung ist erforderlich.

Bei Früh- und Neugeborenen sowie Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg wird die Anwendung von Midazolam-Lösungen mit Konzentrationen über 1 mg/ml nicht empfohlen. Höher konzentrierte Lösungen sollen auf 1 mg/ml verdünnt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) kann Midazolam von einer stärkeren und längeren Sedierung begleitet sein, möglicherweise einschließlich klinisch relevanter Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Depressionen.

Midazolam ist daher bei dieser Patientenpopulation sorgfältig zu dosieren und auf den gewünschten Effekt zu titrieren (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer intravenösen Einzeldosis mit der von gesunden Probanden vergleichbar. Nach länger dauernder Anwendung auf der Intensivstation war die mittlere Sedierungsdauer bei niereninsuffizienten Patienten jedoch deutlich erhöht. Dies ist vermutlich auf eine Akkumulation von 1'-Hydroxy-Midazolamglucuronid zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei einer Leberfunktionsstörung verläuft die Clearance von Midazolam nach intravenöser Gabe verzögert, die terminale Halbwertszeit ist entsprechend verlängert. Dadurch kann die klinische Wirkung länger anhalten und stärker ausfallen. Eine geringere Midazolam-Dosis kann erforderlich sein und die Vitalparameter sind entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Siehe oben und Abschnitt 4.4

Art der Anwendung

Zur intravenösen, intramuskulären und rektalen Anwendung.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Midazolam, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung zur Wachsedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten in einer Umgebung angewendet werden, in der die notwendige Ausrüstung zur Überwachung und Unterstützung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen vorhanden ist, oder von Personen, die speziell in der Erkennung und Behandlung von unerwünschten Ereignissen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation geschult wurden. Schwerwiegende kardiorespiratorische Nebenwirkungen einschließlich Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand wurden beschrieben. Diese lebensbedrohlichen Komplikationen treten vermehrt auf, wenn die Injektion zu schnell erfolgt oder eine hohe Dosis angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).

Der Einsatz von Benzodiazepinen als Primärtherapie für psychotische Erkrankungen wird nicht empfohlen.

Besondere Vorsicht ist bei der Wachsedierung von Patienten mit respiratorischen Funktionsstörungen erforderlich.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders gefährdet, eine Atemwegsobstruktion und Hypoventilation zu entwickeln. Die Dosis muss daher unbedingt in kleinen Schritten bis zum Eintreten der erwünschten klinischen Wirkungen titriert werden und eine genaue Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung ist unverzichtbar.

Nach einer Prämedikation mit Midazolam muss der Patient unter engmaschiger Überwachung verbleiben, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich ist und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Midazolam in den folgenden Risikogruppen erforderlich:

- Patienten über 60 Jahre

- chronisch kranke oder geschwächte Patienten, z. B.:
 - Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
 - Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz
 - Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Benzodiazepine können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Enzephalopathie auslösen oder verstärken)
 - Patienten mit kardialen Funktionsstörungen
 - Kinder und Jugendliche, insbesondere bei kardiovaskulärer Instabilität.

Diese Risikopatienten sollen eine geringere Dosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2) und müssen kontinuierlich auf Frühzeichen einer Veränderung der Vitalfunktionen überwacht werden. Wie alle Arzneimitteln mit zentral dämpfender und/oder muskelrelaxierender Wirkung darf Midazolam nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden.

Gewöhnung

Bei Anwendung von Midazolam zur längerfristigen Sedierung auf der Intensivstation wurde ein gewisser Wirkverlust beschrieben.

Abhängigkeit

Wenn Midazolam zur längerfristigen Sedierung auf der Intensivstation angewendet wird, ist die Möglichkeit der Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit zu berücksichtigen. Das Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit nimmt mit der Dosis und Dauer der Behandlung zu; es ist außerdem erhöht bei Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzsymptome

Nach längerfristiger Anwendung von Midazolam auf der Intensivstation kann sich eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Bei einem plötzlichen Abbruch der Behandlung treten daher Entzugserscheinungen auf. Die folgenden Symptome sind möglich: Kopfschmerzen, Diarrhö, Muskelschmerzen, Angstzustände, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krampfanfälle. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Depersonalisation, Taubheit und Kribbeln der Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Körperkontakt. Da das Risiko für Absetzsymptome bei einem abrupten Absetzen der Behandlung besonders hoch ist, muss die Dosis am Ende der Behandlung langsam und schrittweise reduziert werden.

Amnesie

Anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosen auftreten, wobei das Risiko bei höheren Dosierungen zunimmt (dies kann in bestimmten Situationen sehr vorteilhaft sein, insbesondere vor und bei chirurgischen und diagnostischen Eingriffen), deren Dauer direkt proportional zur verabreichten Dosis ist. Bei ambulanten Patienten, die nach einem Eingriff entlassen werden, kann eine länger anhaltende Amnesie problematisch sein. Nach parenteraler Anwendung von Midazolam sollen die Patienten daher nur unter Begleitung das Krankenhaus verlassen oder ein Sprechzimmer aufsuchen.

Paradoxe Reaktionen

Paradoxe Reaktionen wie Rastlosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, unbeeinflussbare Bewegungen (einschließlich tonisch-klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Überaktivität, Feindseligkeit, Wahn, Ärger, Aggressivität, Angst, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden bei Anwendung von Midazolam beschrieben. Diese Reaktionen können auftreten, wenn hohe Dosen angewendet werden und/oder das Arzneimittel zu schnell zugeführt wird. Am häufigsten sind sie bei Kindern und älteren Patienten. Wenn dies der Fall ist, ist ein Abbruch der Anwendung zu erwägen.

Veränderte Elimination von Midazolam

Substanzen, die das Isoenzym CYP3A4 hemmen oder induzieren, können die Elimination von Midazolam verändern, sodass die Midazolam-Dosis entsprechend angepasst werden muss (siehe Abschnitt 4.5).

Auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und niedrigem Herzzeitvolumen sowie bei Neugeborenen kann die Elimination von Midazolam länger dauern (siehe Abschnitt 5.2).

Schlafapnoe

Midazolam-Ampullen müssen bei Patienten mit Schlafapnoe mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

Früh- und Neugeborene

Aufgrund des erhöhten Apnoe-Risikos ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Frühgeborene oder ehemals frühgeborene Kinder, die nicht intubiert sind, sediert werden. Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen genau überwacht werden.

Eine rasche Injektion ist bei Neugeborenen zu vermeiden.

Bei Neugeborenen sind die Organe noch unreif und/oder die Organfunktionen noch eingeschränkt und es besteht daher ein erhöhtes Risiko für verstärkte und/oder protrahierte respiratorische Wirkungen von Midazolam.

Bei kardiovaskulär instabilen Kindern wurden unerwünschte hämodynamische Reaktionen beobachtet; eine schnelle intravenöse Injektion muss bei diesen Patienten vermieden werden.

Kinder < 6 Monate:

Bei diesen Patienten ist Midazolam ausschließlich für die Sedierung auf der Intensivstation indiziert. Bei Kindern unter 6 Monaten besteht ein erhöhtes Risiko für eine Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Daher muss die Dosis in kleinen Schritten bis zur erwünschten klinischen Wirkung titriert werden und eine genaue Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung ist erforderlich (siehe auch obigen Abschnitt „Frühgeborene“).

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol / zentral dämpfenden Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Alkohol und/oder zentral dämpfenden Substanzen ist zu vermeiden. Durch die gleichzeitige Aufnahme dieser Substanzen kann die klinische Wirkung von Midazolam verstärkt werden, sodass es zu einer vertieften Sedierung bis zum Koma oder zum Tod führen oder klinisch relevanten Atemdepression kommt (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam Kalceks und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken soll die gleichzeitige Verschreibung von Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Midazolam Kalceks mit Opioiden Patienten vorbehalten bleiben, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind. Wenn entschieden wird, Midazolam Kalceks gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, ist die niedrigste wirksame Dosis verwenden und die Behandlungsdauer soll so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosisempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Pflegekräfte (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Anamnestic bekannter Alkohol- oder Substanzmissbrauch

Die Anwendung von Midazolam oder anderen Benzodiazepinen ist bei Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Substanzmissbrauch zu vermeiden.

Entlassungskriterien

Nach einer Anwendung von Midazolam dürfen die Patienten nur unter Begleitung und erst dann das Krankenhaus verlassen oder ein Sprechzimmer aufsuchen, wenn der behandelnde Arzt zustimmt.

Nach der Entlassung soll der Patient nicht unbeaufsichtigt sein.

Sonstige Bestandteile

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Bei einer Tagesdosis von bis zu 6,5 ml enthält dieses Arzneimittel weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bei einer Tagesdosis von 6,6 ml oder mehr (entsprechend mehr als 1 mmol Natrium) ist Folgendes zu beachten: Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 0,18 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

Bei einer Tagesdosis von bis zu 7,3 ml enthält dieses Arzneimittel weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bei einer Tagesdosis von 7,4 ml oder mehr (entsprechend mehr als 1 mmol Natrium) ist Folgendes zu beachten: Dieses Arzneimittel enthält 3,15 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 0,16 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Midazolam wird über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren können die Plasmakonzentrationen und folglich die Wirkungen von Midazolam erhöhen oder vermindern, sodass eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich wird.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sind bei oraler Midazolam-Gabe ausgeprägter als bei intravenöser Anwendung, vor allem da CYP3A4 auch im oberen Gastrointestinaltrakt vorhanden ist. Bei oraler Anwendung wird daher sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit beeinflusst, während bei der parenteralen Anwendung nur die Änderung der systemischen Clearance zum Tragen kommt. Nach einer intravenösen Einzeldosis Midazolam sind die Auswirkungen einer CYP3A4-Hemmung auf die maximale klinische Wirkung gering, aber die Wirkungsdauer kann verlängert sein. Bei längerfristiger Anwendung von Midazolam wird jedoch sowohl die Stärke als auch die Dauer der Wirkung durch eine CYP3A4-Hemmung erhöht.

Zur rektalen und intramuskulären Anwendung liegen keine Studien zum Einfluss einer CYP3A4-Modulation auf die Pharmakokinetik von Midazolam vor. Es ist zu erwarten, dass die Interaktionen für die rektale Applikation weniger ausgeprägt sind als für die orale Anwendung, da der Gastrointestinaltrakt umgangen wird. Bei intramuskulärer Anwendung dürfte sich der Einfluss einer CYP3A4-Modulation dagegen nicht wesentlich von den Veränderungen nach intravenöser Anwendung unterscheiden.

Es wird daher empfohlen, die klinische Wirkung und die Vitalfunktionen während der Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überprüfen und damit zu rechnen, dass die klinische Wirkung von Midazolam nach gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Inhibitors stärker und länger ausfallen kann, auch wenn es sich um eine einmalige Anwendung handelt. Insbesondere kann es (z. B. in der Intensivtherapie) bei Anwendung hoher Dosen oder Langzeitinfusionen von Midazolam bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten, zu lang anhaltenden hypnotischen Wirkungen, verzögerter Erholung nach einer Anästhesie und Atemdepression kommen, sodass die Dosis angepasst werden muss. Die Wirkung von Midazolam kann schwächer sein und bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A-Induktor kürzer anhalten, und möglicherweise ist eine höhere Dosis erforderlich.

Bezüglich der CYP3A4-Induktion ist zu beachten, dass die Induktion erst nach einigen Tagen ihr Maximum erreicht und auch erst nach mehreren Tagen wieder abklingt. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor sind die Wechselwirkungen mit Midazolam nach Kurzzeitanwendung weniger deutlich. Für starke Enzyminduktoren kann eine relevante Induktion jedoch auch nach einer Kurzzeitanwendung nicht ausgeschlossen werden. Einflüsse von Midazolam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel sind nicht bekannt.

CYP3A4-Inhibitoren:

Azol-Antimykotika

- Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Midazolam i.v. 5-fach, die terminale Halbwertszeit verlängerte sich etwa 3-fach. Wenn Midazolam parenteral zusammen mit dem stark wirksamen CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol angewendet wird, soll dies auf einer Intensivstation oder unter vergleichbaren Bedingungen geschehen, sodass eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete Therapie im Falle einer Atemdepression und/oder prolongierten Sedierung sichergestellt ist. Eine gestaffelte Dosierung oder Dosisanpassung ist zu erwägen, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam i.v. verabreicht wird. Die gleiche Empfehlung gilt auch für andere Azol-Antimykotika (siehe unten), da auch bei diesen eine – wenn auch weniger ausgeprägte – Verstärkung der sedierenden Wirkung von Midazolam i.v. beschrieben wird.
- Voriconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Midazolam i.v. 3-4-fach und die Eliminationshalbwertszeit ebenfalls etwa 3-fach.
- Sowohl Fluconazol als auch Itraconazol erhöhten die Plasmaspiegel von Midazolam i.v. 2- bis 3-fach; die terminale Halbwertszeit nahm dabei unter Itraconazol 2,4-fach und unter Fluconazol 1,5-fach zu.
- Posaconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Midazolam i.v. etwa 2-fach.

Es ist dabei zu bedenken, dass die Midazolam-Exposition nach oraler Gabe deutlich höher sein wird als oben angegeben; dies gilt insbesondere für die Anwendung zusammen mit Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol.

Midazolam-Ampullen sind nicht zur oralen Anwendung indiziert.

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin erhöhte die Plasmaspiegel von Midazolam i.v. etwa 1,6- bis 2-fach und die terminale Halbwertszeit 1,5- bis 1,8-fach.
- Clarithromycin erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel bis 2,5-fach und die terminale Halbwertszeit 1,5- bis 2-fach.

Weitere Daten von oral angewendetem Midazolam

- Telithromycin erhöhte die Plasmaspiegel von oral angewendetem Midazolam um das 6-Fache.
- Roxithromycin: Zwar sind keine Daten zum Einfluss von Roxithromycin auf Midazolam i.v. verfügbar; der geringe Einfluss von Roxithromycin auf die terminale Halbwertszeit von Midazolam nach oraler Gabe in Tablettenform (Zunahme um etwa 30 %) zeigt jedoch, dass die Auswirkungen auf Midazolam nach i.v. Gabe vermutlich gering sind.

Intravenöse Anästhetika

- Die Verteilung von intravenösem Midazolam wurde auch durch intravenöses Propofol verändert (AUC und Halbwertszeit stiegen um das 1,6-Fache).

HIV-Protease-Inhibitoren

- Saquinavir und andere HIV (menschlicher Immunschwächevirus)-Protease-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von Protease-Inhibitoren kann der Midazolam-Spiegel deutlich ansteigen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir-geboostetem Lopinavir nahmen die Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe 5,4-fach zu und die terminale Halbwertszeit war in vergleichbarem Ausmaß verlängert. Wenn Midazolam parenteral zusammen mit HIV-Protease-Inhibitoren angewendet wird, haben die Behandlungsbedingungen den oben im Abschnitt „Azol-Antimykotika“/„Ketoconazol“ beschriebenen zu entsprechen.
- HCV-Protease-Hemmer: Boceprevir und Telaprevir reduzieren die Midazolam-Clearance. Dieser Effekt führte zu einem Anstieg der AUC von Midazolam um das 3,4-Fache nach i.v. Gabe und verlängerte seine Eliminationshalbwertszeit um das 4-Fache.

Weitere Daten von oral angewendetem Midazolam

- Auf Grundlage der Daten zu anderen CYP3A4-Inhibitoren ist zu erwarten, dass die Midazolam-Plasmaspiegel nach oraler Einnahme von Midazolam deutlich ansteigen. Protease-Inhibitoren dürfen daher nicht zusammen mit Midazolam p. o. angewendet werden.

Kalziumkanalblocker

- Diltiazem: Nach einer Einzeldosis Diltiazem Patienten, die sich einer Bypass-Transplantation der Koronararterien unterziehen nahm der Plasmaspiegel von Midazolam i.v. um etwa 25 % zu und die terminale Halbwertszeit verlängerte sich um 43 %. Dies war geringer als der Anstieg um das 4-Fache, der nach oral angewendetem Midazolam beobachtet wurde.

Weitere Daten von oral angewendetem Midazolam

- Verapamil erhöhten die Plasmaspiegel von oral angewendetem Midazolam 3-fach. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam verlängerte sich um 41 %.

Verschiedene Arzneimittel/Phytopharmaka

- Unter Atorvastatin lagen die Plasmaspiegel von Midazolam i.v. 1,4-fach höher als in der Kontrollgruppe.
- Intravenöses Fentanyl ist ein schwacher Inhibitor der Midazolam-Ausscheidung: AUC und Halbwertszeit von Midazolam i.v. waren unter Fentanyl um das 1,5-Fache erhöht.

Weitere Daten von oral angewendetem Midazolam

- Nefazodon erhöhte die Plasmaspiegel von oral angewendetem Midazolam 4,6-fach und die terminale Halbwertszeit verlängerte sich 1,6-fach.
- Es wurde gezeigt, dass Tyrosinkinase-Inhibitoren *in vitro* (Imatinib, Lapatinib) oder *in vivo* (Idelalisib) wirksame Inhibitoren von CYP3A sind. Nach gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib war die orale Midazolam-Exposition im Durchschnitt 5,4-fach erhöht.
- NK1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant, Netupitant, Casoprepitant) erhöhten dosisabhängig die Plasmakonzentrationen von oralem Midazolam auf das 2,5- bis 3,5-fache und die terminale Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-fache.
- Bei einer Reihe von Arzneimitteln oder pflanzlichen Arzneimitteln wurde eine schwache Wechselwirkung mit der Elimination von Midazolam bei gleichzeitigen Änderungen der Exposition (<2-fache Änderung der AUC) (Everolimus, Cyclosporin, Simeprevir, Propiverin) beobachtet. Es wird erwartet, dass diese schwachen Wechselwirkungen nach intravenöser Verabreichung weiter abgeschwächt werden.

CYP3A4-Induktoren:

- Nach 7-tägiger Anwendung von Rifampicin in einer Dosis von 600 mg/Tag nahmen die Plasmaspiegel von Midazolam i.v. um etwa 60 % ab. Die terminale Halbwertszeit verkürzte sich um etwa 50-60 %.
- Ticagrelor ist ein schwacher CYP3A-Induktor, hat aber nur einen geringen Einfluss auf die Exposition von Midazolam i.v. (-12 %) und 4-Hydroxymidazolam (-23 %).

Weitere Daten von oral angewendetem Midazolam

- Rifampicin senkte bei gesunden Probanden die Plasmaspiegel von oral angewendetem Midazolam um 96 % und die psychomotorischen Wirkungen gingen fast vollständig verloren.
- Carbamazepin/Phenytoin: Die wiederholte Gabe von Carbamazepin oder Phenytoin führte zu einer Abnahme des Plasmaspiegels von oral angewendetem Midazolam um bis zu 90 % und zu einer Verkürzung der terminalen Halbwertszeit um 60 %.
- Die sehr starke CYP3A4-Induktion, die nach Anwendung von Mitotan oder Enzalutamid beobachtet wurde, führte zu einem beträchtlichen und lang andauernden Abfall der MidazolamSpiegel bei Krebspatienten. Die AUC von oral angewendetem Midazolam wurde auf 5 % bzw. 14 % der Normalwerte reduziert.
- Clobazam und Efavirenz sind schwache Induktoren des Midazolam-Stoffwechsels und senken die AUC der Ausgangsverbindung um etwa 30 %. Das führt zu einer 4- bis 5-fachen Erhöhung des Verhältnisses vom aktiven Metaboliten (1'-Hydroxymidazolam) zur Ausgangsverbindung, aber die klinische Signifikanz hierfür ist unbekannt.
- Vemurafenib moduliert CYP-Isozyme und hemmt CYP3A4 leicht: Wiederholte Dosisgaben führten zu einem mittleren Rückgang der Exposition von Midazolam p. o. um 32 % (bis zu 80 % in Einzelfällen).

Phytopharmaka und Nahrungsmittel

- Johanniskraut senkte die Midazolam-Plasmaspiegel um etwa 20-40 % und die terminale Halbwertszeit um etwa 15-17 %. Die CYP3A4-induzierende Wirkung kann für individuelle Johanniskrautextrakte unterschiedlich sein.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Sowohl Quercetin (auch Bestandteil von Ginkgo biloba) als auch Panax ginseng haben schwache enzyminduzierende Wirkungen und senkten die Exposition von Midazolam p. o. um 20 % bis 30 %.

Akute Proteinverdrängung

- Valproinsäure: Eine erhöhte Konzentration von freiem Midazolam wegen Verdrängung durch Valproinsäure aus Proteinbindungsstellen im Plasma kann nicht ausgeschlossen werden, wobei die klinische Relevanz einer solchen Wechselwirkung unbekannt ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika oder zentral dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) ist eine verstärkte Sedierung und kardio-respiratorischer Depression zu erwarten.

Dies betrifft beispielsweise Opiatderivate (seien es Analgetika, Antitussiva oder Substanzen zur Substitutionstherapie), Antipsychotika, andere Benzodiazepine bei Anwendung als Anxiolytika oder Hypnotika, barbiturates, Propofol, Ketamin, Etomidate, sedierende Antidepressiva, H1-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Midazolam Kalceks mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven Wirkung auf das ZNS. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung soll begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Unter Midazolam-Therapie ist Alkoholkonsum unbedingt zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam verringert die minimale wirksame alveoläre Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Midazolam während der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Daten vor.

Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung, aber Fetotoxizität wurde bei Anwendung anderer Benzodiazepine beobachtet. Zur Anwendung des Arzneimittels während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester liegen keine Daten vor.

Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Benzodiazepinen während des ersten Schwangerschaftstrimesters.

Es wurde berichtet, dass die Anwendung hoher Midazolam-Dosen im letzten Schwangerschaftstrimester, während der Geburt oder zur Narkoseeinleitung bei einem Kaiserschnitt zu unerwünschten Wirkungen bei Mutter und Fetus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz sowie Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) führt.

Außerdem können Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben und daher einem gewissen Risiko Entzugserscheinungen nach der Geburt zu entwickeln, ausgesetzt sein.

Folglich soll Midazolam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer dies ist eindeutig erforderlich. Es ist vorzuziehen, die Anwendung bei einem Kaiserschnitt zu vermeiden.

Bei einer Midazolam-Gabe für chirurgische Eingriffe am Ende der Schwangerschaft ist das Risiko für das Neugeborene zu berücksichtigen.

Stillzeit

Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach einer Midazolamgabe sollen stillende Frauen angewiesen werden das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Midazolam hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sedierung, Amnesie, eingeschränkte Aufmerksamkeit und Muskelfunktionsstörungen können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Vor der Anwendung von Midazolam muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass er kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat. Der Arzt entscheidet darüber, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, den Patienten nur in Begleitung nach Hause zu entlassen.

Wenn die Schlafdauer nicht ausreicht oder Alkohol konsumiert wird, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitskategorien gemäß der MedDRA-Konvention sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$),

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$),

gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$),

selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$),

sehr selten ($< 1/10\,000$),

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Injektion von Midazolam beschrieben:

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktion, Angioödem, anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Verwirrtheitszustände, Desorientierung, Gefühls und Stimmungsstörungen, Veränderungen der Libido Paradoxe Reaktionen* einschließlich Rastlosigkeit, Agitation, Reizbarkeit, Nervosität, Feindseligkeit, Wut, Aggressivität, Angst, Alpträume, abnormale Träume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere nachteilige Verhaltenseffekte, paroxysmale Erregung Körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssyndrom Missbrauch
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Unbeeinflussbare Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Bewegungen und Muskeltremor)*, Hyperaktivität* Sedierung (prolongiert und über den Eingriff hinausgehend), verminderte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen,

	Schwindelgefühl, Ataxie, anterograde Amnesie**, deren Dauer direkt mit der verabreichten Dosis korreliert Bei Früh- und Neugeborenen wurden Krampfanfälle beschrieben Entzugskrämpfe
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie, Kounis-Syndrom***
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Exanthem, Urtikaria, Pruritus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Müdigkeit, Erythem/Schmerzen an der Injektionsstelle
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Stürze, Frakturen****
<i>Soziale Umstände</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Tätlichkeiten*

- * Solche paradoxen Reaktionen wurden vor allem bei Kindern und älteren Personen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
- ** Die anterograde Amnesie kann bis zum Ende des Eingriffs fortauern, in Einzelfällen wurde eine prolongierte Amnesie beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
- *** Insbesondere nach parenteraler Anwendung.
- **** Es gab Berichte über Stürze und Brüche bei Benzodiazepin-Anwendern. Das Risiko für Stürze und Frakturen ist erhöht bei älteren Menschen sowie bei Patienten, die gleichzeitig Sedativa (einschließlich alkoholischer Getränke) einnehmen.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe Abschnitt 4.2).

Abhängigkeit: Auch bei Anwendung in therapeutischer Dosierung kann sich eine körperliche Abhängigkeit von Midazolam entwickeln. Nach längerer intravenöser Anwendung kann die Beendigung, insbesondere ein abruptes Absetzen des Arzneimittels, von Entzugsscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von Arzneimittelmisbrauch gemeldet.

Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden beobachtet. Lebensbedrohliche Komplikationen treten gehäuft bei Erwachsenen über 60 Jahren sowie bei Personen mit vorbestehender Ateminsuffizienz oder kardialen Funktionsstörungen auf, insbesondere wenn das Arzneimittel zu schnell oder hoch dosiert injiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Wie andere Benzodiazepine verursacht Midazolam häufig Schläfrigkeit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Sofern nur Midazolam zugeführt wurde, ist eine Überdosis selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Herz- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zum Koma führen. Das Koma dauert gegebenenfalls einige Stunden, kann aber insbesondere bei älteren Patienten auch protrahiert und zyklisch verlaufen. Die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine ist bei Patienten mit respiratorischen Erkrankungen besonders ausgeprägt. Durch Benzodiazepine werden die Wirkungen anderer zentral dämpfenden Substanzen einschließlich Alkohol verstärkt.

Behandlung

Die Vitalfunktionen sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen sind entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten einzuleiten. Insbesondere können symptomatische Maßnahmen aufgrund kardiorespiratorischer oder zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Nach oraler Aufnahme ist die weitere Resorption mit geeigneten Maßnahmen zu unterbinden, z. B. innerhalb von 1-2 Stunden nach der Aufnahme durch Aktivkohle. Bei Gabe von Aktivkohle ist für benommene Patienten ein Schutz der Atemwege obligatorisch. Bei Mischintoxikationen kann eine Magenspülung erwogen werden; sie ist jedoch keine Routinemaßnahme.

Bei schwerwiegender ZNS-Depression ist die Gabe des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil zu erwägen. Dieser darf jedoch nur angewendet werden, wenn eine engmaschige Überwachung gegeben ist. Flumazenil hat eine kurze Halbwertszeit (etwa 1 Stunde); daher müssen die Patienten nach der Anwendung weiter überwacht werden, wenn die Wirkung abgeklungen ist. Zusammen mit Arzneimitteln, die die Anfallsbereitschaft erhöhen (z. B. trizyklische Antidepressiva) darf Flumazenil nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Weitere Informationen zur sachgerechten Anwendung von Flumazenil sind der Fachinformation des Arzneimittels zu entnehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate, ATC-Code: N05CD08

Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Reihe. Die freie Base ist lipophil und von geringer Wasserlöslichkeit.

Über das basische Stickstoffatom an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Rings kann Midazolam mit Säuren wasserlösliche Salze bilden, die eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung ergeben.

Wirkmechanismus

Die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen beruhen auf Förderung der durch GABA vermittelten synaptischen Hemmung. Bei Anwesenheit von Benzodiazepinen wird die Affinität des GABARzeptors für Neurotransmitter durch positive allosterische Modulation vergrößert. Dies führt zu einer verstärkten Wirkung des freigesetzten GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chloridionenfluss.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakologische Wirkung da Midazolam die durch einen schnellen Eintritt und eine kurze Dauer gekennzeichnet sind innerhalb eines kurzen Zeitraums rasch verstoffwechselt wird. Midazolam hat

eine ausgeprägte sedierende und schlafinduzierende Wirkung sowie darüber hinaus auch angstlösende, krampflösende und muskelrelaxierende Wirkungen.

Midazolam beeinträchtigt die psychomotorische Funktion nach einmaliger und / oder mehrfacher Gabe, verursacht jedoch nur minimale hämodynamische Veränderungen.

Nach intramuskulärer oder intravenöser Injektion tritt eine anterograde Amnesie von kurzer Dauer auf (der Patient erinnert sich nicht an Dinge, die während der maximalen Aktivität der Substanz geschehen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption nach intramuskulärer Anwendung

Midazolam wird aus dem Muskelgewebe rasch und vollständig resorbiert. Der Plasmaspitzen Spiegel wird innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt nach intramuskulärer Injektion bei über 90 %.

Resorption nach rektaler Anwendung

Midazolam wird nach rektaler Applikation rasch resorbiert. Der Plasmaspitzen Spiegel wird innerhalb von etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt etwa 50 %.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung von Midazolam sind auf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve eine oder zwei Verteilungsphasen abgrenzbar. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,7-1,2 l/kg.

Midazolam wird im Plasma zu 96-98 % an Plasmaproteine (insbesondere Albumin) gebunden. Ein Übertritt in den Liquor erfolgt langsam und in geringen Mengen. Es wurde gezeigt, dass Midazolam beim Menschen nur langsam die Plazentaschranke passiert und in den Fetalkreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch ist Midazolam in geringen Mengen nachweisbar. Midazolam ist kein Substrat für Wirkstofftransporter.

Biotransformation

Midazolam wird fast vollständig durch Biotransformation eliminiert. Der in der Leber abgebaute Anteil wird auf 30-60 % der Dosis geschätzt. Midazolam wird über das Cytochrom-P450-CYP3A4- und -CYP3A5 Isoenzymen hydroxyliert. Der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist 1'-Hydroxymidazolam, er liegt im Plasma in einer Konzentration von etwa 12 % der Ausgangssubstanz vor. 1'-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch wirksam, trägt jedoch nur in geringem Maß (etwa 10 %) zu den Wirkungen von Midazolam i.v. bei.

Ausscheidung

Bei gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 1,5-2,5 Stunden. Die Plasmaclearance liegt bei 300-500 ml/min. Midazolam wird vorwiegend (60-80 % der injizierten Dosis) renal ausgeschieden und im Harn als Glucuronid-konjugiertes 1'-Hydroxymidazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der Dosis findet sich als unveränderte Substanz im Harn wieder. Die Eliminationshalbwertszeit von 1'-Hydroxymidazolam liegt unter 1 Stunde. Die Eliminationskinetik von Midazolam ist nach intravenöser Infusion und Bolusinjektion vergleichbar. Die wiederholte Gabe von Midazolam induziert keine wirkstoffmetabolisierenden Enzyme.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten über 60 Jahren bis auf das Vierfache verlängert sein.

Kinder und Jugendliche

Nach rektaler Anwendung ist die Resorptionsrate bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen, die Bioverfügbarkeit ist jedoch geringer (5-18 %). Nach intravenöser und rektaler Anwendung ist die Eliminationshalbwertszeit bei Kindern im Alter von 3 bis 10 Jahren – entsprechend der höheren metabolischen Clearance in dieser Altersgruppe – um 1 bis 1,5 Stunden kürzer als bei Erwachsenen.

Neugeborene

Vermutlich aufgrund der Leberunreife beträgt die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen durchschnittlich 6-12 Stunden und die Clearance ist geringer. Bei Neugeborenen mit asphyxiebedingter Leber- und Niereninsuffizienz besteht aufgrund der wesentlich verringerten und schwankenden Clearance ein Risiko für unerwartet hohe Midazolamkonzentrationen im Serum (siehe Abschnitt 4.4).

Adipositas

Bei übergewichtigen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit länger als bei nicht übergewichtigen Personen (5,9 vs. 2,3 Stunden). Dies ist auf eine etwa 50 % ige Zunahme des körpergewichtskorrigierten Verteilungsvolumens zurückzuführen. Die Clearance unterscheidet sich bei Übergewichtigen und Normalgewichtigen nicht signifikant.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die Clearance geringer sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von freiem Midazolam ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz unverändert. Der pharmakokinetisch leicht aktive Hauptmetabolit von Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam-Glucuronid, wird über die Nieren ausgeschieden und kumuliert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Diese Akkumulation führt zu einer verlängerten Sedierung. Midazolam soll deswegen mit Bedacht dosiert und bis zum gewünschten Sedierungsgrad auftitriert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwer kranke Patienten

Bei Schwerkranken kann die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis auf das Sechsfache verlängert sein.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit kardialer Stauungsinsuffizienz länger als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Über die in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführten Informationen hinaus gibt es keine für den verordnenden Arzt relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure konzentriert
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Midazolam Kalceks darf nicht mit Dextran 6 % in Glucose verdünnt werden.
Midazolam Kalceks darf nicht mit alkalischen Injektions-/Infusionslösungen gemischt werden.
Durch Hydrogencarbonat-haltige Lösungen wird Midazolam ausgefällt.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**: 4 Jahre.
Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: 5 Jahre.

Nach dem Öffnen der Ampulle

Nach Anbruch Arzneimittel sofort verwenden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde mit den folgenden Infusionslösungen für 24 Stunden bei 25 °C und für 3 Tage bei 2-8 °C nachgewiesen:

Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, Glucose-Lösung 5 % und 10 %, Ringer-Lösung und

Hartmann-Lösung.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose OPC-Ampullen aus Typ-I-Glas mit je 1 ml, 3 ml oder 10 ml (für 5 mg/ml) und 5 ml (für 1 mg/ml) Injektions-/Infusionslösung.

Packungsgrößen: 5 oder 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibilität mit den folgenden Infusionslösungen:

- Natriumchlorid-Lösung 0,9 %
- Glucose-Lösung 5 %
- Glucose-Lösung 10 %
- Ringer-Lösung
- Hartmann-Lösung

Für die intravenöse Infusion kann Midazolam Kalceks mit einer der genannten Lösungen im Verhältnis 15 mg Midazolam auf 100 bis 1 000 ml Infusionslösung verdünnt werden.

Midazolam Kalceks ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Lösung ist vor der Anwendung einer Sichtprüfung zu unterziehen. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Lettland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Midazolam Kalceks 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 140792
Midazolam Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 140080

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Midazolam Kalceks 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Datum der Erteilung der Zulassung: 16.8.2021

Midazolam Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Datum der Erteilung der Zulassung: 7.5.2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.6.2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung