

Midazolam-ratiopharm[®]

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/1 ml Injektionslösung
Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/5 ml Injektionslösung
Midazolam-ratiopharm[®] 15 mg/3 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/1 ml Injektionslösung
Jede Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Midazolam (als Hydrochlorid).

Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/5 ml Injektionslösung
Jede Ampulle zu 5 ml Injektionslösung enthält 5 mg Midazolam (als Hydrochlorid).

Midazolam-ratiopharm[®] 15 mg/3 ml Injektionslösung
Jede Ampulle zu 3 ml Injektionslösung enthält 15 mg Midazolam (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid, Natriumhydroxid
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam-ratiopharm[®] ist ein schlafinduzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

Erwachsene

- 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

Kinder

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

STANDARDDOSIERUNG

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationphase 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 > 60 Jahre, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer

Midazolam-ratiopharm®

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

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.

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

DOSIERUNG FÜR ANALGOSEDIERUNG

Für die Analgosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam *i.v.* angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und eingeschlichen werden, von einer raschen Applikation oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzusehen. Je nach Körperzustand des Patienten und dem genauen Verabreichungsmodus (z. B. Injektionsgeschwindigkeit, verabreichte Menge) kann der Eintritt der Sedierung individuell unterschiedlich erfolgen. Wenn erforderlich, können weitere Dosen individuell nach Bedarf gegeben werden. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 2 Minuten nach 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 < 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 > 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung wird mit einer

Midazolam-ratiopharm[®]

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

Dosis von 0,5-1 mg begonnen. Je nach Bedarf können weitere 0,5- bis 1-mg-Dosen angewendet werden. Eine höhere Gesamtdosis als 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Kinder (siehe Abschnitt 4.3)

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

Rektale Anwendung

Die Gesamtdosis Midazolam liegt in der Regel zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg. Die rektale Anwendung der Lösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden. Die gesamte Dosis wird auf einmal appliziert, mehrfache rektale Gaben sind zu vermeiden. Die Anwendung bei Kindern bis zu 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

I.m.-Anwendung

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

Bei Kindern mit einem Körpergewicht < 15 kg darf die Konzentration der Midazolam-Lösung 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 (Auslösen 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 i.m. (in eine große Muskelmasse, 20-60 Minuten vor Einleitung der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (siehe unten) zu verabreichen. Die Patienten müssen nach der Prämedikation entsprechend 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 0,07-0,1 mg/kg (i.m.) empfohlen. Bei Erwachsenen > 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung ist die Dosis zu reduzieren und individuell anzupassen. Empfohlen wird eine i.m.-Dosis von 0,025-0,05 mg/kg. In der Regel beträgt die Dosis 2-3 mg.

Midazolam-ratiopharm[®]**ratiopharm****5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung***Kinder (siehe Abschnitt 4.3)***Rektale Anwendung**

Die gesamte Midazolam-Dosis, die im Normalfall 0,3-0,5 mg/kg beträgt, ist 15-30 Minuten vor Einleitung der Narkose zu verabreichen. Die rektale Applikation der Lösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden.

I.m.-Anwendung

Da die i.m.-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 proportionale höhere Dosen erforderlich als bei Erwachsenen.

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

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

Narkoseeinleitung*Erwachsene*

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor anderen Narkosemitteln angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu steigern. Soll die Narkose mit Midazolam vor oder zusammen mit der Gabe von anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika eingeleitet werden, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Mittel deutlich zu reduzieren. Der gewünschte Narkosegrad wird durch eine schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Die i.v.-Einleitungsdosis von Midazolam sollte allmählich und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosisschritt von max. 5 mg über 20-30 Sekunden, mit einem Zeitintervall von 2 Minuten zwischen den einzelnen Dosisschritten, injiziert wird.

- Bei Erwachsenen < 60 Jahren 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 (0,3-0,35 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 > 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung beträgt die i.v. verabreichte Dosis 0,1-0,2 mg/kg. Bei Patienten > 60 Jahre ohne Prämedikation ist in der Regel eine größere Menge Midazolam zur Einleitung erforderlich; empfohlen wird eine Anfangsdosis von 0,15-0,3 mg/kg. Bei Patienten ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder anderen Schwächezuständen ist die zur Einleitung benötigte Midazolam-Dosis üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15-0,25 mg/kg reicht hier in der Regel aus.

Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose*Erwachsene*

Soll Midazolam die sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose sein, so erfolgt die Applikation entweder durch weitere intermittierende kleine i.v.-Gaben (Dosisbereich 0,03-0,1 mg/kg) oder als i.v. 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 > 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

I.v.-Bolusgabe: 0,03-0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1-2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20-30 Sekunden injiziert, zwischen den einzelnen Dosisschritten sollten 2 Minuten liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Bolusdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen. Wird Midazolam 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.

Midazolam-ratiopharm[®]

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

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

Kinder > 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 i.v. 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 Midazolam-Infusion bei kreislaufgeschwächten Patienten ist die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten anzuheben und der Patient auf hämodynamische Instabilitäten wie z. B. Hypotonie zu überwachen. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressiven Wirkungen von Midazolam und benötigen eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung.

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten (siehe Abschnitt 4.3)

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 i.v.-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 Arzneistoffs verringert wird.

Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen sorgfältig überwacht werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Analosedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur verwendet werden, wenn alters- und körpergrößengerechte Reanimationseinrichtungen vorhanden sind, da die i.v.-Gabe von Midazolam die Myokardkontraktilität unterdrücken und Apnoe hervorrufen kann. In seltenen Fällen kam es zu schweren kardiorespiratorischen Nebenwirkungen, 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. Kinder < 6 Monate 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 > 60 Jahre
- Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung, z. B.
- Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz
- Kinder, vor allem Kinder mit Kreislaufschwäche

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

Midazolam-ratiopharm[®]

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von *Midazolam-ratiopharm*[®] und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie *Midazolam-ratiopharm*[®] zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Anwendung von *Midazolam-ratiopharm*[®] zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden.

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

Wie bei allen Substanzen mit zentraldämpfenden 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.

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 Ausschleichen des Arzneimittels empfohlen.

Amnesie

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

Paradoxe Reaktionen

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

Verzögerte Ausscheidung von Midazolam

Die Ausscheidung von Midazolam kann bei Patienten verändert sein, die CYP3A4-hemmende oder -induzierende Arzneimittel erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Früh- und Neugeborene

Aufgrund eines erhöhten Apnoerisikos ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene 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 Patientengruppe ist deshalb eine rasche i.v.-Gabe zu vermeiden.

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

Bei Langzeitanwendung (Indikation Sedierung auf der Intensivstation) größerer Mengen ist bei Patienten unter kochsalzreicher Diät aber der Natriumgehalt der Injektionslösungen zu berücksichtigen.

Midazolam-ratiopharm[®]

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/1 ml Injektionslösung Dieses Arzneimittel enthält 3,1 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 0,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/5 ml Injektionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 16,8 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Midazolam-ratiopharm[®] 15 mg/3 ml Injektionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 9,4 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 0,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Midazolam wird fast ausschließlich über das Isoenzym CYP3A4 des Cytochroms P450 (CYP450) vermittelt. CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4) und -Induktoren, aber auch andere Wirkstoffe (siehe unten) können zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führen.

Da Midazolam einem ausgeprägten First-pass-Effekt unterliegt, wäre parenteral verabreichtes Midazolam prinzipiell von Stoffwechselinteraktionen weniger betroffen und klinisch relevante Auswirkungen dürften begrenzt sein.

Itraconazol, Fluconazol und Ketoconazol

Die gleichzeitige Gabe von peroralem Midazolam und einigen Antimykotika vom Typ der Azole (Itraconazol, Fluconazol, Ketoconazol) führte zu deutlich erhöhten Midazolam-Plasmaspiegeln und verlängerte seine Eliminationshalbwertszeit, mit einem dadurch bedingten starken Leistungsabfall in psychosedativen Tests. Die Eliminationshalbwertszeiten waren ungefähr von 3 auf 8 Stunden erhöht.

Bei einer Bolus-Einzelgabe von Midazolam zur kurzfristigen Sedierung wurde die Wirkung von Midazolam durch Itraconazol nicht klinisch signifikant erhöht oder verlängert. Eine Dosisreduktion ist daher nicht erforderlich. Die Verabreichung höherer Dosierungen oder länger andauernde Infusionen von Midazolam bei Patienten unter Itraconazol-, Fluconazol- oder Ketoconazol-Behandlung – z. B. während einer Intensivbehandlung – kann zu langandauernden hypnotischen Effekten, möglicherweise einer verlängerten Aufwachzeit und eventuell einer Atemdepression führen, weshalb Dosisanpassungen erforderlich sind.

Verapamil und Diltiazem

In-vivo-Interaktionsstudien zu intravenösem Midazolam und Verapamil oder Diltiazem liegen nicht vor.

Wie erwartet unterlag die Pharmakokinetik von peroralem Midazolam klinisch signifikanten Schwankungen, wenn es mit diesen Kalzium-Antagonisten zusammen verabreicht wurde: Vor allem kam es zu fast einer Verdopplung der Halbwertszeit und der maximalen Plasmakonzentration, was zu einer stark reduzierten Leistung bei Koordinations- und kognitiven Funktionstests mit gleichzeitig tiefer Sedierung führte. Bei peroraler Anwendung von Midazolam wird in der Regel eine Dosisanpassung empfohlen. Obwohl bei Gabe von Midazolam zur kurzfristigen Sedierung keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen erwartet werden, ist Vorsicht geboten, wenn Midazolam i.v. gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem appliziert wird.

Makrolid-Antibiotika: Erythromycin und Clarithromycin

Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Erythromycin oder Clarithromycin erhöhte je nach Studie den AUC-Wert von Midazolam um etwa das Vierfache und die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam um mehr als das Zweifache. In psychomotorischen Tests wurden deutliche Veränderungen beobachtet, bei oraler Anwendung wird daher wegen der erheblich verzögerten Aufwachzeit eine Dosisanpassung von Midazolam angeraten.

Bei Bolus-Einzelgabe von Midazolam zur kurzfristigen Sedierung führte die Gabe von Erythromycin zu keiner klinisch signifikanten Erhöhung oder Verlängerung der Wirkung von Midazolam, wenn auch eine signifikante Reduzierung bei der Plasma-Clearance festgestellt wurde. Vorsicht ist geboten, wenn Midazolam i.v. gleichzeitig mit Erythromycin oder Clarithromycin verabreicht wird. Mit anderen Antibiotika aus der Klasse der Makrolide wurden für Midazolam keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen festgestellt.

Cimetidin und Ranitidin

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin (Dosis \geq 800 mg/Tag) und Midazolam i.v. führte zu einer leichten Erhöhung der Steady-state-Plasmakonzentration von Midazolam, was möglicherweise die Aufwachzeit verzögert haben könnte, während die gleichzeitige Gabe von Ranitidin keine Auswirkung hatte. Cimetidin und Ranitidin hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von peroral gegebenem Midazolam. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass Midazolam i.v. mit den üblichen Cimetidin-Dosen (d. h. 400 mg/Tag) verabreicht werden kann und dass bei gleichzeitiger Einnahme von Ranitidin keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Midazolam-ratiopharm®**ratiopharm****5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung***Saquinavir*

Bei 12 gesunden Probanden reduzierte die gleichzeitige Anwendung einer i.v.-Einzelgabe von 0,05 mg/kg Midazolam nach 3- oder 5-tägiger Saquinavir-Behandlung (1200 mg 3-mal täglich) die Midazolam-Clearance um 56 % und erhöhte die Eliminationshalbwertszeit von 4,1 auf 9,5 Stunden. Nur die subjektiv empfundenen Wirkungen von Midazolam (visuelle Analogskalen mit dem Item „Arzneimittelwirkung insgesamt“) wurden durch Saquinavir verstärkt.

Aus diesem Grund ist eine einzelne Bolusgabe von Midazolam i.v. in Kombination mit Saquinavir möglich. Dennoch wird während einer länger andauernden Midazolam-Infusion eine Reduzierung der Gesamtdosis empfohlen, um eine verzögerte Aufwachphase zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Protease-Inhibitoren: Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Amprenavir

Interaktionsstudien *in vivo* mit intravenösem Midazolam und anderen Protease-Inhibitoren liegen nicht vor. Angesichts der Tatsache, dass Saquinavir von allen Proteasehemmern die schwächste CYP3A4-hemmende Wirkung hat, sollte Midazolam bei längerfristiger Infusionsgabe systematisch reduziert werden, wenn es mit anderen Proteaseinhibitoren als Saquinavir kombiniert wird.

ZNS-dämpfende Arzneimittel

Andere sedierende Arzneimittel können die Wirkungen von Midazolam verstärken. Zu den pharmakologischen Klassen der ZNS-dämpfenden Arzneimittel zählen die Opiate (wenn sie als Analgetika, Antitussiva oder Substitutionstherapie eingesetzt werden) und Opioide, Antipsychotika, andere Benzodiazepine zur Anwendung als Anxiolytika oder Hypnotika, Phenobarbital, sedierende Antidepressiva, Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa ist die zusätzliche Sedierung zu berücksichtigen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Opiaten, Phenobarbital oder Benzodiazepinen ist ferner die weitere Zunahme der Atemdepression besonders zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie *Midazolam-ratiopharm®* mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Unter Midazolam-Therapie ist gleichzeitiger Alkoholenuss streng untersagt.

Johanniskraut

Eine langfristige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, verringert die Plasmakonzentration von Midazolam durch selektive Induktion des CYP3A4. Dies könnte eine reduzierte therapeutische Aktivität von Midazolam hervorrufen. Nach i.v.-Anwendung ist dieser Effekt beträchtlich geringer im Vergleich zur oralen Anwendung von Midazolam.

Andere Wechselwirkungen

Die i.v.-Gabe von Midazolam senkt die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika, die für die allgemeine Narkose erforderlich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Die Erkenntnislage für eine Beurteilung der Sicherheit einer Anwendung von Midazolam in der Schwangerschaft reicht momentan nicht aus. Aus tierexperimentellen Studien haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Embryotoxizität beobachtet. Es liegen keine Informationen zur Einnahme von Midazolam während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor. Die Anwendung von hochdosiertem Midazolam im letzten Trimenon, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt hat zu Nebenwirkungen bei Mutter und Fetus (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 Midazolam-Gabe berücksichtigt werden.

Midazolam-ratiopharm[®]**ratiopharm****5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung**Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nach Injektion von Midazolam wurde über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Funktionsstörungen der Haut und der Hautanhangsgebilde

Sehr selten:

Hautauschlag, urtikarielle Reaktion, Pruritus.

Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems sowie psychische Störungen

Sehr selten:

Benommenheit und verlängerte Sedierung, reduzierte Wachheit, Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, postoperative Sedierung sowie eine anterograde Amnesie, deren Dauer direkt proportional zur verabreichten Dosis ist. Die anterograde Amnesie kann auch am Ende des Eingriffs noch vorliegen, in Einzelfällen wurde über eine noch längere Dauer berichtet.

Paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskeltremor), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Zornreaktionen, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden – vor allem bei Kindern und älteren Personen – berichtet.

Krämpfe wurden mit größerer Häufigkeit bei frühgeborenen Säuglingen und Neugeborenen beobachtet.

Die Anwendung von Midazolam – auch in therapeutischer Dosierung – kann nach längerer i.v.-Gabe zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führen, ein abruptes Absetzen des Arzneimittels kann von Entzugserscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein.

Nicht bekannt:

Missbrauch wurde bei Patienten mit Alkohol- oder Substanzabusus in der Anamnese berichtet.

Gastrointestinale Beschwerden

Sehr selten:

Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit.

Funktionsstörungen des Herzens und der Atmung

Sehr selten:

Schwerwiegende kardiorespiratorische Nebenwirkungen: Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand, Hypotonie, veränderte Herzfrequenz, vasodilatierende Wirkung, Dyspnoe, Laryngospasmus.

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

Nicht bekannt:

Kounis Syndrom (insbesondere nach parenteraler Anwendung).

Midazolam-ratiopharm[®]

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

Systemische Störungen – allgemeine Störungen

Sehr selten:

Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen: Hautreaktionen, Herz-Kreislauf-Ereignisse, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock.

Reaktionen an der Applikationsstelle

Sehr selten:

Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle, Thrombophlebitis, Thrombose.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung äußern sich vornehmlich als eine Steigerung der pharmakologischen Wirkungen; Schläfrigkeit, geistige Verwirrtheit, Lethargie und Muskelrelaxation oder paradoxe Erregung. Schwerwiegendere Symptome können Areflexie, Hypotonie, kardiorespiratorische Depression, Apnoe und Koma sein.

Gegenmaßnahmen

In den meisten Fällen reicht die Überwachung der Vitalfunktionen aus. Bei der Behandlung von Überdosierung sollte auf der Intensivstation das Augenmerk speziell auf die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen gerichtet werden. Bei schweren Vergiftungserrscheinungen mit Koma oder Atemwegsdepression ist der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil angezeigt. Die Anwendung von Flumazenil hat jedoch mit Vorsicht zu erfolgen, wenn es sich um eine Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln handelt oder bei Epileptikern, die bereits mit Benzodiazepinen behandelt werden. Flumazenil ist untersagt bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva oder Antiepileptika behandelt werden sowie bei Vorliegen von EKG-Auffälligkeiten (QRS- oder QT-Intervall-Verlängerung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05CD08

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption nach i.m.-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 > 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 %.

Midazolam-ratiopharm®

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

Verteilung

Nach i.v.-Injektion von Midazolam zeigen sich auf der Plasma-Konzentrationszeitkurve eine oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady state beträgt 0,7-1,2 l/kg.

96-98 % des Midazolams ist an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den fetalen Kreislauf gelangt. In der 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 P4503A4-Isoenzym hydroxyliert, der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist α -Hydroxy-Midazolam. Die Plasmakonzentrationen von α -Hydroxy-Midazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. α -Hydroxy-Midazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur in geringem Ausmaß (etwa 10 %) zu den Wirkungen von i.v. 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 α -Hydroxy-Midazolam wieder gefunden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wieder gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von α -Hydroxy-Midazolam 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 (5-18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach i.v. und rektaler Applikation ist bei Kindern im Alter von 3-10 Jahren (1-1,5 Stunden) kürzer verglichen mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten 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 Körpergesamtwicht korrigierte Verteilungsvolumen. 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 Abschnitt 4.4).

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 6-fache länger.

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Midazolam-ratiopharm®**5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung****ratiopharm****6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Midazolam-ratiopharm® sollte nicht mit folgenden Lösungen bzw. Substanzen gemischt werden, da es ansonsten zu Ausfällungen kommen kann:

Hydrogencarbonat-haltige und andere alkalische Lösungen, Acetazolamid-Natrium, Aciclovir, Albumin, Alteplase (Plasminogen-human-Aktivator), Amoxicillin-Natrium, Aminophyllin, Ampicillin-Natrium/Sulbactam-Natrium, Bumetanid, Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Diazepam, Dimenhydrinat, Enoximon, Flecainidacetat, Fluorouracil, Folsäure, Foscarnet-Natrium, Furosemid-Natrium, Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natrium, Imipenem, Kaliumcanrenoat, Methotrexat-Dinatrium, Mezlocillin-Natrium, Omeprazol-Natrium, Pentobarbital, Perphenazinenantat, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Phosphate, Phenothiazine, Ranitidin-Hydrochlorid, Theophyllin, Thiopental-Natrium, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Trometamol, Urokinase.

Midazolam darf nicht mit Macrodex 6 % in Dextrose verdünnt werden.

Es konnten keine relevanten Adsorptionen an Infusionsbeutel aus PVC und an Spritzen aus Polypropylen nachgewiesen werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Midazolam-ratiopharm® 5 mg/1 ml Injektionslösung

Midazolam-ratiopharm® 15 mg/3 ml Injektionslösung

3 Jahre

Midazolam-ratiopharm® 5 mg/5 ml Injektionslösung

5 Jahre

Midazolam-ratiopharm® ist mit den in Abschnitt 6.6 verzeichneten Infusionslösungen kompatibel. Die Mischungen sind bis zu 24 Stunden bei 25 °C und 72 Stunden im Kühlschrank bei 2-8 °C physikalisch und chemisch stabil. Aus mikrobiologischen Gründen sollen die Lösungen sofort verwendet werden. Werden die Lösungen nicht sofort verwendet, liegen die Dauer der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösungen und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Verbrauchers.

Die Haltbarkeitsdauer der Verdünnungen beträgt normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Bei Entnahme von Teilmengen aus der Ampulle von *Midazolam-ratiopharm®* ist der Rest sofort zu verwerfen (die Injektionslösung enthält kein Konservierungsmittel).

Falls die Injektionslösungen dunkelgelb gefärbt oder nicht klar sind, sollte *Midazolam-ratiopharm®* verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Midazolam-ratiopharm® 5 mg/1 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Midazolam-ratiopharm® 5 mg/5 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung

Packung mit 10 Ampullen zu 5 ml Injektionslösung

Midazolam-ratiopharm® 15 mg/3 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen zu 3 ml Injektionslösung

Packung mit 10 Ampullen zu 3 ml Injektionslösung

Midazolam-ratiopharm[®]

ratiopharm

5 mg/1 ml / 5 mg/5 ml / 15 mg/3 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibilität mit Infusionslösungen:

Midazolam-ratiopharm[®] kann mit 5%iger Glukose-Lösung, 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung, Ringer- und Ringer-Lactat-Lösung in einem Mischverhältnis von 15 mg Midazolam/100-1000 ml Infusionslösung verdünnt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/1 ml Injektionslösung
44857.00.00

Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/5 ml Injektionslösung
44859.00.00

Midazolam-ratiopharm[®] 15 mg/3 ml Injektionslösung
44856.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juni 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig