

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam B. Braun 5 mg/ml Injektions-/
Infusionslösung oder Rektallösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält
5 mg Midazolam
als 5,56 mg Midazolamhydrochlorid

Jede Ampulle mit 1 ml Lösung enthält
5 mg Midazolam
als 5,560 mg Midazolamhydrochlorid

Jede Ampulle mit 3 ml Lösung enthält
15 mg Midazolam
als 16,68 mg Midazolamhydrochlorid

Jede Ampulle mit 10 ml Lösung enthält
50 mg Midazolam
als 55,60 mg Midazolamhydrochlorid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung: Natrium 2,2 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung oder Rektal-
lösung
Klare, farblose, wässrige Lösung
(pH 2,9–3,7)

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Midazolam B. Braun ist ein kurz wirksames
Sedativum mit folgenden Indikationen:

Bei Erwachsenen

- ANALGOSEDIERUNG (bei erhaltenem Bewusstsein) vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie
- ANÄSTHESIE
 - Prämedikation vor Anästhesieeinleitung
 - Anästhesieeinleitung
 - Als sedierende Komponente bei Kombinationsnarkosen
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIV-STATION

Bei Kindern

- ANALGOSEDIERUNG (bei erhaltenem Bewusstsein) vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie
- ANÄSTHESIE
 - Prämedikation vor Anästhesieeinleitung
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIV-STATION

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**STANDARDDOSIERUNG**

Midazolam ist ein stark wirksames Sedativum, das sorgfältig dosiert und langsam verabreicht werden muss. Eine Dosistitration wird dringend empfohlen, um die erforderliche Sedierungstiefe je nach klinischem Bedarf, körperlichem Zustand, Alter und Begleitmedikation sicher zu erreichen. Bei Erwachsenen über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten und Kindern, ist die Dosis vorsichtig zu wählen und individuelle Risikofaktoren

für jeden Patienten sind zu berücksichtigen. In der unten stehenden Tabelle sind die Standarddosierungen angegeben. Weitere Informationen sind im folgenden Text aufgeführt.

DOSIERUNG FÜR ANALGOSEDIERUNG

Zur Analgosedierung vor diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen wird Midazolam intravenös verabreicht. Die Dosis muss individuell angepasst und titriert werden, und sollte nicht durch schnelle intravenöse bzw. Einzelbolusinjektion verabreicht werden. Der Beginn der Sedierung kann individuell unterschiedlich sein und hängt vom körperlichen Zustand des Patienten und den genauen Dosierungsumständen (wie Verabreichungsgeschwindigkeit, Dosismenge) ab. Falls erforderlich, können anschließend weitere Dosen je nach individuellem Bedarf verabreicht werden. Die Wirkung tritt etwa 2 Minuten nach Injektion

ein. Die maximale Wirkung wird nach etwa 5 bis 10 Minuten erreicht.

Erwachsene

Midazolam ist langsam mit einer Injektionsgeschwindigkeit von ca. 1 mg in 30 Sekunden intravenös zu injizieren. Bei Erwachsenen unter 60 Jahren, beträgt die Initialdosis 2 bis 2,5 mg 5 bis 10 Minuten vor Beginn des Eingriffs/Verfahrens. Bei Bedarf können weitere Dosen von 1 mg verabreicht werden. Die durchschnittlichen Gesamtdosen liegen meist bei 3,5 bis 7,5 mg. Eine Gesamtdosis von mehr als 5 mg ist meist nicht erforderlich. Bei Erwachsenen über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten ist mit der Verabreichung einer Dosis von 0,5 bis 1 mg zu beginnen. Bei Bedarf können weitere Dosen von 0,5 bis 1 mg verabreicht werden. Eine Gesamtdosis von mehr als 3,5 mg ist meist nicht erforderlich.

Indikation	Erwachsene < 60 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre/ge- schwächt oder chronisch krank	Kinder und Jugendliche
Analgosedierung	intravenös Initialdosis: 2–2,5 mg Dosistitration: 1-mg-Schritte Gesamtdosis: 3,5–7,5 mg	intravenös Initialdosis: 0,5–1 mg Dosistitration: 0,5–1-mg-Schritte Gesamtdosis: < 3,5 mg	intravenös bei Patienten von 6 Monaten – 5 Jahren Initialdosis: 0,05–0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg intravenös bei Patienten von 6–12 Jahren Initialdosis: 0,025–0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg rektal bei Patienten > 6 Monate 0,3–0,5 mg/kg intramuskulär bei Patienten von 1–15 Jahren 0,05–0,15 mg/kg
Anästhesie – Prämedikation	intramuskulär 0,07–0,1 mg/kg	intramuskulär 0,025–0,05 mg/kg	rektal bei Patienten > 6 Monate 0,3–0,5 mg/kg intramuskulär bei Patienten von 1–15 Jahren 0,08–0,2 mg/kg
Anästhesie – Einleitung	intravenös 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 mg/kg ohne Prämedika- tion)	intravenös 0,1–0,2 mg/kg (0,15–0,3 mg/kg ohne Prämedika- tion)	
Sedierende Komponente bei Kombinations- narkose	intravenös intermittierende Injektion: 0,03–0,1 mg/kg oder kontinuierliche Infusion: 0,03–0,1 mg/kg/h	intravenös niedrigere Dosen als für Erwachsene < 60 Jahre empfohlen	
Sedierung auf der Intensivstation (ITS)	intravenös Initialdosis: 0,03–0,3 mg/kg in Schritten von 1–2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03–0,2 mg/kg/h		intravenös bei Neugeborenen < 32 Wochen Gestationsalter 0,03 mg/kg/h intravenös bei Neugeborenen > 32 Wochen und Säuglingen bis zu 6 Monaten 0,06 mg/kg/h intravenös bei Patienten > 6 Monate Initialdosis: 0,05–0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06–0,12 mg/kg/h

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Verabreichung: Die Midazolam-Dosis ist langsam bis zur Erreichung der erwünschten klinischen Wirkung zu titrieren. Die initiale Dosis von Midazolam sollte über 2 bis 3 Minuten verabreicht werden. Bevor mit dem Eingriff begonnen werden kann oder eine zusätzliche Dosis verabreicht wird, sind weitere 2 bis 5 Minuten abzuwarten, um die sedative Wirkung vollständig bewerten zu können. Sollte eine weitere Sedierung erforderlich sein, ist die Dosistitration in kleinen Schritten bis zur Erreichung der entsprechenden Sedierungstiefe fortzuführen. Bei Säuglingen und Kleinkindern unter 5 Jahren ist ggf. eine wesentlich höhere Dosis (mg/kg) als bei älteren Kindern und Erwachsenen erforderlich.

- Kinder unter 6 Monaten: Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für eine Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Aus diesem Grund wird die Analgosedierung bei Säuglingen unter 6 Monaten nicht empfohlen.
- Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren: Initialdosis 0,05 bis 0,1 mg/kg. Zur Erreichung der gewünschten Wirkung kann eine Gesamtdosis bis zu 0,6 mg/kg erforderlich sein, eine Gesamtdosis von 6 mg sollte dabei aber nicht überschritten werden. Höhere Dosen gehen mit längerer Sedierung und einem Hypoventilationsrisiko einher.
- Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren: Initialdosis 0,025 bis 0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis bis zu 0,4 mg/kg bzw. maximal 10 mg kann ggf. erforderlich sein. Höhere Dosen gehen mit längerer Sedierung und einem Hypoventilationsrisiko einher.
- Jugendliche im Alter von 12 bis 16 Jahren: gleiche Dosierung wie bei Erwachsenen.

Rektale Verabreichung: Die Gesamtdosis von Midazolam liegt gewöhnlich zwischen 0,3 bis 0,5 mg/kg. Zur rektalen Verabreichung der Ampullenlösung wird ein Plastikapplikator verwendet, der am Ende der Spritze aufgesetzt wird. Wenn das Verabreichungsvolumen zu klein ist, kann mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt werden. Die Gesamtdosis ist auf einmal zu verabreichen und die wiederholte rektale Verabreichung ist zu vermeiden. Die Anwendung bei Säuglingen unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten für diese Population verfügbar sind.

Intramuskuläre Verabreichung: Die übliche Dosierung liegt zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. Eine Gesamtdosis von mehr als 10,0 mg ist meist nicht erforderlich. Dieser Verabreichungsweg sollte nur in außergewöhnlichen Fällen verwendet werden. Die rektale Verabreichung ist zu bevorzugen, da die intramuskuläre Verabreichung schmerzvoll ist.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wird von der Verwendung von Midazolamlösungen mit einer Konzentration von höher als 1 mg/ml abgeraten. Höhere Konzentrationen sollten auf 1 mg/ml verdünnt werden.

DOSIERUNG ZUR ANÄSTHESIE PRÄMEDIKATION

Die Prämedikation mit Midazolam kurz vor einem Eingriff bewirkt eine Sedierung (Schläfrigkeit bzw. Benommenheit und Beruhigung) und eine präoperative Gedächtnisstörung. Midazolam kann auch in Kombination mit Anticholinergika verabreicht werden. Bei dieser Indikation ist Midazolam tief intramuskulär in einen großen Muskel 20 bis 60 Minuten vor Narkoseeinleitung zu injizieren, oder bei Kindern vorzugsweise rektal (siehe unten). Eine entsprechende Beobachtung des Patienten nach Verabreichung der Prämedikation ist obligatorisch, da das interindividuelle Ansprechen unterschiedlich ist und Überdosierungssymptome auftreten können.

Erwachsene

Zur präoperativen Sedierung und Verminderung des Erinnerungsvermögens an präoperative Ereignisse liegt die empfohlene Dosis bei Erwachsenen unter 60 Jahren mit einem ASA-Status von I & II bei 0,07 bis 0,1 mg/kg bei intramuskulärer Verabreichung. Bei Erwachsenen über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten muss die Dosis reduziert und individuell angepasst werden. Es wird eine Dosis von 0,025 bis 0,05 mg/kg zur intramuskulären Injektion empfohlen. Die übliche Dosis beträgt 2 bis 3 mg.

Kinder und Jugendliche

Rektale Verabreichung: Die Gesamtdosis von Midazolam, die gewöhnlich zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg liegt, sollte 15 bis 30 Minuten vor Narkoseeinleitung verabreicht werden. Zur rektalen Verabreichung der Ampullenlösung wird ein Plastikapplikator verwendet, der am Ende der Spritze aufgesetzt wird. Wenn das Verabreichungsvolumen zu klein ist, kann mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt werden.

Intramuskuläre Verabreichung: Da die intramuskuläre Injektion schmerzvoll ist, sollte dieser Verabreichungsweg nur in außergewöhnlichen Fällen verwendet werden. Die rektale Verabreichung ist vorzuziehen. Allerdings wurde nachgewiesen, dass intramuskuläre Injektionen von Midazolam in einem Dosisbereich von 0,08 bis 0,2 mg/kg wirksam und sicher sind. Bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 1 und 15 Jahren sind in Bezug auf das Körpergewicht proportional höhere Dosen erforderlich als bei Erwachsenen.

Die Anwendung bei Säuglingen unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten für diese Population verfügbar sind.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wird von der Verwendung von Midazolamlösungen mit einer Konzentration von höher als 1 mg/ml abgeraten. Höhere Konzentration sollten auf 1 mg/ml verdünnt werden.

EINLEITUNG

Erwachsene

Wenn Midazolam vor Verabreichung anderer Anästhetika zur Narkoseeinleitung verwendet wird, ist das individuelle Anspre-

chen unterschiedlich. Die Dosis ist auf die gewünschte Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu titrieren. Wenn Midazolam vor oder in Kombination mit anderen intravenösen oder inhalativen Substanzen zur Narkoseeinleitung verwendet wird, ist die Initialdosis jeder Substanz erheblich zu reduzieren. Die gewünschte Narkosetiefe wird durch schrittweise Titration erreicht. Die intravenöse Einleitungs-dosis von Midazolam ist langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Schritt von maximal 5 mg ist über 20 bis 30 Sekunden zu injizieren, mit einer Wartezeit von 2 Minuten zwischen den einzelnen Schritten.

- Bei Erwachsenen unter 60 Jahren genügt im Allgemeinen eine intravenöse Dosis von 0,15 bis 0,2 mg/kg. Bei Erwachsenen unter 60 Jahren, die keine Prämedikation erhalten, kann die Dosis höher sein (0,3 bis 0,35 mg/kg intravenös). Bei Bedarf können zur vollständigen Narkoseeinleitung Schritte von etwa 25 % der Initialdosis des Patienten verwendet werden. Andernfalls können zur Erreichung der gewünschten Schlaftiefe inhalative Anästhetika verwendet werden. Bei sehr schlechtem Ansprechen kann eine Gesamtdosis bis zu 0,6 mg/kg zur Einleitung eingesetzt werden, derartig hohe Dosen können aber die Aufwachdauer verlängern.
- Bei Erwachsenen über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten, wird eine Dosis von 0,1 bis 0,2 mg/kg intravenös verabreicht. Erwachsene über 60 Jahren ohne Prämedikation benötigen meist mehr Midazolam zur Einleitung; eine Initialdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg wird empfohlen. Erwachsene ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder sonstige Risikopatienten benötigen im Allgemeinen weniger Midazolam zur Narkoseeinleitung. Gewöhnlich ist eine Initialdosis von 0,15 bis 0,25 mg/kg ausreichend.

SEDIERENDE KOMPONENTE BEI KOMBINATIONSNARKOSE

Erwachsene

Midazolam kann bei der Kombinationsnarkose entweder in Form weiterer intermittierender intravenöser Bolusgaben (Dosisbereich zwischen 0,03 und 0,1 mg/kg) oder als kontinuierliche intravenöse Infusion (Dosisbereich zwischen 0,03 und 0,1 mg/kg/h) typischerweise in Kombination mit Analgetika verabreicht werden. Die Dosis und die Dosierungsintervalle hängen vom jeweiligen Ansprechen des Patienten ab.

Bei Erwachsenen über 60 Jahren, geschwächten oder chronisch kranken Patienten sind niedrigere Erhaltungsdosen erforderlich.

SEDIERUNG AUF DER INTENSIV- STATION (ITS)

Die gewünschte Sedierungstiefe wird durch schrittweise Titration von Midazolam mit anschließender kontinuierlicher Infusion oder intermittierende Bolusgabe erreicht, je nach klinischem Bedarf, Alter und Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Intravenöse Initialdosis: 0,03 bis 0,3 mg/kg werden langsam schrittweise verabreicht. Jeder Schritt von maximal 1 bis 2,5 mg ist über 20 bis 30 Sekunden zu injizieren, mit einer Wartezeit von 2 Minuten zwischen den einzelnen Schritten. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie muss die Initialdosis reduziert werden oder die Initialdosis muss sogar entfallen. Wenn Midazolam zusammen mit stark wirksamen Analgetika verabreicht wird, sollten letztere zuerst gegeben werden, um eine sichere Titration von Midazolam zur Erzielung einer sedativen Wirkung nach Wirkungseintritt von ggf. sedativ wirksamen Analgetika zu ermöglichen.

Intravenöse Erhaltungsdosis: Die Dosen können im Bereich zwischen 0,03 und 0,2 mg/kg/h liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie muss die Erhaltungsdosis reduziert werden. Die Sedierungstiefe sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Bei der Langzeit-Sedierung kann es zur Toleranzentwicklung kommen und die Dosis muss ggf. erhöht werden.

Kinder und Jugendliche über 6 Monaten

Bei intubierten und ventilierten Kindern, ist eine Initialdosis von 0,05 bis 0,2 mg/kg über mindestens 2 bis 3 Minuten intravenös zu verabreichen, um den gewünschten klinischen Effekt zu erreichen. Midazolam darf nicht als schnelle intravenöse Injektion verabreicht werden. Nach der Initialdosis folgt eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit 0,06 bis 0,12 mg/kg/h (1 bis 2 Mikrogramm/kg/min). Die Infusionsgeschwindigkeit kann je nach Bedarf erhöht oder verringert werden (im Allgemeinen um 25 % der initialen oder anschließenden Infusionsgeschwindigkeit). Es können auch zusätzliche Dosen von Midazolam intravenös verabreicht werden, um die gewünschte Wirkung zu erhöhen oder zu erhalten.

Bei Verabreichung einer Infusion bei Patienten mit eingeschränkter hämodynamischer Funktion, ist die Initialdosis in kleinen Schritten zu titrieren und der Patient auf hämodynamische Instabilität, z.B. Hypotonie, zu überwachen. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressive Wirkung von Midazolam, weswegen eine sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich ist.

Neugeborene und Säuglinge bis zu 6 Monaten

Bei Neugeborenen im Gestationsalter von < 32 Wochen ist Midazolam als kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Anfangsdosis von 0,03 mg/kg/h (0,5 Mikrogramm/kg/min) zu verabreichen, bei Neugeborenen im Gestationsalter von > 32 Wochen und Säuglingen bis zu 6 Monaten mit einer Anfangsdosis von 0,06 mg/kg/h (1 Mikrogramm/kg/min).

Bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen bis zu 6 Monaten wird eine intravenöse Initialdosis nicht empfohlen. In diesen Fällen kann eine schnellere Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden eingestellt werden, um therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen. Die Infusionsge-

schwindigkeit ist sorgfältig und häufig zu kontrollieren, vor allem in den ersten 24 Stunden, damit die niedrigste potentiell wirksame Dosis verabreicht und das Risiko einer Arzneimittelkumulation reduziert wird.

Sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung ist erforderlich.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wird von der Verwendung von Midazolamlösungen mit einer Konzentration von höher als 1 mg/ml abgeraten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Midazolam, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Analgosedierung bei Patienten mit schwerem Atemversagen oder akuter Atemdepression

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur verwendet werden, wenn alters- und größenentsprechende Notfall-einrichtungen vorhanden sind, da die intravenöse Gabe von Midazolam die Myokardkontraktilität beeinträchtigen und zu Apnoe führen kann. In seltenen Fällen kam es zu schweren kardiorespiratorischen unerwünschten Ereignissen wie Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten derartiger lebensbedrohlicher Ereignisse ist größer, wenn die Injektion zu schnell verabreicht wird und bei zu hohen Dosen. Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für eine Atemwegsobstruktion und Hypoventilation; deshalb sind eine Titration in kleinen Schritten bis zur Erreichung der klinischen Wirkung und eine sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.

Eine entsprechende Beobachtung des Patienten nach Verabreichung von Midazolam als Prämedikation ist obligatorisch, da das interindividuelle Ansprechen unterschiedlich ist und Überdosierungssymptome auftreten können.

Besondere Vorsicht ist bei Anwendung von Midazolam bei Hochrisikopatienten geboten.

- Erwachsene über 60 Jahren
- Chronisch kranke oder geschwächte Patienten, z. B.
 - Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz,
 - Patienten mit chronischem Nierenversagen, eingeschränkter Leberfunktion oder eingeschränkter Herzfunktion,
 - Kinder und Jugendliche, besonders solche mit kardiovaskulärer Instabilität.

Diese Hochrisikopatienten benötigen niedrigere Dosen (siehe Abschnitt 4.2) und sind kontinuierlich auf Anzeichen von veränderten Vitalfunktionen zu überwachen.

Benzodiazepine sind bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese mit Vorsicht zu verwenden.

Wie bei allen Substanzen mit zentralnervös dämpfenden und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften, ist besondere Sorgfalt erforderlich, wenn Midazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet wird.

Toleranz

Bei Verwendung zur Langzeit-Sedierung auf Intensivstationen (ITS) wurde über ein Nachlassen der Wirksamkeit berichtet.

Abhängigkeit

Bei Verwendung zur Langzeit-Sedierung auf der ITS sollte berücksichtigt werden, dass es zu einer körperlichen Abhängigkeit von Midazolam kommen kann. Das Abhängigkeitsrisiko nimmt mit der Dosis und Dauer der Behandlung zu.

Entzugerscheinungen

Bei längerer Behandlung mit Midazolam auf der ITS kann es zu einer körperlichen Abhängigkeit kommen. Aus diesem Grund geht der abrupte Abbruch der Behandlung mit Entzugerscheinungen einher. Die folgenden Symptome können auftreten: Kopf- und Muskelschmerzen, Angst- und Spannungszustände, Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Absetzschlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krämpfe. Da das Risiko für Entzugerscheinungen nach abruptem Abbruch der Behandlung größer ist, wird empfohlen, die Dosis allmählich zu reduzieren.

Amnesie

Midazolam verursacht eine anterograde Amnesie (häufig ist diese Wirkung erwünscht, z.B. vor und nach chirurgischen und diagnostischen Verfahren) deren Dauer direkt mit der verabreichten Dosis korreliert. Eine längere Amnesie kann zu Problemen bei ambulanten Patienten führen, die nach dem Eingriff entlassen werden. Nach parenteraler Anwendung von Midazolam sollten Patienten nur in Begleitung aus dem Krankenhaus oder der Arztpraxis entlassen werden.

Paradoxe Wirkungen

Im Zusammenhang mit Midazolam wurden paradoxe Wirkungen wie Agitiertheit, unfreiwillige Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutausbrüche, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten berichtet. Diese Reaktionen treten bei höherer Dosierung auf und/oder wenn die Injektion zu schnell verabreicht wird. Am häufigsten wurden diese Reaktionen bei Kindern und älteren Patienten berichtet.

Verzögerte Elimination von Midazolam

Die Elimination von Midazolam kann bei Patienten unter Behandlung mit CYP3A4-hemmenden oder induzierenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5) verändert sein. Die Elimination von Midazolam kann ebenfalls bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, niedrigem Herzminutenvolumen und bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 5.2) verzögert sein.

Früh- und Neugeborene

Aufgrund des erhöhten Apnoe-Risikos ist besondere Vorsicht bei der Sedierung von Frühgeborenen und ehemals Frühgeborenen geboten. Sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung ist

Midazolam B. Braun 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung

B | BRAUN

erforderlich. Bei Neugeborenen ist eine schnelle Injektion zu vermeiden.

Neugeborene haben eine verminderte und/oder unreife Organfunktion und sind auch anfällig für schwere und/oder längere atemdepressive Wirkungen von Midazolam auf die Atemfunktion.

Unerwünschte hämodynamische Ereignisse wurden bei pädiatrischen Patienten mit kardiovaskulärer Instabilität berichtet. Die schnelle intravenöse Verabreichung muss bei dieser Patientengruppe vermieden werden.

Midazolam B. Braun 5 mg/ml Injektionslösung enthält 2,2 mg Natrium pro Milliliter. Bei Anwendung größerer Mengen der Lösung (z.B. mehr als 10,2 ml, d.h. mehr als 1 mmol Natrium) ist dies bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten, zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midazolam wird fast ausschließlich durch das Isoenzym CYP3A4 des Zytochroms P450 (CYP450) metabolisiert. CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.4) und -Induktoren, aber auch andere Wirkstoffe (siehe unten) können zu Wechselwirkungen mit Midazolam führen.

Da Midazolam einem First-Pass-Effekt unterliegt, wird parenteral verabreichtes Midazolam theoretisch weniger durch Stoffwechselinteraktionen beeinflusst und die klinisch relevanten Auswirkungen sollten geringfügig sein.

Itraconazol, Fluconazol und Ketoconazol
Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Midazolam und einigen antimykotischen Azolen (Itraconazol, Fluconazol, Ketoconazol) hat eine ausgeprägte Erhöhung von Midazolam-Plasmaspiegeln und eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit bewirkt, was in der Folge zu einem wesentlichen Leistungsabfall in psychosedativen Tests führte. Die Eliminationshalbwertszeiten waren von etwa 3 auf 8 Stunden verlängert.

Bei Einzelbolusgabe von Midazolam zur Kurzzeit-Sedierung war die Wirkung von Midazolam durch Itraconazol nicht in klinisch relevantem Ausmaß verstärkt oder verlängert und daher ist keine Dosisreduktion erforderlich. Allerdings kann die Verabreichung hoher Dosen und die Langzeitinfusion von Midazolam bei Patienten, die Itraconazol, Fluconazol oder Ketoconazol erhalten, z.B. während der Behandlung auf der ITS, zu lang anhaltenden hypnotischen Wirkungen, einem möglicherweise verzögerten Aufwachen und potentieller Atemdepression führen, weshalb eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Verapamil und Diltiazem

Es gibt keine *In-vivo*-Interaktionsstudien zu intravenös verabreichtem Midazolam und Verapamil oder Diltiazem.

Allerdings kam es bei Kombination von oralem Midazolam und diesen Kalziumkanalblockern erwartungsgemäß zu klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Midazolam, vor allem zu einer nahezu verdoppelten Halbwertszeit und

doppelt so hohen maximalen Plasmaspiegeln. Dies führte zu einer tiefen Sedierung und infolgedessen zu stark beeinträchtigter Koordination und einer erheblichen Leistungsminderung bei kognitiven Funktionstests. Bei Anwendung von oralem Midazolam wird gewöhnlich eine Dosisanpassung empfohlen. Obwohl keine klinisch relevante Wechselwirkung bei Anwendung von Midazolam zur Kurzzeit-Sedierung zu erwarten ist, sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Midazolam gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem intravenös verabreicht wird.

Makrolide Antibiotika: Erythromycin und Clarithromycin

Die gleichzeitige Verabreichung von Midazolam und Erythromycin oder Clarithromycin führte je nach Studie zu einer ausgeprägten Erhöhung der AUC von Midazolam um etwa das Vierfache und zu einer um mehr als das Doppelte verlängerten Eliminationshalbwertszeit von Midazolam. Ausgeprägte Veränderungen von psychosedativen Tests wurden beobachtet und es ist daher empfehlenswert, die Dosis von Midazolam bei oraler Verabreichung anzupassen, da es zu erheblich verzögerter Erholung kommen kann.

Bei Einzelbolusgabe von Midazolam zur Kurzzeit-Sedierung war die Wirkung von Midazolam durch Erythromycin nicht in klinisch relevantem Ausmaß verstärkt, obwohl eine erhebliche Reduktion der Plasmaclearance verzeichnet wurde. Vorsicht ist geboten bei intravenöser Anwendung von Midazolam gleichzeitig mit Erythromycin oder Clarithromycin. Es wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Midazolam und anderen makroliden Antibiotika beobachtet.

Cimetidin und Ranitidin

Die gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin (in einer Dosierung von 800 mg/Tag oder höher) und intravenös verabreichtem Midazolam führte zu einer leichten Erhöhung der Gleichgewichtskonzentration von Midazolam im Plasma, was möglicherweise zu einem verzögerten Aufwachen führen könnte, wohingegen die gleichzeitige Verabreichung von Ranitidin keinen Einfluss hatte. Cimetidin und Ranitidin hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Midazolam. Diese Daten weisen darauf hin, dass intravenös verabreichtes Midazolam gleichzeitig mit der üblichen Dosis von Cimetidin (d.h. 400 mg/Tag) und Ranitidin ohne Dosisanpassung angewendet werden kann.

Saquinavir

Die gleichzeitige Verabreichung einer einzelnen intravenösen Dosis von 0,05 mg/kg Midazolam nach 3 oder 5 Tagen Behandlung mit Saquinavir (1 200 mg t.i.d.) bei 12 gesunden Probanden führte zu einer Reduktion der Clearance von Midazolam um 56 % und einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von 4,1 auf 9,5 h. Nur die subjektiven Wirkungen von Midazolam („Gesamtwirkung des Arzneimittels“ auf der visuellen Analogskala) wurden durch Saquinavir verstärkt.

Daher kann ein intravenöser Einzelbolus Midazolam in Kombination mit Saquinavir

verabreicht werden. Trotzdem wird bei längeren Midazolam-Infusionen eine Reduzierung der Gesamtdosis empfohlen, um ein verzögertes Aufwachen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Proteinaseinhibitoren: Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Amprenavir

Es gibt keine *In-vivo*-Interaktionsstudien zu intravenös verabreichtem Midazolam und anderen Proteinaseinhibitoren. In Anbetracht der Tatsache, dass Saquinavir unter allen Proteinaseinhibitoren der schwächste CYP3A4-Inhibitor ist, sollte die Dosis von Midazolam bei längerer Infusion in Kombination mit anderen Proteinaseinhibitoren systematisch reduziert werden.

Zentralnervös dämpfende Substanzen

Andere Sedativa können die Wirkung von Midazolam verstärken.

Die pharmakologischen Klassen von zentralnervös dämpfenden Substanzen umfassen Opiate (bei Verwendung als Analgetikum, Antitussivum oder zur Entzugstherapie), Antipsychotika, andere Benzodiazepine, die als Anxiolytikum oder Hypnotikum verwendet werden, Phenobarbital, sedative Antidepressiva, Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Die zusätzliche sedative Wirkung ist bei Kombination mit anderen Sedativa zu berücksichtigen.

Darüber hinaus sollte insbesondere eine verstärkte Atemdepression bei gleichzeitiger Behandlung mit Opiaten, Phenobarbital oder Benzodiazepinen überwacht werden. Alkohol kann die sedative Wirkung von Midazolam erheblich verstärken. Alkoholkonsum muss bei der Anwendung von Midazolam strikt vermieden werden.

Johanniskraut

Die Langzeitanwendung von pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*), verursacht aufgrund der selektiven Induktion von CYP3A4 eine Abnahme der Plasmakonzentration von Midazolam. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der therapeutischen Wirkung von Midazolam führen. Nach intravenöser Verabreichung ist dieser Effekt weit weniger ausgeprägt als nach oraler Gabe von Midazolam.

Andere Wechselwirkungen

Die intravenöse Verabreichung von Midazolam reduziert die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von inhalativen Anästhetika, die für eine Vollnarkose erforderlich ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Beurteilung der Sicherheit von Midazolam während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf teratogene Wirkungen schließen, Fetotoxizität wurde allerdings wie bei anderen Benzodiazepinen beobachtet. Für die ersten zwei Schwangerschaftstrimester liegen keine Daten über exponierten Schwangerschaften vor.

Berichte zufolge führte die Verabreichung hoher Dosen Midazolam im letzten Schwangerschaftstrimester, während der Wehen oder bei Verwendung zur Narkoseeinleitung

bei Kaiserschnitten zu unerwünschten Wirkungen bei Mutter oder Fetus (Aspirationsrisiko bei der Mutter, unregelmäßige fetale Herzfrequenz, Hypotonie, mangelhaftes Saugen, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen).

Außerdem haben Kinder von Müttern, die während des letzten Schwangerschaftsstadiums langfristig Benzodiazepine erhalten haben, möglicherweise eine physische Abhängigkeit entwickelt und tragen ein gewisses Risiko für die Entwicklung von Entzugserscheinungen nach der Geburt.

Aus diesem Grund sollte Midazolam während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikationsstellung verabreicht werden. Es empfiehlt sich, Midazolam bei Kaiserschnitten nicht anzuwenden.

Das Risiko für das Neugeborene muss bei der Verabreichung von Midazolam bei jeder Operation kurz vor dem Geburtstermin berücksichtigt werden.

Midazolam tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Stillende Mütter sollten angehalten werden, das Stillen während 24 Stunden nach Gabe von Midazolam zu unterbrechen.

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und Störungen der Muskelfunktion können die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Vor Behandlung mit Midazolam sollten Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen dürfen, bevor sie sich nicht vollständig von der Narkose erholt haben. Der Arzt sollte entscheiden, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass Patienten nach Entlassung in Begleitung nach Hause zurückkehren.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet:

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 berichtet (sehr selten).

Erkrankungen des Immunsystems

Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen: Hautreaktionen, kardiovaskuläre Reaktionen, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen

Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen

Paradoxe Wirkungen wie Agitiertheit, Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutausbrüche, Aggressivität, paroxysmale Erregung und

tätliches Verhalten sind besonders bei Kindern und älteren Personen beobachtet worden.

Erkrankungen des Nervensystems

Benommenheit und längere Sedierungsdauer, verminderte Wachheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, postoperative Sedierung, anterograde Amnesie, deren Dauer direkt mit der verabreichten Dosis korreliert. Eine anterograde Amnesie kann auch noch am Ende des Verfahrens vorhanden sein und in Einzelfällen wurde auch über eine länger dauernde Amnesie berichtet.

Konvulsionen wurden häufiger bei Früh- und Neugeborenen berichtet.

Die Anwendung von Midazolam kann – auch in therapeutischen Dosen – nach längerer intravenöser Gabe zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führen und der abrupte Abbruch der Behandlung kann mit Entzugserscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen einhergehen.

In Zusammenhang mit Midazolam wurden paradoxe Wirkungen wie unfreiwillige Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskeltremor) vor allem bei Kindern und älteren Patienten berichtet.

Herzerkrankungen

Schwere unerwünschte kardiale Wirkungen: Herzstillstand, Veränderungen der Herzfrequenz

Gefäßerkrankungen

Hypotonie, Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Schwere unerwünschte respiratorische Wirkungen: Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus

Die Wahrscheinlichkeit für lebensbedrohliche kardiale, vaskuläre und respiratorische Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und Personen mit vorbestehender respiratorischer Insuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion größer, vor allem wenn die Injektion zu schnell gegeben wird oder bei Verabreichung hoher Dosen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf, Verstopfung, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschlag, urtikarielle Reaktion, Juckreiz

Beschwerden am Verabreichungsort

Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle, Thrombophlebitis, Thrombose

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung bestehen hauptsächlich in einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen und sind: Benommenheit, geistige Verwirrtheit, Lethargie und Muskelrelaxation oder paradoxe Erregung. Zu den schwereren Symptomen gehören Areflexie, Hypotonie, kardiorespiratorische Depression, Apnoe und Koma.

Behandlung

In den meisten Fällen ist nur eine Überwachung der Vitalfunktionen erforderlich. Bei der Behandlung einer Überdosierung ist besondere Aufmerksamkeit auf die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen in der Intensivstation zu richten. Der Benzodiazepinantagonist Flumazenil ist in schweren Intoxikationsfällen mit Koma oder Atemdepression indiziert. Vorsicht ist geboten bei Verwendung von Flumazenil bei Überdosierung verschiedener Arzneimittel und bei Patienten mit Epilepsie, die bereits mit Benzodiazepinen behandelt werden. Flumazenil darf nicht bei Patienten verwendet werden, die mit trizyklischen Antidepressiva oder epileptogenen Arzneimitteln behandelt werden, oder bei Patienten mit elektrokardiografischen (EKG) Anomalitäten (QRS- oder QT-Verlängerung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepinderivate

ATC-Code: N05C D08

Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepingruppe. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Löslichkeit in Wasser.

Der basische Stickstoff in Position 2 des Imidazobenzodiazepinrings ermöglicht die Bildung von wasserlöslichen Salzen zwischen dem Wirkstoff in Midazolam und Säuren. Diese Salze ergeben eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung.

Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund der raschen metabolischen Umwandlung durch eine kurze Dauer charakterisiert. Midazolam besitzt eine sedative und schlafinduzierende Wirkung von ausgeprägter Intensität und hat auch anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkungen. Nach intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung tritt eine kurz dauernde anterograde Amnesie

Midazolam B. Braun 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung

B | BRAUN

auf (der Patient erinnert sich nicht an Ereignisse, die während der maximalen Wirkung der Substanz auftraten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption nach intramuskulärer Injektion

Die Resorption von Midazolam aus dem Muskelgewebe erfolgt schnell und vollständig. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Injektion liegt über 90 %.

Resorption nach rektaler Verabreichung
Nach rektaler Verabreichung wird Midazolam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 50 %.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion von Midazolam zeigt die Plasmakonzentrationskurve ein oder zwei ausgeprägte Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand beträgt 0,7–1,2 l/kg. 96–98 % von Midazolam sind an Plasmaproteine gebunden, wobei die Hauptfraktion an Albumin bindet. Ein vernachlässigbarer Anteil von Midazolam tritt langsam in die zerebrospinale Flüssigkeit über. Beim Menschen kommt es zu einem langsamen Übertritt von Midazolam in die Plazenta und den fetalen Kreislauf und kleine Mengen von Midazolam wurden in der Muttermilch gefunden.

Metabolismus

Midazolam wird nahezu vollständig durch Biotransformation eliminiert. Die von der Leber extrahierte Fraktion wurde auf 30–60 % geschätzt. Midazolam wird durch das Isoenzym 3A4 des Zytochroms P450 hydroxyliert und der wichtigste Metabolit im Urin und Plasma ist das Alpha-Hydroxymidazolam. Die Plasmakonzentration von Alpha-Hydroxymidazolam liegt bei 12 % der Konzentration der Muttersubstanz. Alpha-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur geringfügig (ca. 10 %) zur intravenösen Wirkung von Midazolam bei.

Elimination

Bei gesunden Probanden liegt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam zwischen 1,5–2,5 Stunden. Die Plasmaclearance liegt im Bereich von 300–500 ml/min. Midazolam wird hauptsächlich renal ausgeschieden (60–80 % der injizierten Dosis) und als glucuronidiertes Alpha-Hydroxymidazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der Dosis wird im Urin als unverändertes Arzneimittel wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Alpha-Hydroxymidazolam beträgt weniger als 1 Stunde. Wenn Midazolam durch intravenöse Infusion verabreicht wird, unterscheidet sich die Eliminationskinetik nicht von der Kinetik nach Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Erwachsenen über 60 Jahren kann die Eliminationshalbwertszeit bis zum Vierfachen verlängert sein.

Kinder

Die rektale Resorptionsgeschwindigkeit bei Kindern ist ähnlich der bei Erwachsenen, aber die Bioverfügbarkeit ist geringer (5–18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser und rektaler Verabreichung ist im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern im Alter von 3–10 Jahren kürzer (1–1,5 Stunden). Der Unterschied deckt sich mit der erhöhten metabolischen Clearance bei Kindern.

Neugeborene

Bei Neugeborenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit im Durchschnitt 6–12 Stunden, vermutlich aufgrund der Unreife der Leber und die Clearance ist reduziert (siehe Abschnitt 4.4).

Übergewichtige Patienten

Die mittlere Halbwertszeit ist bei Übergewichtigen länger als bei nicht Übergewichtigen Patienten (5,9 vs. 2,3 Stunden). Dies ist bedingt durch eine Zunahme von etwa 50 % des für das gesamte Körpergewicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance unterscheidet sich bei Übergewichtigen und nicht Übergewichtigen Patienten nicht wesentlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Eliminationshalbwertszeit bei zirrhotischen Patienten kann länger sein und die Clearance kleiner im Vergleich zu gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist ähnlich der bei gesunden Probanden.

Schwerstkranke Patienten

Die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam ist bei Schwerstkranken bis zum Sechsfachen verlängert.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Personen verlängert (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 10 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Midazolam B. Braun kann ggf. inkompatibel mit basischen parenteralen Präparaten sein, einschließlich Lösungen zur parenteralen Ernährung mit einem basischen pH-Wert.

Midazolam darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die Bicarbonate oder andere basische Lösungen, Aminoglycoside, Amoxicillin, Aminophyllin, Phosphate oder Phenothiazine enthalten, da es sonst zur Ausfällung aufgrund chemischer Inkompatibilität kommen kann.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit Dextranlösungen verdünnt werden.

Es darf nur mit den in Abschnitt 6.6 angeführten Lösungen verdünnt werden.

Es liegen Literaturberichte über Mischinkompatibilitäten mit injizierbaren Präparaten vor, die folgende Wirkstoffe enthalten:

Aciclovir	Imipenem
Albumin	Mezlocillin-Natrium
Alteplase	Omeprazol-Natrium
(Plasminogen-human-Aktivator)	
Amoxicillin-Natrium	Phenobarbital-Natrium
Acetazolamid-Natrium	Phenytoin-Natrium
Bumetanid	Perphenazinenantat
Dexamethason-21-Dihydrogenphosphat	Kaliumcanrenoat
Diazepam	Ranitidinhydrochlorid
Dimenhydrinat	Hydrocortison-21-hydrogensuccinat, Natrium
Methotrexat-Dinatrium	Sulbactam-Natrium/Ampicillin-Natrium
Enoximon	Theophyllin
Flecainidacetat	Thiopental-Natrium
Fluorouracil	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Folsäure	Trometamol
Foscarnet-Natrium	Urokinase
Furosemid-Natrium	

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit des Fertigarzneimittels im unversehrten Behältnis

Glasampullen:	3 Jahre
Polyethylenampullen:	2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch

Dieses Arzneimittel ist unmittelbar nach dem Öffnen des Behältnisses zu verwenden.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung gemäß Anweisungen

Die chemische und physikalische Aufbrauchstabilität beträgt nachweislich 24 Stunden bei Raumtemperatur und 3 Tage bei 5 °C. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollten Verdünnungen sofort nach Herstellung verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung trägt der Anwender die Verantwortung für Lagerzeiten und -bedingungen vor Gebrauch, wobei eine Aufbewahrungsdauer von 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden sollte, sofern die Verdünnung unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Ampullen aus farblosem Glas, Typ I
Inhalt: 1 ml, Packungsgrößen: Packungen zu 10 Ampullen
- Ampullen aus farblosem Glas, Typ I
Inhalt: 3 ml, Packungsgrößen: Packungen zu 10 Ampullen
- Ampullen aus farblosem Glas, Typ I
Inhalt: 10 ml, Packungsgrößen: Packungen zu 5 oder 10 Ampullen
- Transparente Polyethylenampullen (Hochdruckpolyethylen, PE-LD)
Inhalt: 10 ml,
Packungsgrößen: Packungen zu 4, 10 oder 20 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Midazolam B. Braun Ampullen sind nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch oder Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

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

Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu inspizieren. Nur klare, farblose und Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.

Midazolam B. Braun kann in 9 mg/ml (0,9%iger) Kochsalzlösung, 5%iger Glukoselösung, Ringerlösung und Hartmannlösung auf eine Konzentration von 15 mg Midazolam pro 100–1000 ml Infusionslösung verdünnt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Deutschland

Postadresse:

34209 Melsungen, Deutschland

Telefon: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

50451.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

12/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Midazolam B. Braun 5 mg/ml Injektionslösung, Ampullen zu 1 ml und 3 ml:

Verschreibungspflichtig

Midazolam B. Braun 5 mg/ml Injektionslösung, Ampullen zu 10 ml:

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt