



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

- 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**
 Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
 Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
 Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

- 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**
 Wirkstoff: Midazolam

Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 5,56 mg Midazolamhydrochlorid, entsprechend 5 mg Midazolam.

Midazolam HEXAL 15 mg/3 ml

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 16,68 mg Midazolamhydrochlorid, entsprechend 15 mg Midazolam.
 1 ml Injektionslösung enthält 5,56 mg Midazolamhydrochlorid, entsprechend 5 mg Midazolam.

Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 5 mg Midazolam. 1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Midazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält Natriumverbindungen, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

- 3. DARREICHUNGSFORM**
 Injektionslösung
 Klare, schwach gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Bei Erwachsenen:

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

Bei Kindern:

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

4.2 Dosierung 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, dem 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.

siehe Tabelle unten

Indikation	Erwachsene < 60 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre/ Patienten mit red. Allgemeinzustand oder chronischer 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 Monate- 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 Monate 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 ggf. einschleichende Dosierung i.m. 0,025 - 0,05 mg/kg	rektal > 6 Monate 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 mg/kg ohne Prämedikation)	i.v. 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg ohne Prämedikation)	
Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose	i.v. Intermittierende Dosierung mit 0,03 - 0,1 mg/kg oder Dauerinfusion 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 Gestationsalter < 32 Wochen 0,03 mg/kg/h i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter > 32 Wochen und Kindern bis 6 Monate 0,06 mg/kg/h i.v. bei Patienten > 6 Monate Bolusdosis: 0,05 - 0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06 - 0,12 mg/kg/h



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

Dosierung für Analgosedierung

Für die Analgosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam intravenös angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und eingeschlichen werden, von einer raschen Applikation oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzusehen. Je nach Körperzustand des Patienten und dem genauen Verabreichungsmodus (z. B. Injektionsgeschwindigkeit, verabreichte Menge) kann der Eintritt der Sedierung individuell unterschiedlich erfolgen. Wenn erforderlich, können weitere Dosen individuell nach Bedarf gegeben werden. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 2 Minuten nach 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 mg reduziert werden und 5-10 Minuten vor Beginn des Eingriffs erfolgen. Je nach Bedarf können weitere 0,5- bis 1 mg-Dosen angewendet werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirksamkeit möglicherweise nicht so schnell erreicht wird, sollte weiteres Midazolam nur sehr langsam und sorgfältig appliziert werden. Eine höhere Gesamtdosis als 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Kinder

Intravenöse Anwendung: Midazolam sollte langsam bis zum Eintreten der gewünschten klinischen Wirkung gesteigert werden. Die Anfangsdosis Midazolam muss über einen Zeitraum von 2-3 Minuten verabreicht werden. Eine Wartezeit von weiteren 2-5 Minuten ist erforderlich, um die sedierende Wirkung vor Einleitung eines Eingriffs oder einer weiteren 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 Atem-

wegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb wird die Anwendung einer Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten 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.

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 (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 intravenös oder intramuskulär (in eine große Muskelmasse, 20-60 Minuten vor Einleitung

der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (siehe unten) zu verabreichen. Die Patienten müssen nach der Prämedikation engmaschig und kontinuierlich beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich sein kann und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Erwachsene

Zur präoperativen Sedierung und zur Abschwächung des Erinnerungsvermögens an präoperative Ereignisse wird für körperlich stabile Erwachsene (ASA I/II) bis zu einem Alter von 60 Jahren eine Dosis von 1 - 2 mg i.v. (intravenös) nach Bedarf wiederholt oder 0,07 - 0,1 mg/kg (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 nach Bedarf langsam zu steigern. Empfohlen wird eine i.m. Dosis von 0,025 - 0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Narkosemitteln muss die Midazolamdosis reduziert werden. In der Regel beträgt die Dosis 2 - 3 mg.

Kinder

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

Kinder über 6 Monate

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

Intramuskuläre Anwendung: Da die intramuskuläre Anwendung schmerzhaft für die Patienten ist, sollte sie nur in Ausnahmefällen gewählt werden. Vorzuziehen ist eine rektale Anwendung. Ein 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.

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.



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

Narkoseeinleitung

Erwachsene

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor anderen Narkosemitteln angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu steigern. Soll die Narkose mit Midazolam vor oder zusammen mit der Gabe von anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika eingeleitet werden, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Mittel deutlich zu reduzieren, in bestimmten Fällen bis auf 25 % der üblichen Anfangsdosis der einzelnen Mittel. Der gewünschte Narkosegrad wird durch eine schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Die i.v. Einleitungs-dosis 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 - 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 i.v. Applikation über 20-30 Sekunden, wobei bis zum Wirkungseintritt 2 Minuten vergehen können.
- Bei Patienten über 60 Jahre ohne Prämedikation ist in der Regel eine größere Menge Midazolam zur Einleitung erforderlich; empfohlen wird eine Anfangsdosis von 0,15 - 0,3 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.

Sedative Komponente einer Kombinationsnarkose

Erwachsene

Soll Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsnarkose sein, so erfolgt

die Applikation entweder durch weitere intermittierende kleine intravenöse Gaben (Dosisbereich 0,03 - 0,1 mg/kg) oder als intravenöse Midazolam-Dauerinfusion (Dosisbereich 0,03 - 0,1 mg/kg/h), in der Regel zusammen mit Analgetika. Dosis-höhe 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, dem 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 - 2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20-30 Sek. 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.

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

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten

Midazolam sollte als i.v. Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Anfangsdosis 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 sollte.

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 darauffolgenden Infusionsgeschwindigkeit), ebenso ist es möglich, zur Erhöhung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich i.v. anzuwenden.

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

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

Anwendung bei Risikogruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min.) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer einfachen i.v.-Dosis vergleichbar mit derjenigen gesunder Freiwilliger. Nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei der Patientengruppe mit Niereninsuffizienz jedoch beträchtlich höher, höchstwahrscheinlich aufgrund der Akkumulation von alpha-Hydroxy-Midazolam-Glucuronid. Es gibt keine speziellen Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Min.), die Midazolam zur Narkoseeinleitung erhielten.

Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz verringert die Clearance von Midazolam i.v. mit einem nachfolgenden



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Die klinischen Wirkungen können daher stärker sein und länger anhalten. Die erforderliche Midazolam-Dosis kann reduziert werden, und die Vitalparameter sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.

Analgesiedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz
- Kinder, vor allem Kinder mit Kreislaufschwäche

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

Wie bei allen Substanzen mit zentraldämpfenden und/oder muskelrelaxierenden 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; es ist außerdem bei Patienten mit Alkohol- und/oder Drogenabusus in der Anamnese höher (siehe Abschnitt 4.8).

Entzugserscheinungen

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

Amnesie

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

Paradoxe Reaktionen

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

Veränderte Ausscheidung von Midazolam

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

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

Früh- und Neugeborene

Aufgrund eines erhöhten Apnoerisikos ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene ohne Intubation sediert werden 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 intravenöse Gabe zu vermeiden.

Kinder unter 6 Monaten

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

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

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol oder zentraldämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit Alkohol und/oder zentraldämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden. Eine



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

solche gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Midazolam verstärken und möglicherweise zu schwerer Sedierung oder klinisch relevanter Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol oder Drogenabusus in der Anamnese

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

Entlassungskriterien

Nach der Anwendung von Midazolam sollten die Patienten das Krankenhaus oder die Arztpraxis erst verlassen, wenn dies vom behandelnden Arzt empfohlen und der Patient von einem Pfleger/einer Pflegerin begleitet wird. Es wird angeraten, den Patienten nach der Entlassung nach Hause zu begleiten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Midazolam wird über CYP3A4 abgebaut. CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen zu erhöhen und 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 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 von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Es wird erwartet, dass diese Wechselwirkungen für den rektalen Applikationsweg weniger ausgeprägt sind als für den oralen Weg, da der Magen-Darm-Trakt umgangen wird, während die Wirkungen einer CYP3A4-Modulation nach i.m. Gabe sich nicht wesentlich von denen unterscheiden sollten, die unter Midazolam i.v. beobachtet werden.

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

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

Midazolam verändert die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel soweit bekannt nicht.

Arzneimittel, die CYP3A hemmen

Antimykotika vom Azol-Typ

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um das Fünffache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg. Wird Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Hemmer Ketoconazol parenteral appliziert, so sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der sichergestellt ist, dass der Patient engmaschig überwacht und im Falle von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung entsprechend medizinisch behandelt wird. Zeitversetzte Dosierung und Dosisanpassung sind zu erwägen, vor allem wenn mehr als eine Einzelgabe Midazolam intravenös appliziert wird. Dieselbe Empfehlung kann auch für die anderen Azol-Antimykotika ausgesprochen werden (siehe unten), da erhöhte sedierende Wirkungen von Midazolam i.v., wenn auch von geringerer Intensität, gemeldet werden.

- Voriconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das Dreifache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg.

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

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

Midazolam-Ampullen sind nicht für die orale Verabreichung geeignet.

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 1,6- bis 2-fache bei gleichzeitiger Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-fache.
- Clarithromycin erhöhte die Midazolam-Plasmaspiegel um das bis zu 2,5-fache und verlängerte gleichzeitig die terminale Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-fache. Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam
- Roxithromycin: Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Roxithromycin mit i.v. Midazolam vor. Die geringe Wirkung auf die terminale Halbwertszeit von eingenommenen Midazolam-Tabletten, nämlich eine Erhöhung um 30 %, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkungen von Roxithromycin auf intravenös appliziertes Midazolam gering sind.

HIV-Protease-Hemmer

- Saquinavir und andere HIV-Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Protease-Hemmern kann zu einer deutlichen Erhöhung der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Applikation mit dem Ritonavir-Booster Lopinavir stiegen die i.v. Midazolam-Plasmakonzentrationen um das 5,4-fache, bei gleichzeitig vergleichbarer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit. Wird Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern appliziert, sollte die Behandlung entsprechend der Beschreibung im vorigen Abschnitt für Azol-Antimykotika, Ketoconazol, erfolgen. Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam
- Ausgehend von den Daten für andere CYP3A4-Inhibitoren wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Gabe von Mi-



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

dazolam erheblich höher sind. Protease-Hemmer dürfen daher nicht gleichzeitig mit oral gegebenem Midazolam angewendet werden.

Kalziumkanalblocker

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

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Verapamil/Diltiazem erhöhten die Plasmakonzentrationen von Midazolam p. o. um das 3- bzw. 4-fache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam wurde um 41 % bzw. 49 % verlängert.

Verschiedene Arzneimittel / Phytopharmaka

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

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

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

Arzneistoffe, die CYP3A induzieren

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

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

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

Phytopharmaka und Nahrungsmittel

- Johanniskraut senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um etwa 20-40 % zusammen mit einer Verkürzung

der terminalen Halbwertszeit um 15-17 %. Je nach dem spezifischen Johanniskraut-Extrakt können die CYP3A4-induzierten Wirkungen variieren.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Anwendung von Midazolam während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor.

Die Anwendung von hochdosiertem Midazolam im letzten Trimenon, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeileitung bei Kaiserschnitt hat zu Nebenwirkungen bei Mutter und Fetus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der embryonalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugchwäche, 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.

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

Nach Injektion von Midazolam wurde über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit „Nicht bekannt“: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

siehe Tabelle auf Seite 7

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

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

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



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

Tabelle: Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt	Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock, Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Verwirrheitszustände, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Wut*, Aggressionen*, Erregung*, körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen, Missbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufigkeit nicht bekannt	unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Bewegungen und Muskeltremor)*, Hyperaktivität* Sedierung (verlängert und postoperativ), herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, anterograde Amnesie**, deren Dauer direkt dosisabhängig ist Bei Frühgeborenen und Neugeborenen wurden Krämpfe berichtet Entzugskrämpfe
Herzerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
Erkrankungen der Atemwege	
Häufigkeit nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufigkeit nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufigkeit nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufigkeit nicht bekannt	Müdigkeit, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufigkeit nicht bekannt	Stürze, Knochenbrüche***
Soziale Umstände	
Häufigkeit nicht bekannt	Tätlichkeiten*
* Diese paradoxen Nebenwirkungen wurden vor allem bei Kindern und älteren Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).	
** Die anterograde Amnesie kann auch am Ende der Behandlung noch vorhanden sein und in seltenen Fällen wurde verlängerte Amnesie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).	
*** Das Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen und bei älteren Patienten erhöht.	

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

Wie andere Benzodiazepine führt Midazolam häufig zu Benommenheit, Ataxie,

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

Gegenmaßnahmen

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa: Benzodiazepinderivate, ATC-Code: N05CD08.

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

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

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

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



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

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 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 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 wiedergefunden. 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 Stoffwechsellclearance 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).

Patienten mit 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 Körpergesamtgewicht 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 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

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

- Natriumchlorid
- Salzsäure
- Wasser für Injektionszwecke

zusätzlich für Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml und 15 mg/3 ml

- Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

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

Midazolam HEXAL Injektionslösung darf nicht mit alkalischen Injektionslösungen gemischt werden. Durch Hydrogencarbonathaltige Lösungen wird Midazolam ausgefällt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml und 15 mg/3 ml
5 Jahre

Midazolam HEXAL 5 mg/5 ml
3 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums darf das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampullen

Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml
Originalpackungen mit 5 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung

Midazolam HEXAL 15 mg/3 ml
Originalpackungen mit 5 Ampullen mit je 3 ml Injektionslösung

Midazolam HEXAL 5 mg/5 ml
Originalpackung mit 5 Ampullen (N1) mit je 5 ml Injektionslösung

6.6 Hinweise zur Handhabung

Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml und 15 mg/3 ml
Anbrüche von Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml und 15 mg/3 ml müssen verworfen werden, da die Injektionslösungen keine Konservierungsmittel enthalten.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 20 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.



Midazolam HEXAL® 5 mg/1 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 15 mg/3 ml, Injektionslösung
Midazolam HEXAL® 5 mg/5 ml, Injektionslösung

Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Midazolam HEXAL Injektionslösung sollte zur Erleichterung einer individuellen Dositration mit 0,9 %iger Kochsalzlösung oder Wasser für Injektionszwecke bis zu einer Endkonzentration von 1 mg/1 ml verdünnt werden (1 ml Injektionslösung plus 4 ml Verdünnungslösung).

Midazolam HEXAL 5 mg/5 ml

Kompatibilität mit Infusionslösungen:
 Midazolam HEXAL 5 mg/5 ml kann mit 0,9 %iger Kochsalzlösung, 5- bzw. 10 %iger Dextroselösung sowie mit Ringer- und Hartmannlösung verdünnt werden. Die chemische und physikalische Stabilität dieser gebrauchsfertigen Zubereitungen wurde für 24 Stunden bei 25 °C bzw. über 3 Tage bei 5 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml
 42000.00.00

Midazolam HEXAL 15 mg/3 ml
 42000.01.00

Midazolam HEXAL 5 mg/5 ml
 66027.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Midazolam HEXAL 5 mg/1 ml und 15 mg/3 ml

Datum der Erteilung der Zulassungen
 19.07.2000

Datum der Verlängerung der Zulassungen
 11.04.2008

Midazolam HEXAL 5 mg/5 ml

Datum der Erteilung der Zulassung
 05.02.2007

Datum der Verlängerung der Zulassung
 01.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Hinweis zur Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen:

Anfeilen nicht mehr erforderlich.



Punkt nach oben.
 Im Ampullenspieß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.



Ampullenspieß vom Punkt nach unten wegbrechen.