

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam-hameln 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung
 Midazolam-hameln 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung
 Midazolam-hameln 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Midazolam-hameln 1 mg/ml enthält: Midazolamhydrochlorid 1,11 mg (entspricht 1 mg Midazolam).

Jede Ampulle/Durchstechflasche mit 2 ml, 5 ml, 10 ml bzw. 50 ml enthält jeweils 2 mg, 5 mg, 10 mg bzw. 50 mg Midazolam.

1 ml Midazolam-hameln 2 mg/ml enthält: Midazolamhydrochlorid 2,22 mg (entspricht 2 mg Midazolam).

Jede Ampulle/Durchstechflasche mit 5 ml, 25 ml bzw. 50 ml enthält jeweils 10 mg, 50 mg bzw. 100 mg Midazolam.

1 ml Midazolam-hameln 5 mg/ml enthält: Midazolamhydrochlorid 5,56 mg (entspricht 5 mg Midazolam).

Jede Ampulle mit 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml bzw. 18 ml enthält jeweils 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg bzw. 90 mg Midazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Midazolam-hameln 1 mg/ml enthält 3,47 mg Natrium pro ml.

Midazolam-hameln 2 mg/ml enthält 3,38 mg Natrium pro ml.

Midazolam-hameln 5 mg/ml enthält 3,16 mg Natrium pro ml.

Dies ist zu beachten bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung

Das Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

pH 2,9–3,7

Osmolalität 275–305 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam-hameln ist ein schlafinduzierendes 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

Dosierung

Standarddosierung

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationsphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend 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 folgenden Tabelle sind Standarddosierungen aufgeführt. Weitere Einzelheiten sind dem Text im Anschluss an die Tabelle zu entnehmen.

Indikation	Erwachsene < 60 J.	Erwachsene ≥ 60 J./Patienten mit red. Allgemeinzustand oder chron. Erkrankung	Kinder
Analgosedierung	i.v. Anfangsdosis: 2–2,5 mg Titrationsdosis: 1 mg Gesamtdosis: 3,5–7,5 mg	i.v. Anfangsdosis: 0,5–1 mg Titrationsdosis: 0,5–1 mg Gesamtdosis: < 3,5 mg	i.v. bei Patienten 6 Mon. – 5 Jahre Anfangsdosis: 0,05–0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg i.v. bei Patienten 6–12 Jahre Anfangsdosis: 0,025–0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg rektal > 6 Mon. 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 Jahre 0,05–0,15 mg/kg
Prämedikation zur Narkose	i.v. 1–2 mg wiederholt i.m. 0,07–0,1 mg/kg	i.v. Anfangsdosis: 0,5 mg Falls erforderlich, einschleichen- de Dosierung i.m. 0,025–0,05 mg/kg	rektal > 6 Mon. 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 Jahre 0,08–0,2 mg/kg
Narkoseeinleitung	i.v. 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 ohne Prämedikation)	i.v. 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 ohne Prämedikation)	
Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose	i.v. Intermittierende Dosierung mit 0,03–0,1 mg/kg oder Dauer- infusion mit 0,03–0,1 mg/kg/h	i.v. Dosierung niedriger als bei Erwachsenen < 60 Jahre empfohlen	
Sedierung auf der Intensivstation	i.v. Bolusdosis: 0,03–0,3 mg/kg in Schritten von 1–2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03–0,2 mg/kg/h		i.v. bei Neugeborenen mit Gestations- alter < 32 Wochen 0,03 mg/kg/h i.v. bei Neugeborenen mit Gestations- alter > 32 Wochen und Kinder bis 6 Mon. 0,06 mg/kg/h i.v. bei Patienten > 6 Mon. Bolusdosis: 0,05–0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06–0,12 mg/kg/h

Art der Anwendung

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

Erwachsene

Die i.v. 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 Jahre 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 0,5–1 mg-Dosen angewendet werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirksamkeit unter Umständen nicht so schnell erreicht wird, sollten weitere Midazolam-Gaben nur sehr langsam und sorgfältig erfolgen. 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 Dosisgabe ausreichend einschätzen zu können. Ist eine weitere Sedierung erforderlich, so ist in kleinen Dosisschritten bis zur Erreichung des gewünschten Sedierungsgrads fortzufahren. Säuglinge und Kleinkinder < 5 Jahren benötigen möglicherweise wesentlich höhere Dosen (mg/kg) als ältere Kinder und Jugendliche.

- Kinder < 6 Monate: 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 > 6 Monate und < 5 Jahre: Anfangsdosis 0,05 bis 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. Die höheren Dosierungen können die Sedierung verlängern

und das Risiko einer Hypoventilation bedingen.

- Kinder von 6 bis 12 Jahren: 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 von 12 bis 16 Jahren: Dosierung wie Erwachsene

Rektale Anwendung: Die Gesamtdosis Midazolam liegt in der Regel zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg. Die rektale Anwendung der Ampullen-/Durchstechflaschen-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 bis zu 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 intramuskulär oder intravenös (in eine große Muskelmassage, 20–60 Minuten vor Einleitung der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (s.u.) 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 intramuskulär 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 je nach Bedarf langsam zu steigern. Empfohlen wird eine i.m. Dosis von 0,025 bis 0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Narkosemitteln

muss die Midazolam-Dosis reduziert werden. In der Regel beträgt die Dosis 2–3 mg.

Pädiatrische Patienten

Neugeborene und Kinder bis 6 Monate

Die Anwendung bei Kindern unter 6 Monate wird aufgrund der begrenzt verfügbaren Daten 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 Ampullenlösung 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 Dosisbereich von 0,08–0,2 mg/kg i.m. appliziertem Midazolam hat sich jedoch als sicher und wirksam erwiesen. Bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren sind im Verhältnis zum Körpergewicht proportional 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 Anästhetika 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 Sedierungsgrad wird durch eine schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Die i.v. Einleitungsdosis Midazolam sollte allmählich und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosisschritt von max. 5 mg über 20–30 Sek., mit einem Zeitintervall von 2 Minuten zwischen den einzelnen Dosisschritten, injiziert wird.

- Bei Erwachsenen unter 60 Jahren mit Prämedikation reicht in der Regel eine i.v. Dosis von 0,15–0,2 mg/kg aus. Bei Patienten < 60 Jahre ohne Prämedikation kann die Dosis höher sein (0,3 bis 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 Erwachsenen 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 intravenöser Verabreichung 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 bis 0,3 mg/kg. Bei Patienten ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder anderen Schwachzuständen ist die zur Einleitung benötigte Midazolam-dosis üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15 bis 0,25 mg/kg reicht hier in der Regel aus.

Sedative Komponente einer Kombinationsanästhesie

Erwachsene

Soll Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsanästhesie 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 Erwachsenen 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 Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Intravenöse Bolusgabe: 0,03–0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1 bis 2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20–30 Sek. injiziert, zwischen den einzelnen Dosis-schritten sollten 2 Minuten liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Bolusdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen. Wird Midazolam mit potenten 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 unter Umständen erhöht werden.

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monate

Die Anfangsdosis von Midazolam als i.v. Dauerinfusion sollte bei Neugeborenen

mit einem Gestationsalter < 32 Wochen 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) bzw. bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter > 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 i.v. 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 i.v. Dauerinfusion von 0,06–0,12 mg/kg/h (1–2 µg/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 i.v. anzuwenden.

Bei Einleitung einer Midazolaminfusion bei kreislaufgeschwächten Patienten sollte die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten angehoben und der Patient auf hämodynamische Instabilitäten wie z. B. Hypotonie überwacht werden. 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 eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer intravenösen Einzeldosis vergleichbar mit der von gesunden Freiwilligen. Nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei der Patientengruppe mit Niereninsuffizienz jedoch beträchtlich höher, vermutlich aufgrund der Akkumulation von α -Hydroxymidazolamglucuronid.

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

Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz reduziert die Clearance von Midazolam i.v. mit einem anschließenden 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

Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Analosedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten verabreicht werden, die über eine vollständige Einrichtung zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion verfügen, sowie von Personen, die besonders im Erkennen und in der Behandlung von erwarteten unerwünschten Ereignissen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation geschult wurden. Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden berichtet, 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 eingeschränkter Atemfunktion.

Kinder

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion 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, chronischer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz)
- Kinder, vor allem Kinder mit Herz-Kreislaufschwäche

Die Dosierung bei diesen Risikopatienten muss niedriger sein (siehe Abschnitt 4.2), außerdem müssen sie ständig auf frühe An-

zeichen von Änderungen der Vitalfunktionen überwacht werden.

Vorsicht ist angebracht, wenn Benzodiazepine bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese angewendet werden sollen.

Wie bei allen Substanzen mit zentral dämpfenden und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften 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 und ist außerdem höher bei Patienten mit einer Anamnese von Alkohol- bzw. Drogenabusus (siehe Abschnitt 4.8).

Entzugerscheinungen

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

halten. Es kann daher eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis 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).

Kinder und Jugendliche

Früh- und Neugeborene:

Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Apnoe ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene ohne Intubation sediert werden sollen. 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 zur Sedierung auf der Intensivstation angezeigt. Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation, daher muss die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung in kleinen Schritten erfolgen. Außerdem ist eine sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung unerlässlich (siehe auch Abschnitt „Frühgeborene“ weiter oben).

Gleichzeitige Einnahme von Alkohol/ ZNS-dämpfenden Substanzen:

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit Alkohol bzw. ZNS-dämpfenden Substanzen sollte vermieden werden. Eine 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:

Bei Patienten mit einer Anamnese von Alkohol- oder Drogenabusus ist die Anwendung von Midazolam, wie auch die anderer Benzodiazepine, zu vermeiden.

Entlassungskriterien:

Nach Verabreichung von Midazolam sollten Patienten das Krankenhaus oder die Arztpraxis erst verlassen, wenn es der behandelnde Arzt für angebracht hält und auch nur, wenn sie von einem Betreuer begleitet werden. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung nach Hause begleitet wird.

Midazolam-hameln 1 mg/ml enthält 3,47 mg Natrium pro ml.

Midazolam-hameln 2 mg/ml enthält 3,38 mg Natrium pro ml.

Midazolam-hameln 5 mg/ml enthält 3,16 mg Natrium pro ml.

Zu beachten bei Patienten, die eine salzarme Kost benötigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Midazolam wird durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen zu erhöhen bzw. zu erniedrigen, weshalb die Wirkungen von Midazolam entsprechende Dosisanpassungen erfordern.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam im Vergleich zur i. v. Anwendung stärker ausgeprägt, vor allem da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorhanden ist. Beim oralen Applikationsweg werden sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert, während beim parenteralen Applikationsweg nur eine Änderung in der systemischen Clearance erfolgt.

Nach einer intravenösen Einzelgabe von Midazolam wird die Auswirkung auf die maximale klinische Wirkung aufgrund der CYP3A4-Hemmung gering sein, während es zu einer längeren Wirkungsdauer kommen kann. Nach länger dauernder Verabreichung von Midazolam sind jedoch bei Vorliegen einer CYP3A-Hemmung sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Wirkung erhöht.

Es liegen keine Studien zur CYP3A4-Modulierung der Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Es ist davon auszugehen, dass die 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 Vitalzeichen während der Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überwachen, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie nach gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Hemmers ausgeprägter sein und länger anhalten können. Es ist auch zu beachten, dass die Verabreichung höherer Dosierungen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden – z. B. auf der Intensivstation – zu lang andauernden hypnotischen Effekten, verzögerter Genesung und Atemdepression führen kann, weshalb Dosisanpassungen erforderlich sind.

Hinsichtlich der Induktion ist zu beachten, dass der Prozess der Induktion mehrere Tage benötigt, um seine maximale Wirkung zu erreichen, und auch wieder einige Tage, um abzuklingen. Man geht davon aus, dass eine kurzfristige Behandlung mit einem Induktor (im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor) zu weniger offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führt. Bei starken Induktoren kann jedoch selbst nach kurzzeitiger Behandlung eine deutliche Induktion nicht ausgeschlossen werden.

Eine Veränderung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Midazolam ist nicht bekannt.

Arzneimittel, die CYP3A hemmen

Azol-Antimykotika

- Ketoconazol bewirkte eine fünffache Erhöhung der Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache zunahm. Parenteral sollte Midazolam nur auf einer Intensivstation oder ähnlicher Einrichtung zusammen mit dem starken CYP3A-Hemmer Ketoconazol verabreicht werden, damit die engmaschige klinische Überwachung im Falle einer Atemdepression bzw. verlängerten Sedierung sichergestellt ist. Besonders wenn mehr als eine intravenöse Dosis Midazolam verabreicht wird, ist eine stufenweise Dosierung und Dosisanpassung in Betracht zu ziehen. Die gleiche Empfehlung gilt auch für andere Azol-Antimykotika (siehe unten), da erhöhte sedierende Wirkung von Midazolam i. v., wenn gleich in geringerer Intensität, gemeldet werden.
- Voriconazole bewirkte eine dreifache Erhöhung der Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam, während seine Eliminations-Halbwertszeit um etwa das Dreifache zunahm.
- Sowohl Fluconazol als auch Itraconazol erhöhten die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um das Zwei- bis Dreifache, bei gleichzeitigem Anstieg der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-fache für Itraconazol und 1,5-fache für Fluconazol.
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um etwa das Zweifache.

Es sollte bedacht werden, dass bei oraler Gabe von Midazolam dessen Aufnahme wesentlich höher ist als oben angegeben, vor allem bei Verabreichung zusammen mit Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol.

Midazolam-Ampullen sind nicht für die orale Verabreichung geeignet.

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin führte zu einer etwa 1,6- bis 2-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam bei gleichzeitiger Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-fache.
- Clarithromycin erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um das bis zu 2,5-fache, verbunden mit einer 1,5- bis 2-fachen Erhöhung der Halbwertszeit.

Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

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

HIV-Protease-Hemmer

- Saquinavir und andere HIV-Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Verabreichung

mit Protease-Hemmern kann zu einem deutlichen Anstieg der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir verstärktem Lopinavir nahm die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um das 5,4-fache zu, mit einem ähnlichen Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Wenn Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern verabreicht wird, sollte die Behandlung entsprechend der Beschreibung für Azol-Antimykotika (siehe Ketoconazol) im vorherigen Abschnitt erfolgen.

Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

Basierend auf den Daten für andere CYP3A4-Hemmer geht man davon aus, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Gabe erheblich höher sind. Protease-Hemmer dürfen daher nicht gleichzeitig mit oral gegebenem Midazolam angewendet werden.

Kalziumkanalblocker

- Diltiazem: Eine Einzelgabe Diltiazem erhöht die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um etwa 25 % und verlängert die terminale Halbwertszeit um 43 %.

Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

- Verapamil/Diltiazem erhöhen die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Midazolam um das 3- bzw. 4-fache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam erhöhte sich um 41 % bzw. 49 %.

Sonstige Arzneimittel

- Atorvastatin führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der Plasmakonzentration von Midazolam i. v. im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

- Nefazodon erhöhte die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um das 4,6-fache, verbunden mit einer 1,6-fachen Erhöhung der Halbwertszeit.
- Aprepitant erhöhte ab 80 mg/Tag dosisabhängig die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um das 3,3-fache, verbunden mit einer 2-fachen Erhöhung der Halbwertszeit.

Arzneimittel, die CYP3A induzieren

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

Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

- Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Midazolam bei gesunden Probanden um 96 %, seine psychomotorischen Effekte waren fast völlig verschwunden.
- Carbamazepin/Phenytoin: Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um bis zu 90 % und einer Verkürzung der Halbwertszeit von 60 %.

- Efavirenz: Die Fünffache Erhöhung des Verhältnisses des vom CYP3A-generierten Metaboliten α -Hydroxymidazolam und Midazolam bestätigt die CYP3A-induzierende Wirkung.

Phytopharmaka

- Johanniskraut senkte die Plasmakonzentration von Midazolam um etwa 20–40 %, verbunden mit einer Verkürzung der terminalen Halbwertszeit von etwa 15–17 %. Die Induktion von CYP3A4 variiert je nach Johanniskrautextrakt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Beispiele hierfür 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. Es wird dringend empfohlen, den Konsum von Alkohol während der Einnahme von Midazolam zu meiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Beurteilung der Sicherheit von Midazolam während der Schwangerschaft vor. Aus tierexperimentellen Studien haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Fetotoxizität beobachtet. Es liegen keine Informationen zur Einnahme 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 fetalen Herzfrequenz, herabgesetzte Muskelspannung, 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 nur 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.

Stillzeit

Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach einer Gabe von Midazolam 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, eine 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

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nach Injektion von Midazolam wurde sehr selten über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt

Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, Herz-Kreislauf-Reaktionen, Bronchospasmus), anaphylaktischer Schock.

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt

Verwirrtheit, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Delirium.

Es ist von paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Bewegungen und Muskeltremor), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutreaktion, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Körperverletzung berichtet worden, insbesondere bei Kindern und älteren Menschen.

Abhängigkeit: Die Anwendung von Midazolam, auch in therapeutischen Dosen, kann zu körperlicher Abhängigkeit führen. Das Absetzen des Arzneimittels, vor allem plötzliches Absetzen, nach längerer intravenöser Gabe kann von Entzugserscheinungen, einschließlich Entzugskrämpfen, begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt

Längere Sedierung, verminderte Wachsamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, postoperative Sedierung, anterograde Amnesie, deren Dauer in unmittelbarem Zusammenhang mit der verabreichten Dosis steht. Die anterograde Amnesie kann auch am Ende des Eingriffs noch vorliegen, in Einzelfällen wurde über eine noch längere Dauer der Amnesie berichtet. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen wurde über Krämpfe berichtet.

Herzerkrankungen:

Nicht bekannt

Es sind schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen aufgetreten, u.a. Herzstillstand, Hypotonie, Bradykardie, vasodilatierende Wirkungen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorher bestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion höher, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege:

Nicht bekannt

Es wurden schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wie Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus berichtet. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorher bestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion höher, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4). Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt

Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und Hautanhangsorgane:

Nicht bekannt

Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Nicht bekannt

Müdigkeit, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle, Thrombophlebitis, Thrombose.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Nicht bekannt

Bei älteren Benzodiazepin-Anwendern wurde ein erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche festgestellt.

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, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Wie andere Benzodiazepine führt auch Midazolam häufig zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Midazolam ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, kann aber zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, kardiorespiratorischer Depression und in seltenen Fällen zum Koma führen. Falls es zu einem Koma kommt, dauert dieses in der Regel einige Stunden, kann sich aber auch länger hinziehen und besonders bei älteren Patienten zyklisch verlaufen. Bei Patienten mit vorher bestehenden Atemwegserkrankungen sind die atemdepressiven Wirkungen von Benzodiazepinen schwerwiegend. Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer ZNS-dämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

Gegenmaßnahmen

Überwachung der Vitalzeichen des Patienten und, je nach klinischem Zustand des Patienten, Einleitung unterstützender Maßnahmen. Bei den Patienten kann insbesondere eine symptomatische Behandlung der kardiorespiratorischen oder zentralnervösen Wirkungen erforderlich sein.

Bei oraler Einnahme sollte eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen, z.B. der Gabe von Aktivkohle innerhalb von 1–2 Stunden, verhindert werden. Bei schlaftrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege freizuhalten. Bei einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Bei schwerer ZNS-Depression ist die Anwendung von Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, in Betracht zu ziehen. Flumazenil darf nur unter engmaschiger Überwachung verabreicht 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, welche die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Weitere Informationen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch dieses Arzneimittels finden sich in der Fachinformation von Flumazenil.

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 er-

geben 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 Muskel relaxierenden 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 i. m. 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 i. v. 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 sind 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.

Biotransformation

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.

Elimination

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 wiedergefunden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wieder gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Alpha-Hydroxy-Midazo-

lam liegt unter 1 Stunde. Die Eliminationskinetik von Midazolam ist für die i. v. Infusion die gleiche wie nach Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei Risikopatienten

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 bis 18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach i. v. und rektaler Applikation ist bei Kindern im Alter von 3–10 Jahren (1 bis 1,5 Stunden) kürzer verglichen mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten Stoffwechsel-Clearance 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).

Übergewicht

Bei übergewichtigen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit im Vergleich zu nicht-übergewichtigen Personen größer (5,9 verglichen mit 2,3 Stunden). Grund dafür ist eine etwa 50%ige Zunahme des um das Körpergesamtwert korrigierte Verteilungsvolumens. Die Clearance ist bei Über- und Normalgewichtigen vergleichbar.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten verlängert und die Clearance kürzer sein als bei gesunden Probanden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Schwerkranke

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

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

Neben den bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Informationen gibt es für den verordnenden Arzt keine weiteren relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
 Natriumchlorid
 Salzsäure

6.2 Inkompatibilitäten

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

Wenn eine Mischung mit anderen Arzneimitteln beabsichtigt wird, muss vor der Verabreichung die Kompatibilität geprüft werden.

Midazolam fällt in Hydrogencarbonathaltigen Lösungen aus. Theoretisch ist die Midazolam-Injektionslösung in Lösungen mit einem neutralen oder basischen pH-Wert wahrscheinlich instabil. Wird Midazolam mit Albumin, Amoxicillin-Natrium, Ampicillin-Natrium, Bumetanid, Dexamethason-Natriumphosphat, Dimenhydrinat, Floxacillin-Natrium, Furosemid, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Pentobarbital-Natrium, Perphenazin, Prochlorperazinedisilat, Ranitidin, Thiopental-Natrium oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol gemischt, bildet sich sofort ein weißer Niederschlag.

Mit Nafcillin-Natrium bildet sich ein Schleier, dem sofort ein weißer Niederschlag folgt. Mit Ceftazidim bildet sich ein Schleier.

Mit Methotrexat-Natrium bildet sich ein gelber Niederschlag. Mit Clonidinhydrochlorid entsteht eine orange Verfärbung. Mit Omeprazol-Natrium entsteht eine braune Verfärbung, auf die ein brauner Niederschlag folgt. Mit Fosarnet-Natrium bildet sich ein Gas. Des weiteren sollte Midazolam nicht mit Aciclovir, Albumin, Alteplase, Acetazolamid-Natrium, Diazepam, Enoximon, Flecainidacetat, Fluorouracil, Imipenem, Mezlocillin-Natrium, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Kaliumcanrenoat, Sulbactam-Natrium, Theophyllin, Trometamol und Urokinase gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor dem ersten Öffnen

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Midazolam-hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml oder 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität in Gebrauch befindlicher Verdünnungen (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 72 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollten die Verdünnungen sofort verbraucht werden. Geschieht dies nicht, trägt der Benutzer die Verantwortung für die Lagerzeiten und Lagerbedingungen in Gebrauch befindlicher Lösungen. Sofern die Herstellung der Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung und Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesMidazolam-hameln 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung:

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 2, 5 oder 10 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit 5 Amp. à 2 ml
10 Amp. à 2 ml
25 Amp. à 2 ml
50 Amp. à 2 ml
100 Amp. à 2 ml

Packungen mit 5 Amp. à 5 ml
10 Amp. à 5 ml
25 Amp. à 5 ml
50 Amp. à 5 ml
100 Amp. à 5 ml

Packungen mit 5 Amp. à 10 ml
10 Amp. à 10 ml
25 Amp. à 10 ml
50 Amp. à 10 ml
100 Amp. à 10 ml

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit einem Brombutyl-Kunststoff-Verschluss und einem Inhalt von 50 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 Durchstechflasche à 50 ml
5 Durchstechflaschen à 50 ml
10 Durchstechflaschen à 50 ml

Midazolam-hameln 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung:

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 5 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit 5 Amp. à 5 ml
10 Amp. à 5 ml
25 Amp. à 5 ml
50 Amp. à 5 ml
100 Amp. à 5 ml

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 25 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit 5 Amp. à 25 ml
10 Amp. à 25 ml
10 × 5 Amp. à 25 ml
10 × 10 Amp. à 25 ml

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit Brombutyl-Kunststoff-Verschluss und einem Inhalt von 50 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 Durchstechflasche à 50 ml
5 Durchstechflaschen à 50 ml
10 Durchstechflaschen à 50 ml

Midazolam-hameln 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung:

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 1, 2, 3, 5, 10 oder 18 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit 5 Amp. à 1 ml
10 Amp. à 1 ml
25 Amp. à 1 ml
50 Amp. à 1 ml
100 Amp. à 1 ml

Packungen mit 5 Amp. à 2 ml
10 Amp. à 2 ml
25 Amp. à 2 ml
50 Amp. à 2 ml
100 Amp. à 2 ml

Packungen mit 5 Amp. à 3 ml
10 Amp. à 3 ml
25 Amp. à 3 ml
50 Amp. à 3 ml
100 Amp. à 3 ml

Packungen mit 5 Amp. à 5 ml
10 Amp. à 5 ml
25 Amp. à 5 ml
50 Amp. à 5 ml
100 Amp. à 5 ml

Packungen mit 5 Amp. à 10 ml
10 Amp. à 10 ml
25 Amp. à 10 ml
50 Amp. à 10 ml
100 Amp. à 10 ml

Packungen mit 5 Amp. à 18 ml
10 Amp. à 18 ml
25 Amp. à 18 ml
50 Amp. à 18 ml
100 Amp. à 18 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibel mit folgenden Infusionslösungen

- 0,9 % Natriumchloridlösung
- 5 % Dextroselösung
- 10 % Dextroselösung
- Ringerlösung

Diese Lösungen sind 3 Tage bei Raumtemperatur stabil.

Um Inkompatibilitäten mit anderen Lösungen zu vermeiden, darf Midazolam-hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml oder 5 mg/ml nur mit den oben genannten Infusionslösungen gemischt werden (siehe auch Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten).

Die Injektionslösung soll vor der Anwendung visuell geprüft werden. Nur Injektionslösungen ohne sichtbare Partikel verwenden.

Für die Lagerung von sterilen Produkten, die geöffnet, verdünnt oder rekonstituiert werden siehe Abschnitt 6.3.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharmaceuticals gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln, Deutschland

Mitvertrieb:

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln, Deutschland

8. ZULASSUNGNUMMERN

47046.00.00
47046.01.00
47046.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
28.03.2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
10.08.2010

10. STAND DER INFORMATION

12.02.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt