

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml
Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle zu 18 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 90 mg Midazolam (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumhydroxid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Langzeitsedierung von künstlich beatmeten Patienten, z. B. als Bestandteil einer Analgesedierung (in der Intensivtherapie).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungHinweis:

Zu den möglichen Risiken einer Langzeitsedierung, insbesondere für bestimmte Patientengruppen, siehe Abschnitt 4.4.

Zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung sollte die Dosis titriert werden, bis, abhängig von der klinischen Reaktion, vom Alter und der Begleitmedikation, der gewünschte Sedierungsgrad erreicht ist.

Erwachsene

Zu Beginn der Sedierung kann eine Bolusgabe von 0,03–0,2 mg Midazolam/kg KG (2–15 mg Midazolam) zweckmäßig sein. Für die Fortführung mittels kontinuierlicher intravenöser Infusion sind die Dosierungen individuell anzupassen. Sie liegen in der Regel zwischen 0,03 und 0,2 mg Midazolam/kg KG/Stunde (2,5–20 mg Midazolam/ Stunde). Die kontinuierliche intravenöse Infusion kann unverdünnt mittels automatischer Spritzenpumpen erfolgen.

Bei der Aufrechterhaltung der Sedierung mittels intermittierender Bolusgaben werden 0,1–0,2 mg Midazolam/kg KG (5–15 mg Midazolam) bei Bedarf intravenös verabreicht.

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten Midazolam darf nicht bei Frühgeborenen und Neugeborenen (bis zum 4. Lebensmonat) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Midazolam sollte als i. v. Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Anfangsdosis bei Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) betragen sollte.

Bei 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 – engmaschig und sorgfältig zu überprüfen, 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 darauffolgenden Infusionsgeschwindigkeit), ebenso ist es möglich, zur Erhöhung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich i. v. anzuwenden.

Warnhinweis:

Die Sedierungstiefe ist regelmäßig spezifisch zu kontrollieren. Das Sedierungsmonitoring soll eine unnötig tiefe Sedierung vor allem bei Kombination mit anderen Arzneimitteln vermeiden und die Erholungsdauer abschätzbar machen.

Art und Dauer der Anwendung

Bei der intravenösen Anwendung ist langsam (ca. 1 mg/min zur Basissedation) zu injizieren. Die Wirkung tritt ca. 2 min nach Injektionsbeginn ein.

Die kontinuierliche intravenöse Infusion kann unverdünnt mittels automatischer Spritzenpumpen erfolgen. Während die gute Gewebs- bzw. Venenverträglichkeit des Präparates nachgewiesen ist, bestehen solche Erfahrungen für die Injektion in die Arterie nicht. Da durch eine versehentliche Injektion von **Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml** in eine Arterie Gefäßschäden mit ihren Folgen möglich sind, ist eine intraarterielle Injektion auf jeden Fall zu vermeiden.

Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml kann mit 5%iger Glukoselösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung, Ringer- und Ringerlactatlösung in einem Mischverhältnis von 15 mg Midazolam/100–1000 ml Infusionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.3).

Da **Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml** keine schmerzstillenden Eigenschaften besitzt, sollte es bei Patienten mit Schmerzen immer mit schmerzstillenden Arzneimitteln (Analgetika) kombiniert werden.

Risikopatienten und Patienten, die schmerzstillende Mittel erhielten, sind anschließend zu überwachen.

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

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

Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz verringert die Clearance von Midazolam i. v. um das 1,7-fache mit einem nachfolgenden Anstieg der Eliminations-Halbwertszeit um das 1,9-fache. Die klinischen Wirkungen können daher stärker sein und länger anhalten. Die erforderliche Midazolam-Dosis sollte reduziert und die Vitalparameter sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

Bei Entnahme von Teilmengen aus der Ampulle von **Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml** ist der Rest sofort zu verwerten (die Injektionslösung enthält kein Konservierungsmittel).

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Gegebenheiten der Langzeitsedierung und ist vom behandelnden Arzt entsprechend zu bestimmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Midazolam, anderen Benzodiazepinen oder einen der sonstigen Bestandteile (s. Abschnitt 6.1).

Myasthenia gravis.

Akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln sowie Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium.

Frühgeborene und Neugeborene (bis 4. Lebensmonat).

Akutes Engwinkelglaukom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 (siehe Abschnitt 4.8). Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegs-

obstruktion 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.

Ein bestehender Volumenmangel muss durch Infusion zu Beginn der Narkose nach Möglichkeit ausgeglichen werden.

Wie bei anderen parenteralen Hypnotika auch, soll bei intravenöser Applikation von *Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml* ein venöser Zugang (mindestens für die Dauer des Eingriffes unter Basissedation) sichergestellt werden.

Wenn paradoxe Reaktionen oder unfreiwillige Bewegungen auftreten, sollte das Ansprechen der Patienten auf die Dosis besonders sorgfältig beobachtet werden, bevor die Midazolam-Gabe fortgesetzt wird.

Eine intraarterielle Injektion ist unter allen Umständen zu vermeiden, weil sie Gewebsschäden, unter Umständen sogar Nekrosebildung, verursachen kann.

Da die Exazerbation einer akuten Psychose nicht völlig ausgeschlossen werden kann, ist bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen bei Patienten mit Schizophrenie oder endogener Depression in der Vorgeschichte besondere Vorsicht geboten.

Eine Anwendung bei Patienten mit Weitwinkelglaukom kann mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen und Beibehaltung deren Therapie erfolgen.

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

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

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

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

Gewöhnung

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

Abhängigkeit

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

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.

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. Eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

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

Kinder

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

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung muss daher in kleinen Schritten erfolgen. Es ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.

Eine Ampulle enthält 2,4–2,5 mmol (54,8–56,6 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Der Metabolismus von Midazolam wird fast ausschließlich über das Isoenzym CYP3A4 des Zytochroms P450 (CYP450) vermittelt. CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4) und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentration zu erhöhen und zu erniedrigen, weshalb entsprechende Dosisanpassungen von Midazolam erforderlich sind.

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

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

Es wird daher empfohlen, die klinischen Wirkungen und Vitalparameter während der Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überwachen, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie nach gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Inhibitors ausgeprägter sein und länger anhalten können, auch wenn dieser nur einmal angewendet wird. Zu bedenken ist, dass die Verabreichung von hohen Dosen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten, die z. B. auf einer Intensivstation mit starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, zu lang andauernden hypnotischen Wirkungen, verzögerter Genesung und Atemdepression führen kann und daher Dosisanpassungen erforderlich sind. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor wird erwartet, dass eine kurzfristige Behandlung zu weniger offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führen wird. Bei starken Induktoren kann jedoch sogar nach kurzzeitiger Behandlung eine deutliche Induktion nicht ausgeschlossen werden. Midazolam verändert die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel nicht.

Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen

Antimykotika vom Azol-Typ

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das Fünffache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache

anstieg. Wird Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A4-Hemmer Ketocozazol parenteral appliziert, so sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der sichergestellt ist, dass der Patient engmaschig überwacht und im Falle von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung entsprechend medizinisch behandelt wird. Zeitversetzte Dosierung und Dosisanpassung sind zu erwägen, vor allem wenn mehr als eine Einzelgabe Midazolam intravenös appliziert wird. Dieselbe Empfehlung kann auch für die anderen Azol-Antimykotika ausgesprochen werden (siehe unten), da erhöhte sedierende Wirkungen von Midazolam i. v., wenn auch von geringerer Intensität, berichtet wurden.

- Voriconazol erniedrigte die Clearance von intravenösem Midazolam um das 3,7-fache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentration von intravenös appliziertem Midazolam um das 2–3-fache bei gleichzeitiger Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-fache (Itraconazol) bzw. 1,5-fache (Fluconazol).
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um das 1,8-fache.

Kalziumkanalblocker

- Diltiazem und Verapamil: Eine Einzelgabe Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um etwa 25 % und die terminale Halbwertszeit war um 43 % verlängert. Obwohl bei Gabe von Midazolam zur kurzfristigen Sedierung keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet werden, ist Vorsicht geboten, wenn Midazolam i. v. gleichzeitig mit Diltiazem oder Verapamil appliziert wird.
- Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam: Verapamil/Diltiazem erhöhten die Plasmakonzentration von Midazolam p. o. um das 3- bzw. 4-fache. Die terminale Halbwertszeit wurde um 41 % bzw. 49 % verlängert.

Makrolid-Antibiotika

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.

- Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von i. v. Midazolam etwa um das 1,6- bis 2-fache bei gleichzeitiger Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-fache.
- Clarithromycin erhöhte bei Probanden > 65 Jahre die Midazolam-Plasmaspiegel um das 3,2-fache. Die Clearance war um das 2,9-fache erniedrigt.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam: Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin erhöhte die systemische Verfügbarkeit (AUC) von Midazolam um den Faktor 3,6. Bei Probanden > 65 Jahre

wurde ein Anstieg der systemischen Verfügbarkeit (AUC) um das 8-fache und eine Erniedrigung der Clearance um das 7-fache beobachtet.

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

Säurereduzierende Arzneimittel

– 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.

HIV-Protease-Hemmer

- Saquinavir und andere HIV-Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Protease-Hemmern kann zu einer deutlichen Erhöhung der Midazolam-Konzentration führen.
- Saquinavir: Bei der Applikation von intravenösem Midazolam nach einer 3- bzw. 5-tägigen Saquinavir-Behandlung reduzierte sich die Clearance von Midazolam um 56 % und erhöhte sich die Eliminations-Halbwertszeit um das 2,3-fache. Eine einzelne Bolusgabe von Midazolam i. v. in Kombination mit Saquinavir ist möglich, sofern während einer länger andauernden Midazolam-Infusion die Gesamtdosis reduziert wird, um eine verzögerte Aufwachphase zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
- Ritonavir/Lopinavir: Bei gleichzeitiger Applikation mit Ritonavir/Lopinavir stiegen die Midazolam-Konzentrationen um das 4-fache. Wird Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern appliziert, sollte dies nur auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung durchgeführt werden, um im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam:

Bei gleichzeitiger Applikation mit Ritonavir/Lopinavir stieg die systemische Verfügbarkeit (AUC) um das 13-fache.

Verschiedene Arzneimittel

- Atorvastatin führte zu einer 1,4-fachen Erhöhung der Plasmakonzentration von

Midazolam i. v. im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam:

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

Arzneistoffe, die CYP3A4 induzieren

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentration von Midazolam i. v. nach 7-tägiger Behandlung mit Rifampicin 600 mg/Tag um etwa 60 %. Die terminale Halbwertszeit nahm um etwa 50–60 % ab.
- Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam
- Rifampicin senkte die Plasmakonzentration von Midazolam p. o. bei gesunden Freiwilligen um 96 %; seine psychomotorischen Wirkungen waren dabei fast vollständig verschwunden.
 - Carbamazepin/Phenytoin: Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Verringerung der Plasmakonzentration von oralem Midazolam um etwa 90 % und einer Verkürzung der Halbwertszeit um 60 %.

Phytopharmaka

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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), 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.

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

Theophyllin

Bei Patienten, die mit Theophyllin behandelt werden, muss mit einer verminderten Wirkung von Midazolam gerechnet werden.

Andere Wechselwirkungen

Die intravenöse Gabe von Midazolam senkt die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika (z. B. Halothan), die für die allgemeine Narkose erforderlich sind.

Wird Midazolam mit Thiopental oder Propofol kombiniert, so ergeben sich synergistische (supra-additive) Effekte, so dass die Dosierung der einzelnen Komponenten entsprechend reduziert werden kann. Synergistische Wirkung zeigt sich auch bei Kombination mit volatilen Anästhetika (Halothan) und i.v.-Anästhetika wie Ketamin (mit Verminderung der Nebenwirkungen).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Entzugerscheinungen 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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

men 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 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Aplastische Anämie (ohne gesicherten Zusammenhang mit der Midazolam-Gabe)
Nicht bekannt: Hämatome

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich schockartigem Verlauf

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Starke Sedation, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit
Sehr selten: Zerebrale Krampfanfälle (besondere bei Frühgeborenen)

Nicht bekannt: Retrograde Amnesie, Euphorie, Verwirrtheit, Streitsüchtigkeit, Nervosität, Angst, Trunkenheitsgefühl, Unruhe, plötzlich auftretendes Delir oder Agitation, verlängerte Anästhesiewirkung, Träumen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Alpträume, Muskelzittern, Ataxie, Schwindelgefühl, Dysphorie, verwaschene Sprache, Dysphonie, Parästhesie, unfreiwillige Bewegungen (sowohl athetoid wie auch tonisch-klonische), Benommenheit.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus, verengte Pupillen, Lidzittern, Visusstörungen, Konvergenzstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Hörminderung, Gleichgewichtsverlust

Herzkrankungen

Sehr Häufig: Blutdruckschwankungen, Änderungen des Pulsschlags
Nicht bekannt: Vasovagale Episoden, verschiedene Formen von Herzrhythmusstörungen (Bigeminie, Tachykardie, nodaler Rhythmus, vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen).

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Venenentzündung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Abnahme des Atemzugsvolumens, Minderung der Atemfrequenz, Apnoe (Atemstillstand).

Gelegentlich: Hustenreiz

Nicht bekannt: Laryngospasmus, Bronchospasmus, Dyspnoe, Hyperventilation, ziehendes Atmen, flache Atmung, Atemwegsobstruktion, schnelle Atmung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Singultus, Nausea, Vomitus.
Nicht bekannt: Saurer Geschmack, übermäßiger Speichelfluss, Brechreiz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Nesselsucht, Anschwellen oder Brennen der Haut, Wärme- oder Kältegefühl, fleckige Hautrötung, Pruritus, insbesondere an der Injektionsstelle

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung an der Injektionsstelle, Schmerzen während der Injektion.

Nicht bekannt: Gähnen, Lethargie, Frösteln, körperliches Schwächegefühl, Zahnschmerzen, Ohnmachtsgefühl.

Nach längerdauernder Verabreichung (länger als 3–5 Tage) von Midazolam im Rahmen einer Analgosedierung wurden nach abruptem Absetzen Entzugerscheinungen beobachtet. Eine abrupte Beendigung der Therapie sollte daher vermieden werden, es sollte eine allmähliche Dosisreduktion erfolgen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn während der Wehen oder unter der Geburt Benzodiazepine verwendet werden, da hohe Einzeldosen beim Fetus zu unregelmäßiger Herzfrequenz und Hypotonie führen können und beim Neugeborenen unter Umständen mangelhaftes Saugen sowie Hypothermie bewirken (siehe Abschnitt 4.6).

Eine verstärkte und verlängerte Wirkung des Präparates wurde bei älteren Patienten, solchen mit Herzinsuffizienz, chronischem Nierenversagen, verminderter Leberdurchblutung, Adipositas und bei einigen Intensivpatienten beobachtet. Dem ist bei der Dosierung Rechnung zu tragen (siehe Abschnitt 4.2). Bei starker Sedation kann es zu einer mechanischen Atemwegsverlegung kommen.

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 Vergiftungserscheinungen mit Koma oder Atemwegsdepression ist der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil angezeigt.

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 Stoffwechsels abbaubar durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam verfügt über eine sedierende und Schlaf induzierende Wirkung von hoher Intensität. Ferner hat es einen angst- und krampflösenden sowie muskelrelaxierenden Effekt.

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

Genau wie andere Benzodiazepine hat auch Midazolam eine hämodynamische Wirkung, die sich in einer dosisabhängigen peripheren Vasodilatation mit leichtem Blutdruckabfall und einer Abnahme des Gefäßdrucks bemerkbar macht (nach i.v.-Applikation ohne weitere Medikation). Darüber hinaus wirken Benzodiazepine dosisabhängig atemdepressiv.

Midazolam reduziert die zerebrale Metabolisierungsrate für Sauerstoff (CMRO₂) sowie die zerebrale Durchblutung (CBF). Die zerebrovaskuläre Reaktion auf p-CO₂-Veränderungen bleibt erhalten.

Am Herzen zeigt Midazolam einen myokardprotektiven Effekt aufgrund einer Ver-

minderung von myokardialen Sauerstoffverbrauch und Blutfluss bei erhaltener Autoregulation.

Midazolam potenziert wie die anderen Benzodiazepine die zentraldepressiven Effekte von Alkohol, Barbituraten und Neuroleptika. Die im Tierversuch experimentell festgestellte stressbedingte Ausschüttung von Katecholaminen wie Noradrenalin und Adrenalin wird durch Midazolam verhindert.

Midazolam verstärkt wie andere Benzodiazepinagonisten prä- und postsynaptische Hemm-Mechanismen über benzodiazepinspezifische Rezeptoren an Synapsen mit GABA (Gamma-Aminobuttersäure) als inhibitorischem Transmitter.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption nach intravenöser Injektion

Nach schneller i.v.-Administration werden maximale Plasmaspiegel innerhalb einer Minute erreicht. Wegen der schnellen Verteilung im Körper (Halbwertszeit der Verteilung: 6–15 min) ist der initiale Blutspiegelverlauf durch einen deutlichen Abfall gekennzeichnet.

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-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.

Die therapeutischen Midazolam-Blutkonzentrationen liegen bei 50–100 ng/ml für die Sedation, 100 ng/ml für eine Amnesie und ca. 400–500 ng/ml für eine zuverlässige Bewusstlosigkeit.

Metabolismus

Midazolam wird fast vollständig über eine biochemische Umwandlung abgebaut. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30–60 % geschätzt. Midazolam wird vom Zytochrom P4503A4-Isoenzym hydroxyliert, der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist Alpha-Hydroxy-Midazolam. Die Plasmakonzentrationen von Alpha-Hydroxy-Midazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. Alpha-Hydroxy-Midazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur in geringem Ausmaß (etwa 10 %)

zu den Wirkungen von intravenös appliziertem Midazolam bei.

Ausscheidung

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

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 Sechsfache länger.

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen

die präklinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure bzw. Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml sollte nicht mit folgenden Lösungen bzw. Substanzen gemischt werden, da es ansonsten zu Ausfällungen kommen kann: Hydrogencarbonat-haltige und andere alkalische Lösungen, Amoxicillin, Aminophyllin, Dimenhydrinat, Foscarnet-Natrium, Pentobarbital, Phosphate, Phenothiazine, Ranitidin.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml ist mit den in Abschnitt 4.2 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® 90 mg/18 ml* ist der Rest sofort zu verwerfen (die Injektionslösung enthält kein Konservierungsmittel).

Falls die Injektionslösung dunkelgelb gefärbt oder nicht klar ist, sollte *Midazolam-ratiopharm® 90 mg/18 ml* verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu 18 ml Injektions-/Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

44856.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

28. Juli 2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:

26. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt