

1. Bezeichnung des Arzneimittels

MIDAZOLAM ROTEXMEDICA 1 MG/ML
Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 1 mg Midazolam

Eine 5 ml-Ampulle enthält 5 mg Midazolam.

Dieses Arzneimittel enthält 4 mg Natrium pro ml Injektionslösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

MIDAZOLAM ROTEXMEDICA 1 MG/ML

ist ein Schlaf induzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

Bei Erwachsenen

- Analgosedierung vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika.
- Narkose
 - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
 - Narkoseeinleitung
 - Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose
- Sedierung auf der Intensivstation

Bei Kindern

- Analgosedierung vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika.
- Narkose
 - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
- Sedierung auf der Intensivstation

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Standarddosierung

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationsphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad ent-

sprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Die Dosis bei Patienten über 60 Jahre, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung und bei Kindern sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für den einzelnen Patienten festgelegt werden. In der unten stehenden Tabelle sind Standarddosierungen aufgeführt. Weitere Einzelheiten sind dem Text im Anschluss an die Tabelle zu entnehmen.

Dosierung für Analgosedierung

Für die Analgosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam intravenös angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und eingeschlichen werden, von einer raschen Applikation oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzusehen. Je nach Körperzustand des Patienten und dem genauen Verabreichungsmodus (z.B. Injektionsgeschwindigkeit, verabreichte Menge) kann der Eintritt der Sedierung individuell unterschiedlich erfolgen. Wenn erforderlich, können weitere Dosen individuell nach Bedarf gegeben werden. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 2 Minuten nach

| Indikation | Erwachsene < 60 Jahre | Erwachsene ≥ 60J./ Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung | Kinder |
|--|---|---|---|
| Analgosedierung | <i>i. v.</i> Anfangsdosis: 2–2,5 mg Titrationsdosis: 1 mg Gesamtdosis: 3,5–7,5 mg | <i>i. v.</i> Anfangsdosis: 0,5–1 mg Titrationsdosis: 0,5–1 mg Gesamtdosis: < 3,5 mg | <i>i. v. bei Patienten von 6 Monaten–5 Jahren</i> Anfangsdosis: 0,05–0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg <i>i. v. bei Patienten von 6–12 Jahren</i> Anfangsdosis: 0,025–0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg rektal bei Patienten älter als 6 Monate 0,3–0,5 mg/kg i. m. bei Patienten von 1–15 Jahren: 0,05–0,15 mg/kg |
| Prämedikation zur Narkose | <i>i. v.</i> 1–2 mg wiederholt <i>i. m.</i> 0,07–0,1 mg/kg | <i>i. v.</i> Anfangsdosis: 0,5 mg, ggf. einschleichende Dosierung <i>i. m.</i> 0,025–0,05 mg/kg | rektal bei Patienten älter als 6 Monate 0,3–0,5 mg/kg i. m bei Patienten von 1–15 Jahren 0,08–0,2 mg/kg |
| Narkoseeinleitung | <i>i. v.</i> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 mg ohne Prämedikation) | <i>i. v.</i> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 mg ohne Prämedikation) | |
| Sedative Komponente einer Kombinationsnarkose | <i>i. v.</i> intermittierende Dosierung mit 0,03–0,1 mg/kg oder Dauer- infusion mit 0,03–0,1 mg/kg/h | <i>i. v.</i> Dosierung niedriger als bei Er- wachsenen < 60 Jahre empfohlen | |
| Sedierung auf der Intensiv- station | <i>i. v.</i> Bolusdosis: 0,03–0,3 mg/kg in Schritten von 1–2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03–0,2 mg/kg/h | | <i>i. v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter < 32 Wochen</i> 0,03 mg/kg/h <i>i. v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter > 32 Wochen und Kindern bis 6 Monate</i> 0,06 mg/kg/h <i>i. v. bei Patienten älter als 6 Monate</i> Bolusdosis: 0,05–0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06–0,12 mg/kg/h |

MIDAZOLAM ROTEXMEDICA 1 MG/ML Injektionslösung



der Injektion. Die maximale Wirkung wird nach etwa 5–10 Minuten erreicht.

Erwachsene

Die intravenöse Injektion von Midazolam sollte langsam mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 mg/30 Sekunden vorgenommen werden. Bei Erwachsenen unter 60 Jahren wird die Anfangsdosis von 2–2,5 mg 5–10 Minuten vor Beginn des Eingriffs injiziert. Je nach Bedarf können weitere 1-mg-Dosen angewendet werden. Die Gesamtdosen betragen in der Regel im Mittel zwischen 3,5–7,5 mg. Eine höhere Gesamtdosis als 5 mg ist normalerweise nicht erforderlich. Bei Erwachsenen über 60 Jahren sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung muss die Anfangsdosis auf 0,5–1,0 mg reduziert werden und 5–10 Minuten vor Beginn des Eingriffs erfolgen. Je nach Bedarf können weitere 0,5– bis 1 mg-Dosen angewendet werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirksamkeit möglicherweise nicht so schnell erreicht wird, sollte weiteres Midazolam nur sehr langsam und sorgfältig appliziert werden. Eine höhere Gesamtdosis als 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Kinder

Intravenöse Anwendung: Midazolam sollte langsam bis zum Eintreten der gewünschten klinischen Wirkung gesteigert werden. Die Anfangsdosis Midazolam muss über einen Zeitraum von 2–3 Minuten verabreicht werden. Eine Wartezeit von weiteren 2–5 Minuten ist erforderlich, um die sedierende Wirkung vor Einleitung eines Eingriffs oder einer weiteren Dosissgabe ausreichend einschätzen zu können. Ist eine weitere Sedierung erforderlich, so ist in kleinen Dosisschritten bis zur Erreichung des gewünschten Sedierungsgrads fortzufahren. Säuglinge und Kleinkinder unter 5 Jahren benötigen möglicherweise wesentlich höhere Dosen (mg/kg) als ältere Kinder und Jugendliche.

- Kinder unter 6 Monaten: Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb wird die Anwendung einer Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.
- Kinder von 6 Monaten bis zu 5 Jahren: Anfangsdosis 0,05–0,1 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,6 mg/kg kann bis zur Erreichung des gewünschten Endpunktes erforderlich werden, die Gesamtdosis sollte aber 6 mg insgesamt nicht überschreiten. Mit höheren Dosierungen können eine verlängerte Sedierung und das Risiko einer Hypoventilation verbunden sein.
- Kinder 6–12 Jahre: Anfangsdosis 0,025–0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,4 mg/kg bis maximal 10 mg kann erforderlich werden. Mit höheren Dosierungen können eine verlängerte Sedierung und das Risiko einer Hypoventilation verbunden sein.
- Kinder 12–16 Jahre: Dosierung wie Erwachsene

Rektale Anwendung: Die Gesamtdosis Midazolam liegt in der Regel zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg. Die rektale Anwendung der

Lösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden. Die gesamte Dosis wird auf einmal appliziert, mehrfache rektale Gaben sind zu vermeiden. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Intramuskuläre Anwendung: Die verwendeten Dosen liegen zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. In der Regel reicht eine Gesamtdosis bis zu 10,0 mg aus. Diese Anwendungsart ist nur in Ausnahmefällen zu wählen. Der rektalen Anwendung ist der Vorzug zu geben, da die intramuskuläre Verabreichung schmerzhaft für die Patienten ist.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg darf die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Dosierung bei Narkose

Prämedikation

Eine Prämedikation mit Midazolam kurz vor einem Eingriff führt zu einer Sedierung (Auflösen von Schläfrigkeit oder Benommenheit und Angstlösung) sowie einer präoperativen Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens. Die gleichzeitige Gabe von Midazolam und Anticholinergika ist möglich. In diesem Fall ist Midazolam intravenös oder intramuskulär (tief in eine große Muskelmasse, 20–60 Minuten vor Einleitung der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (siehe unten) zu verabreichen. Die Patienten müssen nach der Prämedikation engmaschig und kontinuierlich beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich sein kann und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Erwachsene

Zur präoperativen Sedierung und zur Abschwächung des Erinnerungsvermögens an präoperative Ereignisse wird für körperlich stabile Erwachsene (ASA I/II) bis zu einem Alter von 60 Jahren eine Dosis von 1–2 mg i.v. nach Bedarf wiederholt oder 0,07–0,1 mg/kg i.m. empfohlen. Bei Erwachsenen über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung ist die Dosis zu reduzieren und individuell anzupassen. Die empfohlene intravenöse Anfangsdosis beträgt 0,5 mg und ist nach Bedarf langsam zu steigern. Empfohlen wird eine intramuskuläre Dosis von 0,025–0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Opioiden muss die Midazolamdosis reduziert werden. In der Regel beträgt die Dosis 2–3 mg.

Pädiatrische Patienten

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten

Die Anwendung bei Kindern bis zu 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Kinder über 6 Monate

Rektale Anwendung: Die gesamte Midazolamdosis, die im Normalfall 0,3–0,5 mg/kg beträgt, ist 15–30 Minuten vor Einleitung der Narkose zu verabreichen. Die rektale

Applikation der Lösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden.

Intramuskuläre Anwendung: Da die intramuskuläre Anwendung schmerzhaft für die Patienten ist, sollte sie nur in Ausnahmefällen gewählt werden. Vorzuziehen ist eine rektale Anwendung. Ein Dosissbereich von 0,08–0,2 mg/kg intramuskulär appliziertem Midazolam hat sich jedoch als sicher und wirksam erwiesen. Bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren sind im Verhältnis zum Körpergewicht proportionale höhere Dosen erforderlich als bei Erwachsenen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sollte die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Narkoseeinleitung

Erwachsene

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor anderen Narkosemitteln angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu steigern. Soll die Narkose mit Midazolam vor oder zusammen mit der Gabe von anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika eingeleitet werden, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Mittel deutlich zu reduzieren, in bestimmten Fällen bis auf 25 % der üblichen Anfangsdosis der einzelnen Mittel.

Der gewünschte Narkosegrad wird durch eine schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Die intravenöse Einleitungsdosis Midazolam sollte allmählich und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosisschritt von maximal 5 mg über 20–30 Sekunden, mit einem Zeitintervall von 2 Minuten zwischen den einzelnen Dosisschritten, injiziert wird.

- Bei Erwachsenen unter 60 Jahren mit Prämedikation reicht in der Regel eine intravenöse Dosis von 0,15–0,2 mg/kg aus.
- Bei Patienten unter 60 Jahren ohne Prämedikation kann die Dosis höher sein (0,3–0,35 mg/kg i.v.). Falls zum Abschließen der Narkoseeinleitung notwendig, können die einzelnen Dosisschritte etwa 25 % der Anfangsdosis des Patienten betragen. Alternativ kann die Narkoseeinleitung mit Inhalationsanästhetika abgeschlossen werden. Bei Nichtansprechen kann die Dosis zur Einleitung der Narkose bis zu 0,6 mg/kg betragen, nach solch hohen Dosen kann sich die Aufwachphase jedoch verlängern.
- Bei Erwachsene über 60 Jahre mit Prämedikation sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung muss die Dosis deutlich herabgesetzt werden, z.B. bis auf 0,05–0,15 mg/kg, bei i.v. Applikation über 20–30 Sekunden, wobei bis zum Wirkungseintritt 2 Minuten vergehen können.
- Bei Patienten über 60 Jahre ohne Prämedikation ist in der Regel eine größere

Menge Midazolam zur Einleitung erforderlich; empfohlen wird eine Anfangsdosis von 0,15–0,30 mg/kg. Bei Patienten ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder anderen Schwachzuständen ist die zur Einleitung benötigte Midazolamdosis üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15–0,25 mg/kg reicht hier in der Regel aus.

Sedative Komponente einer Kombinationsnarkose

Erwachsene

Soll Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsnarkose sein, so erfolgt die Applikation entweder durch weitere intermittierende kleine intravenöse Gaben (Dosisbereich 0,03–0,1 mg/kg) oder als intravenöse Midazolam-Dauerinfusion (Dosisbereich 0,03–0,1 mg/kg/h), in der Regel zusammen mit Analgetika. Dosishöhe und -intervalle richten sich nach dem Ansprechen des einzelnen Patienten.

Bei älteren Patienten über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung sind niedrigere Erhaltungsdosen erforderlich.

Sedierung auf der Intensivstation

Der gewünschte Sedierungsgrad wird durch schrittweise Dosiserhöhung von Midazolam mit nachfolgender Dauerinfusion oder intermittierender Bolusgabe erreicht und richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen sowie dem körperlichen Zustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten (siehe unter Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Intravenöse Bolusgabe: 0,03–0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1–2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20–30 Sekunden injiziert, zwischen den einzelnen Dosisschritten sollten 2 Minuten liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Bolusdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen. Wird Midazolam zusammen mit stark wirksamen Analgetika appliziert, sollten diese zuerst verabreicht werden, damit die sedierende Wirkung von Midazolam sicher zu der durch diese Analgetika ausgelösten Sedierung addiert werden kann.

Intravenöse Erhaltungsdosis: Die Dosis kann in einem Bereich von 0,03–0,2 mg/kg/h liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Erhaltungsdosis zu reduzieren. Der Sedierungsgrad ist regelmäßig zu beurteilen. Bei langfristiger Sedierung kann sich eine Gewöhnung einstellen und die Dosis muss dann u. U. erhöht werden.

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten

Midazolam sollte als Dauerinfusion gegeben werden. Die Anfangsdosis sollte bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/Min.) bzw. bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter über 32 Wochen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/Min.) betragen.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten werden intravenöse Bolusgaben nicht empfohlen; um die therapeutischen Plasmaspiegel zu erreichen, sollte vorzugsweise die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden erhöht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit ist – vor allem nach den ersten 24 Stunden – wiederholt und sorgfältig engmaschig zu beurteilen, damit die niedrigste wirksame Dosis verabreicht wird und die Möglichkeit einer Anreicherung des Arzneimittels verringert wird.

Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen sorgfältig überwacht werden.

Kinder über 6 Monate

Bei intubierten und beatmeten Kindern ist eine intravenöse Bolusgabe von 0,05–0,2 mg/kg langsam über mindestens 2–3 Minuten zur Erreichung der gewünschten klinischen Wirkung zu verabreichen. Midazolam darf nicht rasch intravenös gegeben werden. Auf die Bolusgabe folgt eine Dauerinfusion von 0,06–0,12 mg/kg/h (1–2 mg/kg/Min.). Die Infusionsgeschwindigkeit kann falls erforderlich erhöht oder verringert werden (in der Regel um ein Viertel der anfänglichen oder darauf folgenden Infusionsgeschwindigkeit), ebenso ist es möglich, zur Erhöhung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich intravenös anzuwenden.

Bei Einleitung einer Midazolaminfusion bei kreislaufgeschwächten Patienten ist die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten anzuheben und der Patient auf hämodynamische Instabilitäten wie z. B. Hypotonie zu überwachen. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressiven Wirkungen von Midazolam und benötigen eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sollte die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Anwendung bei Risikogruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/Min.) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer einfachen i. v.-Dosis vergleichbar mit derjenigen gesunder Freiwilliger. Nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei der Patientengruppe mit Niereninsuffizienz jedoch beträchtlich höher, höchstwahrscheinlich aufgrund der Akkumulation von α -Hydroxymidazolamglucuronid.

Es gibt keine speziellen Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Min.), die Midazolam zur Narkoseeinleitung erhielten.

Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz verringert die Clearance von Midazolam i. v. mit einem nachfolgenden Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Die klinischen Wirkungen können daher stärker sein und länger anhalten. Die erforderliche

Midazolam-Dosis kann reduziert werden, und die Vitalparameter sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Midazolam, Benzodiazepinen oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Analosedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten verabreicht werden, die auch über eine vollständige Einrichtung zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion verfügen, und von Personen, die besonders in der Erkennung und Behandlung von erwarteten unerwünschten Ereignissen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation geschult wurden. Schwere kardiopulmonale Nebenwirkungen wurden gemeldet, u. a. Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens solcher lebensbedrohlicher Ereignisse ist höher, wenn die Injektion zu rasch erfolgt oder eine hohe Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung als Analosedierung bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegobstruktion und Hypoventilation. Deshalb ist es in diesen Fällen unbedingt erforderlich, dass die Dosiserhöhung in kleinen Schritten bis zum Eintreten der klinischen Wirkung erfolgt und Atemfrequenz sowie Sauerstoffsättigung sorgfältig überwacht werden.

Bei Anwendung von Midazolam zur Prämedikation muss der Patient nach Gabe des Arzneimittels entsprechend beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich ist und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Midazolam bei Risikopatienten geboten:

- Patienten über 60 Jahre
- Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung, z. B.
 - Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
 - Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz
 - Kinder, vor allem Kinder mit Kreislaufschwäche

Die Dosierung bei diesen Risikopatienten muss niedriger sein (siehe Abschnitt 4.2), außerdem müssen sie ständig auf frühe Anzeichen von Änderungen der Vitalfunktionen überwacht werden.

Wie bei allen Substanzen mit zentraldämpfenden und/oder muskelrelaxierenden Eigen-

schaften ist besondere Vorsicht geboten, wenn Midazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden soll.

Gewöhnung

Es liegen Berichte über einen gewissen Wirksamkeitsverlust vor, wenn Midazolam zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen verabreicht wurde.

Abhängigkeit

Wenn Midazolam zur Langzeitsedierung auf einer Intensivstation angewendet wird, so ist an die mögliche Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit von Midazolam zu denken. Das Abhängigkeitsrisiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung, es ist außerdem bei Patienten mit Alkohol- und/oder Drogenabusus in der Anamnese höher (siehe Abschnitt 4.8).

Entzugserscheinungen

Bei längerfristiger Behandlung mit Midazolam auf der Intensivstation kann sich eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Deshalb führt ein plötzliches Absetzen der Behandlung zu Entzugserscheinungen. Folgende Symptome können dann auftreten: Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannung, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Rebound-Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krämpfe. Da die Gefahr von Entzugserscheinungen nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung größer ist, wird ein allmähliches Ausschleichen des Arzneimittels empfohlen.

Amnesie

Midazolam löst eine anterograde Amnesie aus (häufig ist dies sogar sehr erwünscht, z. B. vor und während operativer und diagnostischer Eingriffe), deren Dauer direkt proportional zur verabreichten Dosis ist. Bei ambulanten Patienten, die nach einem Eingriff entlassen werden sollen, kann eine länger anhaltende Amnesie problematisch sein. Nach parenteraler Gabe von Midazolam sollten die Patienten deshalb nur in Begleitung aus dem Krankenhaus oder der ärztlichen Praxis entlassen werden.

Paradoxe Reaktionen

Paradoxe Reaktionen wie z. B. Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Zornausbrüche, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden unter Midazolam berichtet. Diese Reaktionen können unter hohen Dosen und/oder bei rascher Injektion auftreten. Die höchste Inzidenz dieser Reaktionen wurde bei Kindern und älteren Menschen beobachtet.

Veränderte Ausscheidung von Midazolam

Die Ausscheidung von Midazolam kann bei Patienten verändert sein, die CYP3A4-hemmende oder -induzierende Arzneimittel erhalten, und eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Midazolam-Ausscheidung kann ferner bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, niedrigem Herzminutenvolumen und bei Neugeborenen verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Früh- und Neugeborene

Aufgrund eines erhöhten Apnoerisikos ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene ohne Intubation sediert werden. In diesen Fällen ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.

Bei Neugeborenen ist eine rasche Injektionsgeschwindigkeit zu vermeiden.

Die Organfunktionen von Neugeborenen sind reduziert bzw. nicht ausgereift, außerdem sind diese Kinder anfällig für die ausgeprägten und nachhaltigen Atemwegseffekte von Midazolam.

Bei Kindern mit Herzkreislaufschwäche wurden unerwünschte hämodynamische Wirkungen beobachtet; bei dieser Patienten-Gruppe ist deshalb eine rasche intravenöse Gabe zu vermeiden.

Kinder unter 6 Monaten:

In dieser Altersgruppe ist Midazolam nur für die Sedierung auf der Intensivstation angezeigt.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung muss daher in kleinen Schritten erfolgen, und es ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich (siehe auch Abschnitt „Frühgeborene“ weiter oben).

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol oder zentraldämpfenden Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit Alkohol und/oder zentraldämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden. Eine solche gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Midazolam verstärken und möglicherweise zu schwerer Sedierung oder klinisch relevanter Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese:

Midazolam ist wie andere Benzodiazepine bei Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenabusus zu vermeiden.

Entlassungskriterien

Nach der Anwendung von Midazolam sollten die Patienten das Krankenhaus oder die Arztpraxis erst verlassen, wenn dies vom behandelnden Arzt empfohlen wird. Der Patient sollte ausschließlich in Begleitung nach Hause entlassen werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist praktisch natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Midazolam wird über CYP3A4 abgebaut.

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen zu erhöhen bzw. zu senken. Demzufolge muss eine entsprechende Dosisanpassung von Midazolam erfolgen.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam im Vergleich zur intravenösen Anwendung stärker ausgeprägt, vor allem da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorliegt. Der Grund dafür ist, dass beim oralen Applikationsweg sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert werden, während beim parenteralen Applikationsweg nur eine Änderung in der systemischen Clearance zum Tragen kommt. Nach einer intravenösen Einzelgabe von Midazolam wird die Auswirkung der CYP3A4-Hemmung auf die maximale klinische Wirkung gering sein, während die Wirkungsdauer verlängert sein kann. Nach längerer Midazolam-Anwendung werden jedoch sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Wirkung in Anwesenheit einer CYP3A4-Hemmung gesteigert sein.

Es liegen keine Studien zur CYP3A4-Modulierung der Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Es wird erwartet, dass diese Wechselwirkungen für den rektalen Applikationsweg weniger ausgeprägt sind als für den oralen Weg, da der Magen-Darm-Trakt umgangen wird, während die Wirkungen einer CYP3A4-Modulation nach i. m. Gabe sich nicht wesentlich von denen unterscheiden sollten, die unter Midazolam i. v. beobachtet werden.

Es wird daher empfohlen, die klinischen Wirkungen und Vitalparameter während der Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überwachen, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie nach gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Inhibitors ausgeprägter sein und länger anhalten können, auch wenn dieser nur einmal angewendet wird. Zu bedenken ist, dass die Verabreichung von hohen Dosierungen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten, die z. B. auf einer Intensivstation mit starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, zu lang andauernden hypnotischen Wirkungen, verzögerter Genesung und Atemdepression führen kann und daher Dosisanpassungen erforderlich sind.

Im Hinblick auf die Induktion ist zu beachten, dass die Entwicklung der Induktion mehrere Tage benötigt, um die maximale Wirkung zu erreichen, und auch wieder einige Tage, um abzuklingen. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor wird erwartet, dass eine kurzfristige Behandlung zu weniger offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führen wird. Bei starken Induktoren kann jedoch sogar nach kurzzeitiger Behandlung eine deutliche Induktion nicht ausgeschlossen werden.

Midazolam verändert die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel soweit bekannt nicht.

Arzneimittel, die CYP3A hemmen

Antimykotika vom Azol-Typ

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um das Fünffache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg. Wird Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Hemmer

Ketoconazol parenteral appliziert, so sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der sichergestellt ist, dass der Patient engmaschig überwacht und im Falle von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung entsprechend medizinisch behandelt wird. Zeitversetzte Dosierung und Dosisanpassung sind zu erwägen, vor allem wenn mehr als eine Einzelgabe Midazolam intravenös appliziert wird. Dieselbe Empfehlung kann auch für die anderen Azol-Antimykotika ausgesprochen werden (siehe unten), da erhöhte sedierende Wirkungen von Midazolam i. v., wenn auch von geringerer Intensität, gemeldet werden.

- Voriconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das Dreifache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös appliziertem Midazolam um das Zwei- bis Dreifache bei gleichzeitiger Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-fache (Itraconazol) bzw. 1,5-fache (Fluconazol).
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 2-fache.

Es ist daran zu denken, dass bei oraler Gabe die Verfügbarkeit von Midazolam die oben genannten Werte deutlich übersteigt, vor allem zusammen mit Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol.

Midazolam-Ampullen sind nicht für die orale Verabreichung geeignet.

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 1,6- bis 2-fache bei gleichzeitiger Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-fache.
- Clarithromycin erhöhte die Midazolam-Plasmaspiegel um das bis zu 2,5-fache und verlängerte gleichzeitig die terminale Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-fache.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam:

- Roxithromycin: Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Roxithromycin mit i. v. Midazolam vor. Die geringe Wirkung auf die terminale Halbwertszeit von eingenommenen Midazolam-Tabletten, nämlich eine Erhöhung um 30 %, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkungen von Roxithromycin auf intravenös appliziertes Midazolam gering sind.

HIV-Protease-Hemmer

- Saquinavir und andere HIV-Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Protease-Hemmern kann zu einer deutlichen Erhöhung der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Applikation mit dem Ritonavir-Booster Lopinavir stiegen die i. v. Midazolam-Plasmakonzentrationen um das 5,4-fache, bei gleichzeitig vergleichbarer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit.

Wird Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern appliziert, sollte die Behandlung entsprechend der Beschreibung im vorigen Abschnitt für Azol-Antimykotika, Ketoconazol, erfolgen.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam:

- Ausgehend von den Daten für andere CYP3A4-Inhibitoren wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Gabe von Midazolam erheblich höher sind. Protease-Hemmer dürfen daher nicht gleichzeitig mit oral gegebenem Midazolam angewendet werden.

Kalziumkanalblocker

- Diltiazem: Eine Einzelgabe Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um etwa 25 % und die terminale Halbwertszeit war um 43 % verlängert.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam:

- Verapamil/Diltiazem erhöhten die Plasmakonzentrationen von Midazolam p. o. um das Drei- bzw. Vierfache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam wurde um 41 % bzw. 49 % verlängert.

Verschiedene Arzneimittel/Phytopharmaka

- Atorvastatin führte zu einer 1,4-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Midazolam i. v. im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam:

- Nefazodon erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam p. o. um das 4,6-fache, mit einer Verlängerung seiner terminalen Halbwertszeit um das 1,6-fache.
- Aprepitant erhöhte dosisabhängig die Plasmakonzentrationen von Midazolam p. o. um das 3,3-fache bei 80 mg/Tag, bei einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um etwa das 2-fache.

Arzneistoffe, die CYP3A induzieren

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam i. v. nach 7-tägiger Behandlung mit Rifampicin 600 mg/Tag um etwa 60 %. Die terminale Halbwertszeit nahm um etwa 50–60 % ab.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam p. o. bei gesunden Freiwilligen um 96 %; seine psychomotorischen Wirkungen waren fast vollständig verschwunden.
- Carbamazepin/Phenytoin: Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von oralem Midazolam um etwa 90 % und einer Verkürzung der Halbwertszeit um 60 %.
- Efavirenz: Die fünffache Erhöhung des Verhältnisses des von CYP3A4 erzeugten Metaboliten α -Hydroxymidazolam zu Midazolam bestätigt seine CYP3A4-induzierende Wirkung.

Phytopharmaka und Nahrungsmittel

- Johanniskraut senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um etwa 20–40 % bei gleichzeitiger Verkürzung der terminalen Halbwertszeit um 15–17 %. Je nach dem spezifischen Johanniskraut-Extrakt können die CYP3A4-induzierten Wirkungen variieren.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, führt voraussichtlich zu einer verstärkten Sedierung und Atemdepression.

Beispiele sind unter anderem Opiatderivate (wenn sie als Analgetika, Antitussiva oder in der Substitutionstherapie eingesetzt werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (bei Anwendung als Anxiolytika oder Hypnotika), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat; sedierende Antidepressiva, ältere H₁-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Unter Midazolam-Therapie ist gleichzeitiger Alkoholkonsum streng untersagt (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam senkt die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Midazolam in der Schwangerschaft vor. Aus tierexperimentellen Studien haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Embryotoxizität beobachtet.

Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Midazolam während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor. Die Anwendung von hoch dosiertem Midazolam im letzten Trimenon, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt hat zu Nebenwirkungen bei Mutter und Fötus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der embryonalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) geführt.

Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und daher dem Risiko von Entzugserscheinungen nach der Geburt ausgesetzt sein.

Deshalb darf Midazolam während der Schwangerschaft bei zwingender Indikation angewendet werden, bei einem Kaiserschnitt ist von der Anwendung dieses Mittels abzuraten.

Bei geburtsnahen Eingriffen sollte das Risiko für das Neugeborene durch eine Midazolamgabe berücksichtigt werden.

Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach einer Midazolamgabe sollten stillende Frauen ihre Kinder 24 Stunden lang nicht stillen.

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Bevor ein Patient Midazolam erhält, sollte er darauf hingewiesen werden, dass er nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat. Der Arzt entscheidet darüber, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung nach Hause von jemandem begleitet wird.

4.8 Nebenwirkungen

Nach Injektion von Midazolam wurde über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit unbekannt, kann nicht aus den verfügbaren Daten abgeleitet werden):

Erkrankungen des Immunsystems: generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, Herz-Kreislauf-Reaktionen, Bronchospasmus), anaphylaktischer Schock.

Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrungszustände, euphorische Stimmung, Halluzinationen.

Paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Bewegungen und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutreaktion, Aggressionen, paroxysmale Erregung und Tötlichkeiten wurden gemeldet, vor allem bei Kindern und älteren Menschen.

Abhängigkeit: Die Anwendung von Midazolam kann – sogar in therapeutischer Dosierung – zur Entwicklung von körperlicher Abhängigkeit führen. Nach längerer i. v. Anwendung kann das – vor allem plötzliche – Absetzen des Präparats von Entzugsscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems: Verlängerte Sedierung, herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, postoperative Sedierung, anterograde Amnesie, deren Dauer direkt dosisabhängig ist. Die anterograde Amnesie kann auch am Ende der Behandlung noch vorhanden sein, und in seltenen Fällen wurde verlängerte Amnesie berichtet. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen wurden Krämpfe berichtet.

Herzkrankungen: Schwerwiegende kardiorespiratorische unerwünschte Ereignisse sind aufgetreten. Dazu zählten Herzstillstand, Hypotonie, Bradykardie, vasodilatierende Wirkungen.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion höher, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Schwere kardiorespiratorische unerwünschte Ereignisse wurden berichtet, einschließlich: Atemdepression, Apnoe (Atemstillstand), Dyspnoe, Laryngospasmus. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion erhöht, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4). Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Müdigkeit, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle, Thrombophlebitis, Thrombose.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Ein erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche wurde bei älteren Benzodiazepin-Anwendern festgestellt.

4.9 Überdosierung

Symptome

Wie andere Benzodiazepine führt Midazolam häufig zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung mit Midazolam ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses in der Regel einige Stunden an, es kann sich aber auch länger hinziehen und zyklisch verlaufen, vor allem bei älteren Patienten. Die atemdepressiven Wirkungen von Benzodiazepinen sind bei Patienten mit vorbestehenden Atemwegserkrankungen schwerwiegender.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentral dämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

Gegenmaßnahmen

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen. Unterstützende Maßnahmen sollten je nach klinischem Zustand des Patienten eingeleitet werden. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Wurde Midazolam p. o. genommen, ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Wenn Aktivkohle gegeben wird, ist das Freihalten der Atemwege bei schlaftrigen Patienten zwingend notwendig. Bei Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden, dies sollte jedoch keine Routinemaßnahme sein.

Bei schwerer ZNS-Depression ist die Anwendung von Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, in Betracht zu ziehen.

Flumazenil darf nur unter engmaschiger Überwachung angewendet werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von etwa einer Stunde müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben. Flumazenil ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. trizyklischen Antidepressiva) mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Weitere Informationen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch dieses Arzneimittels finden sich in der Fachinformation von Flumazenil.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa: Benzodiazepinderivate

ATC-Code: N05CD08.

Midazolam ist ein Abkömmling der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit.

Der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Rings bewirkt, dass der Wirkstoff von Midazolam mit Säuren wasserlösliche Salze bilden kann. Diese ergeben eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung.

Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund des raschen Stoffwechselabbaus durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam verfügt über eine sedierende und Schlaf induzierende Wirkung von hoher Intensität. Ferner hat es einen angst- und krampflösenden sowie muskelrelaxierenden Effekt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption nach intramuskulärer Injektion

Midazolam wird aus dem Muskelgewebe rasch und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Injektion liegt über 90 %.

Resorption nach rektaler Applikation

Midazolam wird nach rektaler Applikation rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 50 %.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion von Midazolam zeigen sich auf der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve eine oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im steady state beträgt 0,7 – 1,2 l/kg. 96 – 98 % des Midazolams ist an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den Fetuskreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

Metabolismus

Midazolam wird fast vollständig über eine biochemische Umwandlung abgebaut. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30 – 60 % geschätzt. Midazolam wird vom Cytochrom P450 3A4-Isoenzym hydroxyliert, der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist Alpha-Hydroxy-Midazolam. Die Plasmakonzentrationen von Alpha-Hydroxy-Midazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. Alpha-Hydroxy-Midazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur in geringem Ausmaß (etwa 10 %) zu den Wirkungen von intravenös appliziertem Midazolam bei.

Ausscheidung

Bei gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 1,5 – 2,5 Stunden. Die Plasma-Clearance liegt bei 300 – 500 ml/Min. Midazolam wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden (60 – 80 % der injizierten Dosis) und als Glucuronid-konjugiertes Alpha-Hydroxy-Midazolam wieder gefunden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wieder gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Alpha-Hydroxy-Midazolam liegt unter 1 Stunde. Die Eliminationskinetik von Midazolam ist für die Infusion die gleiche wie nach Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten > 60 Jahre bis auf das Vierfache verlängert sein.

Kinder

Die rektale Resorptionsrate bei Kindern ist ähnlich wie bei Erwachsenen, die Bioverfügbarkeit ist jedoch niedriger (5 – 18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser und rektaler Applikation ist bei Kindern im Alter von 3 – 10 Jahren (1 – 1,5 Stunden) kürzer verglichen mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten Stoffwechselclearance bei Kindern.

Neugeborene

Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen beträgt durchschnittlich 6 – 12 Stunden, vermutlich wegen der Leberunreife, außerdem ist die Clearance verringert (siehe Abschnitt 4.4).

Übergewichtige

Bei übergewichtigen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit im Vergleich zu nicht-übergewichtigen Personen größer (5,9 ver-

glichen mit 2,3 Stunden). Grund dafür ist eine etwa 50%ige Zunahme des um das Körpergesamtwicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance ist bei Über- und Normalgewichtigen vergleichbar.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten verlängert und die Clearance geringer sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist ähnlich wie die von gesunden Probanden.

Schwerkranke Patienten

Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das Sechsfache länger.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ist länger verglichen mit gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine weiteren relevanten präklinischen Daten für den verordnenden Arzt vorhanden, abgesehen von denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation vorliegen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 10 %, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln zusammen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach dem Verdünnen: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 20 °C und Abwesenheit vom Licht nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml-Ampulle (farbloses Glas Typ I)
 Packungsgröße: 5, 6, 10 oder 25 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Injektionslösung ist für den einzelnen Patient vorgesehen und sollte nach Anbruch sofort verwendet werden. Es darf nur eine

klare Lösung, frei von Partikeln, verwendet werden. Nicht verwendete Lösung verworfen.

Midazolam Injektionslösung kann mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verwendet werden.

7. Inhaber der Zulassung

ROTEXMEDICA GMBH ARZNEIMITTEL-WERK

Bunsenstrasse 4 • 22946 Trittau
 Tel.: 04154/862-0
 Fax: 04154 /862-155

8. Zulassungsnummer

64566.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10.05.2006/24.11.2008

10. Stand der Information

Juni 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt