



Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ein ml Midazolam PUREN 1 mg/ml enthält: 1,11 mg Midazolamhydrochlorid, entsprechend 1 mg Midazolam.

Jede Ampulle mit 2 ml, 5 ml oder 10 ml enthält 2 mg, 5 mg bzw. 10 mg Midazolam.

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ein ml Midazolam PUREN 2 mg/ml enthält: 2,22 mg Midazolamhydrochlorid, entsprechend 2 mg Midazolam.

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

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ein ml Midazolam PUREN 5 mg/ml enthält: 5,56 mg Midazolamhydrochlorid, entsprechend 5 mg Midazolam.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,49 mg Natrium je ml (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,42 mg Natrium je ml (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,19 mg Natrium je ml (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung

Klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam PUREN ist ein schlaf-induzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

Bei Erwachsenen:

- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie
- ALLGEMEINANÄSTHESIE
 - 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 Lokalanästhesie
- ALLGEMEINANÄSTHESIE
 - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

STANDARDDOSIERUNG

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Verabreichung erfordert. Eine Dosistitrationphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten sicher zu erzielen. Die Dosis muss bei Erwachsenen über 60 Jahre, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung und bei Kindern vorsichtig und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für den einzelnen Patienten festgelegt werden. In der folgenden Tabelle sind Standarddosierungen aufgeführt. Weitere Einzelheiten sind dem nachfolgenden Text zu entnehmen.

Indikation	Erwachsene < 60 J	Erwachsene ≥ 60 J / Patienten mit red. Allgemeinzustand oder chronischen Erkrankungen	Kinder
Analgoosedierung	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 2-2,5 mg Titrationsdosis: 1 mg Gesamtdosis: 3,5-7,5 mg	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 0,5-1 mg Titrationsdosis: 0,5-1 mg Gesamtdosis: < 3,5 mg	<i>i.v. bei Patienten 6 Monate-5 Jahre</i> Anfangsdosis: 0,05-0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg <i>i.v. bei Patienten 6-12 Jahre</i> Anfangsdosis: 0,025-0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg rektal > 6 Monate 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 Jahre 0,05-0,15 mg/kg
Narkoseprämedikation	<i>i.v.</i> wiederholt 1-2 mg <i>i.m.</i> 0,07-0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 0,5 mg Langsame Auftitrierung nach Bedarf <i>i.m.</i> 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>i.v.</i> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 ohne Prämedikation)	<i>i.v.</i> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 ohne Prämedikation)	
Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose	<i>i.v.</i> Intermittierende Dosierung mit 0,03-0,1 mg/kg oder Dauerinfusion mit 0,03-0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> Dosierung niedriger als bei Erwachsenen < 60 Jahre empfohlen	
Sedierung auf der Intensivstation	<i>i.v.</i> Aufsättigungsdosis: 0,03-0,3 mg/kg in Schritten von 1-2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03-0,2 mg/kg/h		<i>i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter < 32 Wochen</i> 0,03 mg/kg/h <i>i.v. bei Neugeborenen > 32 Wochen und Kindern bis 6 Monaten</i> 0,06 mg/kg/h <i>i.v. bei Patienten > 6 Monate</i> Aufsättigungsdosis: 0,05-0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06-0,12 mg/kg/h

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



DOSIERUNG FÜR ANALGOSEDIERUNG

Für die Analgosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam intravenös angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und aufgetitriert werden, von einer raschen Applikation oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzusehen. Je nach Gesundheitszustand 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 bis 2,5 mg 5-10 Minuten vor Beginn des Eingriffs injiziert. Je nach Bedarf können weitere Gaben von 1 mg erfolgen. Die Gesamtdosen betragen in der Regel im Mittel zwischen 3,5 bis 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 bis 1 mg reduziert und ebenfalls 5-10 Minuten vor Beginn des Eingriffs verabreicht werden. Je nach Bedarf können weitere Gaben von 0,5- bis 1 mg erfolgen. Da die maximale Wirkung bei diesen Patienten verzögert erreicht werden kann, sollten weitere Midazolam-Gaben sehr langsam und sorgfältig titriert werden. Eine höhere Gesamtdosis als 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Anwendung:

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

- **Kinder < 6 Monate:** Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb wird die Anwendung einer Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.

- **Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren:** Anfangsdosis 0,05 bis 0,1 mg/kg. Eine Gesamtdosis 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 mit prolongierter Sedierung und dem Risiko einer Hypoventilation assoziiert sein.
- **Kinder und Jugendliche 6-12 Jahre:** Anfangsdosis 0,025 bis 0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,4 mg/kg bis maximal 10 mg kann erforderlich werden. Die höheren Dosierungen können mit prolongierter Sedierung und dem Risiko einer Hypoventilation assoziiert sein.
- **Kinder und Jugendliche 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 Ampullenlösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden. Die gesamte Dosis wird auf einmal appliziert, mehrfache rektale Gaben sind zu vermeiden.

Die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da nur sehr wenige Daten zu dieser Altersgruppe vorliegen.

Intramuskuläre Anwendung:

Die verwendeten Dosen liegen zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. Eine höhere Gesamtdosis als 10 mg ist normalerweise nicht erforderlich. 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 werden Midazolam-Lösungen mit Konzentrationen über 1 mg/ml nicht empfohlen. 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 (Induktion von Schläfrigkeit oder Benommenheit und Angstlösung) sowie einer präoperativen Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens. Die gleichzeitige Gabe von Midazolam und Anticholinergika ist möglich. Für diese Indikation ist Midazolam intravenös oder intramuskulär (in eine große Muskelmasse, 20 bis 60 Minuten vor Einleitung der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (s.u.) zu verabreichen. Die Patienten müssen nach der Prämedikation genau 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 bis 2 mg i.v. (nach Bedarf zu wiederholen) oder 0,07 bis 0,1 mg/kg i.m. 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 anfängliche i.v. Dosis beträgt 0,5 mg, sie sollte nach Bedarf langsam aufgetitriert werden. Die empfohlene i.m. Dosis beträgt 0,025-0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Gabe von Narkotika ist die Dosis von Midazolam zu verringern. In der Regel beträgt die Dosis 2 bis 3 mg.

Kinder und Jugendliche

Neugeborene und Kinder bis 6 Monate:

Die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da nur sehr wenige Daten zu dieser Altersgruppe vorliegen.

Kinder > 6 Monate:

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

Intramuskuläre Anwendung: Da die intramuskuläre Anwendung schmerzhaft für die Patienten ist, sollte sie nur in Ausnahmefällen gewählt werden. Vorzuziehen ist eine rektale Anwendung. Ein Dosisbereich von 0,08 bis 0,2 mg/kg i.m. appliziertem Midazolam hat sich jedoch als sicher und wirksam erwiesen. Bei Kindern im Alter von 1 bis 15 Jahren sind im Verhältnis zum Körpergewicht proportional höhere Dosen erforderlich als bei Erwachsenen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg werden Midazolam-Lösungen mit Konzentrationen über 1 mg/ml nicht empfohlen. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Art der Anwendung

NARKOSEEINLEITUNG

Erwachsene

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor der Gabe anderer Narkosemittel 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 anzutitrieren. Wird Midazolam vor oder gleichzeitig mit anderen intravenösen oder Inhalations-

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

anästhetika zur Narkoseeinleitung verwendet, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Mittel deutlich zu reduzieren, unter Umständen bis auf 25% der üblichen Anfangsdosis der einzelnen Wirkstoffe.

Die gewünschte Narkosetiefe wird durch eine schrittweise Dosistitration erreicht. Die i.v. Einleitungs-dosis Midazolam sollte langsam und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosisschritt von max. 5 mg über 20-30 Sek. zu injizieren und zwischen den Injektionen ein Zeitintervall von 2 Minuten einzuhalten ist.

- Bei prämedizierten Erwachsenen unter 60 Jahren reicht in der Regel eine i.v. Dosis von 0,15 bis 0,2 mg/kg aus.

Bei nicht prämedizierten Erwachsenen unter 60 Jahren kann die Dosis höher sein (0,3-0,35 mg/kg i.v.).

Falls zum Abschließen der Narkoseeinleitung notwendig, können weitere Dosisschritte von etwa 25 % der Anfangsdosis des Patienten verabreicht werden. 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 prämedizierten Erwachsenen über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung ist die Dosis deutlich zu verringern, z.B. auf 0,05-0,15 mg/kg i.v. über 20 bis 30 Sekunden, mit 2 Minuten Wartezeit bis zum Eintritt der Wirkung.

Bei nicht prämedizierten Patienten über 60 Jahre ist in der Regel eine größere Menge Midazolam zur Einleitung erforderlich; empfohlen wird eine Anfangsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg. Bei nicht prämedizierten Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen oder anderen Beeinträchtigungen ist die zur Einleitung benötigte Midazolam-Dosis üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15 bis 0,25 mg/kg reicht hier in der Regel aus.

SEDATIVE KOMPONENTE EINER KOMBINATIONSNARKOSE

Erwachsene

Als sedative Komponente einer Kombinationsnarkose kann Midazolam 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, angewendet werden. Dosis und Dosisintervalle 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 Auftitration der Midazolam-Dosis 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 Aufsättigungsdosis: 0,03-0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1-2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20-30 Sekunden injiziert, zwischen den einzelnen Dosisschritten sollten 2 Minuten liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Aufsättigungsdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen. Wird Midazolam mit anderen 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 bis 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 6 Monate
Midazolam sollte bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Wochen als i.v. Dauerinfusion mit einer Anfangsdosis von 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) angewendet werden.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten wird die Gabe einer intravenösen Aufsättigungsdosis nicht empfohlen; um therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen, sollte vielmehr die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden erhöht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit ist – vor allem nach den ersten 24 Stunden – sorgfältig und engmaschig zu überprüfen, damit die niedrigste wirksame Dosis verabreicht wird und die Möglichkeit einer Arzneimittelkumulation verringert wird.

Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen sorgfältig überwacht werden.

Kinder über 6 Monate

Bei intubierten und beatmeten Kindern und Jugendlichen ist eine Aufsättigungsdosis von 0,05 bis 0,2 mg/kg i.v. langsam über mindestens 2-3 Minuten zur Erreichung der gewünschten klinischen Wirkung zu verabrei-

chen. Midazolam darf nicht rasch intravenös gegeben werden. Auf die Aufsättigungsdosis folgt eine i.v. Dauerinfusion von 0,06 bis 0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min). Die Infusionsgeschwindigkeit kann falls erforderlich erhöht oder verringert werden (in der Regel um 25 % 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 Aufsättigungsdosis in kleinen Schritten aufzutitrieren 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 werden Midazolam-Lösungen mit Konzentrationen über 1 mg/ml nicht empfohlen. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Pharmakokinetik des ungebundenen Midazolam-Anteils nach einer i.v. Einzeldosis derjenigen bei gesunden Probanden vergleichbar. Nach länger andauernder Infusion auf der Intensivstation war die durchschnittliche Dauer der sedierenden Wirkung jedoch bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträchtlich erhöht, was höchstwahrscheinlich auf die Akkumulation von α -Hydroxymidazolam-Glucuronid zurückzuführen ist.

Spezifische Daten über die Narkoseeinleitung mit Midazolam bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) gibt es nicht.

Leberinsuffizienz

Bei Leberinsuffizienz ist die Clearance von Midazolam nach i.v. Gabe verringert und die terminale Halbwertszeit entsprechend erhöht. Die klinischen Wirkungen können daher stärker und anhaltender sein. Die erforderliche Midazolam-Dosis sollte möglicherweise verringert werden; eine angemessene Überwachung der Vitalzeichen ist sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung zur Analgosedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam sollte nur in einer für die Überwachung und Unterstützung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen vollständig ausgestatteten Einrichtung durch erfahrene Ärzte und durch speziell für die Erkennung und Beherrschung zu erwartender Nebenwirkungen (bis hin zur kardiorespiratorischen Reanimation) geschultes Personal verabreicht werden.

Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden beobachtet. Sie reichten von Atemdepression und Apnoe bis zu 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 bei der Anwendung zur Analgosedierung bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion erforderlich.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb ist bei ihnen eine Dosiserhöhung in kleinen Schritten bis zum Eintreten der klinischen Wirkung und eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung unverzichtbar.

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:

- Erwachsene 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.

Diese Risikopatienten benötigen geringere Dosierungen (siehe Abschnitt 4.2) und sollten kontinuierlich auf Frühzeichen einer Beeinträchtigung der Vitalfunktionen überwacht werden.

Wie bei allen Substanzen mit zentral-dämpfenden und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften ist besondere Vorsicht geboten, wenn Mida-

zolam bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden soll.

Toleranzentwicklung

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 anamnestisch bekanntem Alkohol- und/oder Substanzmissbrauch erhöht (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 Krampfanfälle. 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 -induzie-

rende Arzneimittel erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Kinder und Jugendliche

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 ausgeprägte und/oder verlängerte Atemwegseffekte von Midazolam.

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

Kinder unter 6 Monate

Bei dieser Patientengruppe ist Midazolam nur für die Sedierung auf der Intensivstation angezeigt. Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb ist bei ihnen eine Dosiserhöhung in kleinen Schritten bis zum Eintreten der klinischen Wirkung und eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung unverzichtbar (siehe auch obigen Abschnitt „Frühgeborene“).

Gleichzeitige Einnahme von Alkohol/ zentral dämpfenden Substanzen

Die gleichzeitige Exposition mit Midazolam und Alkohol und/oder ZNS-dämpfenden Substanzen ist zu vermeiden. Bei gemeinsamer Anwendung können die klinischen Wirkungen von Midazolam verstärkt werden bis hin zu einer hochgradigen Sedierung oder klinisch relevanten Atemdepression (siehe Abschnitt 4.5).

Anamnestisch bekannter Alkohol- oder Substanzmissbrauch

Wie andere Benzodiazepine sollte Midazolam bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Substanzmissbrauch nicht angewendet werden.

Entlassungsvoraussetzungen

Patienten, die Midazolam erhalten haben, sollten erst nach Empfehlung des behandelnden Arztes und in Begleitung einer anderen Person aus dem Krankenhaus oder der ärztlichen Praxis entlassen werden. Es wird empfohlen, dass der Patient auf dem Nachhauseweg nach der Entlassung begleitet wird.



Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Benzodiazepinen

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Midazolam PUREN, und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, einschließlich Midazolam PUREN, und Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Midazolam PUREN und einem Opioid getroffen wird, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und eine kürzestmögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, dass Patienten und gegebenenfalls deren Pflegekräfte informiert werden, damit sie diese Symptome erkennen (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bei Anwendung von größeren Mengen der Lösung (z.B. mehr als 7,5 ml entsprechen mehr als 1 mmol Natrium) muss dies bei Patienten, die eine kontrollierte Natrium-Diät einhalten müssen, in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Midazolam wird über CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Hemmer und -Induktoren können die Plasmaspiegel und folglich die Wirkungen von Midazolam verstärken bzw. verringern, sodass eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich werden kann.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam ausgeprägter als bei i.v. Gabe, insbesondere da CYP3A4 auch im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommt. Daher wird bei oraler Verabreichung sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit verändert, während bei parenteraler Verabreichung nur die Änderung bei der systemischen Clearance zur Wirkung kommt.

Nach einer i.v. Einzeldosis Midazolam sind die Auswirkungen einer CYP3A4-Hemmung auf die maximale klinische Wirkung gering, während die Wirkungsdauer verlängert sein kann. Nach länger andauernder Midazolam-Gabe sind jedoch bei Vorliegen einer CYP3A4-Hemmung so-

wohl Ausmaß als auch Dauer der Wirkung erhöht.

Es wurden keine Studien zum Einfluss von CYP3A4-Veränderungen auf die Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Gabe durchgeführt. Zu erwarten ist, dass Wechselwirkungen nach rektaler Gabe weniger ausgeprägt sind als nach oraler Einnahme, da der Gastrointestinaltrakt umgangen wird. Nach i.m. Injektion dürften sich die Auswirkungen von CYP3A4-Veränderungen andererseits nicht wesentlich von denen bei i.v. Gabe unterscheiden.

Daher wird empfohlen, die klinischen Wirkungen und Vitalzeichen bei Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überwachen und dabei zu berücksichtigen, dass Wirkungen nach gleichzeitiger (selbst einmaliger) Anwendung eines CYP3A4-Hemmers verstärkt und verlängert sein können. Insbesondere kann es bei Anwendung von hohen Dosierungen oder Dauerinfusionen mit Midazolam (z.B. in der Intensivmedizin) bei Patienten, die starke CYP3A4-Hemmer erhalten, zu anhaltender Schläfrigkeit, verzögerter Erholung und Atemdepression kommen, so dass Dosisanpassungen erforderlich werden.

Bei der Enzyminduktion ist zu berücksichtigen, dass die maximale Wirkung erst nach mehreren Tagen erreicht wird und auch erst nach mehreren Tagen wieder abklingt. Im Gegensatz zur mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor sind nach Kurzzeitanwendung weniger deutliche Arzneimittelinteraktionen mit Midazolam zu erwarten. Für starke Induktoren kann jedoch auch nach einer Kurzzeitanwendung eine relevante Induktion nicht ausgeschlossen werden.

Einflüsse von Midazolam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel sind nicht bekannt.

CYP3A-Inhibitoren

Azol-Antimykotika

– Ketoconazol erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe 5-fach und die terminale Halbwertszeit etwa 3-fach. Wenn Midazolam parenteral zusammen mit dem stark wirksamen CYP3A-Inhibitor Ketoconazol verabreicht wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder unter entsprechenden Bedingungen geschehen, so dass eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete ärztliche Behandlung im Falle einer Atemdepression oder prolongierten Sedation sichergestellt sind. Eine gestaffelte Dosierung oder Dosisanpassungen sind zu erwägen, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam i.v. verabreicht wird. Die gleichen Empfehlungen gelten für andere Azol-Antimykotika (siehe unten), da auch bei diesen eine – wenn auch weniger ausgeprägte – Verstärkung der sedierenden Wirkung von Mi-

dazolam i.v. beschrieben wurde.

- Voriconazol erhöhte die Midazolam-Exposition nach i.v. Gabe 3-fach und die Eliminationshalbwertszeit ebenfalls etwa 3-fach.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide den Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe 2- bis 3-fach; die terminale Halbwertszeit nahm dabei unter Itraconazol 2,4-fach und unter Fluconazol 1,5-fach zu.
- Posaconazol erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe etwa 2-fach.

Zu berücksichtigen ist auch, dass die Exposition von Midazolam nach oraler Gabe erheblich höher als die oben angegebenen Werte sein wird; dies gilt insbesondere für Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol.

Midazolam Ampullen sind nicht zur oralen Anwendung indiziert.

Macrolidantibiotika

- Erythromycin erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe 1,6- bis 2-fach und die terminale Halbwertszeit 1,5- bis 1,8-fach.
- Clarithromycin erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel bis 2,5-fach und die terminale Halbwertszeit 1,5- bis 2-fach.

Weitere Daten zu Midazolam p.o.:

- Roxithromycin: Es liegen keine Daten zur Kombination von Roxithromycin mit Midazolam i.v. vor; aus dem geringen Einfluss von Roxithromycin auf die terminale Halbwertszeit von Midazolam nach oraler Gabe in Tablettenform (Zunahme um 30 %) lässt sich jedoch annehmen, dass die Auswirkungen auf Midazolam nach i.v. Gabe vermutlich gering sind.

HIV-Proteaseinhibitoren

- Saquinavir und andere HIV-Proteaseinhibitoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von Proteaseinhibitoren kann der Midazolam-Spiegel deutlich erhöht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir-geboostetem Lopinavir nahm der Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe 5,4-fach zu, der Anstieg der terminalen Halbwertszeit lag in einem ähnlichen Bereich. Wenn Midazolam parenteral zusammen mit HIV-Proteaseinhibitoren verabreicht wird, sollten die Behandlungsbedingungen den oben unter *Azol-Antimykotika/Ketoconazol* beschriebenen entsprechen.

Weitere Daten zu Midazolam p.o.:

- Aufgrund der Daten zu anderen CYP3A4-Inhibitoren sind nach oraler Einnahme von Midazolam erheblich höhere Midazolam-Plasmaspiegel zu erwarten. Proteaseinhibitoren sollten daher nicht gleichzeitig mit Midazolam p.o. angewendet werden.

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



Kalziumkanalblocker

- Diltiazem: Eine Einzeldosis Diltiazem erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe um etwa 25 % und die terminale Halbwertszeit um 43 %.

Weitere Daten zu Midazolam p.o.:

- Verapamil und Diltiazem erhöhten den Midazolam-Plasmaspiegel nach oraler Einnahme 3- bzw. 4-fach und die terminale Halbwertszeit um 41 % bzw. 49 %.

Verschiedene/pflanzliche Arzneimittel

- Unter Atorvastatin war der Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe 1,4-fach höher als in der Kontrollgruppe.

Weitere Daten zu Midazolam p.o.:

- Nefazodon erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel nach oraler Einnahme 4,6-fach und die terminale Halbwertszeit 1,6-fach.
- Aprepitant erhöhte den Midazolam-Plasmaspiegel nach oraler Einnahme dosisabhängig, nach 80 mg/Tag 3,3-fach, und die terminale Halbwertszeit etwa 2-fach.

CYP3A-Induktoren

- Rifampicin senkte nach 7-tägiger Anwendung von Rifampicin 1x600 mg/d den Midazolam-Plasmaspiegel nach i.v. Gabe um etwa 60 % und die terminale Halbwertszeit um etwa 50–60 %.

Weitere Daten zu Midazolam p.o.:

- Rifampicin senkte bei gesunden Probanden den Midazolam-Plasmaspiegel nach oraler Einnahme um 96 % und die psychomotorischen Wirkungen gingen fast vollständig verloren.
- Carbamazepin/Phenytoin: Die wiederholte Gabe von Carbamazepin oder Phenytoin führte zu einer Abnahme des Midazolam-Plasmaspiegels nach oraler Einnahme um bis zu 90 % und zu einer Verkürzung der terminalen Halbwertszeit um 60 %.
- Efavirenz: Die CYP3A4-induzierende Wirkung zeigt sich durch einen 5-fachen Anstieg des Verhältnisses des durch CYP3A4 gebildeten Metaboliten α -Hydroxymidazolam zu Midazolam selbst.

Pflanzliche Arznei- und Nahrungsmittel

- Johanniskraut senkt den Midazolam-Plasmaspiegel um etwa 20–40 % und die terminale Halbwertszeit um etwa 15–17 %. Die CYP3A4-induzierende Wirkung kann je nach Art des Johanniskrautextrakts unterschiedlich sein.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittelinteraktionen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika oder zentral dämpfenden

Substanzen einschließlich Alkohol ist eine verstärkte Sedierung und Atemdepression zu erwarten.

Dies betrifft beispielsweise Opiatabkömmlinge (bei Anwendung als Analgetika, Antitussiva oder auch in der Substitutionstherapie), Antipsychotika, andere Benzodiazepine bei Anwendung als Anxiolytika oder Hypnotika, Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidate, sedierende Antidepressiva, ältere H1-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Unter Midazolam-Therapie ist Alkoholkonsum unbedingt zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam verringert die minimale wirksame alveoläre Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

Opioide

Bei Anwendung von sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, einschließlich Midazolam PUREN, zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung erhöht. Die Dosierung und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte eingeschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Bei Anwendung hoher Dosen Midazolam im letzten Trimenon, unter der Geburt oder zur Narkoseeinleitung bei einem Kaiserschnitt wurden unerwünschte Wirkungen bei Mutter und Fetus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, Hypotonie, Trinkschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) beschrieben.

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 sollte Midazolam während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden, bei einem Kaiserschnitt sollte die Anwendung jedoch besser vermieden werden.

Bei geburtsnahen Eingriffen sollte

das Risiko für das Neugeborene durch eine Midazolamgabe berücksichtigt werden.

Stillzeit

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

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 wurden die folgenden unerwünschten Wirkungen beschrieben (*Häufigkeit nicht bekannt, d.h. auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*):

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

Abhängigkeit: Die Anwendung von Midazolam – auch in therapeutischer Dosierung – kann zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führen. Nach längerer i.v. Gabe kann das Absetzen, insbesondere ein abruptes Absetzen des Arzneimittels, von Entzugerscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Personen über 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Ateminsuffizienz oder kardialen Funktionsstörungen erhöht, vor allem bei zu rascher Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4).



Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktion, Angioödem, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrheitszustand, euphorische Stimmung, Halluzinationen Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Zornreaktionen*, Aggressivität*, Erregung* Körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssyndrom; Missbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskelzittern)*, Hyperaktivität* Sedierung (prolongiert und postoperativ), reduzierte Wachheit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, anterograde Amnesie** (Dauer direkt dosisabhängig) Krampfanfälle (bei frühgeborenen Säuglingen und Neugeborenen beobachtet) Krampfanfall durch Arzneimittelentzug
Herzkrankungen	Nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie
Gefäßkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Exanthem, Urtikaria, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Müdigkeit, Erythem/Schmerzen an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht bekannt	Stürze, Frakturen***
Soziale Umstände	Nicht bekannt	Tätlichkeiten*

* Solche paradoxen Arzneimittelreaktionen wurden vor allem bei Kindern und älteren Personen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
 ** Die anterograde Amnesie kann auch am Ende des Eingriffs noch vorliegen, in Einzelfällen wurde eine prolongierte Amnesie beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
 *** Das Risiko von Stürzen und Frakturen ist bei Patienten erhöht, die gleichzeitig Beruhigungsmittel einnehmen (einschließlich alkoholische Getränke) und bei älteren Patienten.

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

Wie andere Benzodiazepine verursacht Midazolam häufig Schläfrigkeit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Midazolam-Überdosis ist selten lebensbedrohlich, sofern nur dieses Arzneimittel angewendet wurde, kann jedoch zu Areflexie, Apnoe,

Hypotonie, Herz- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zum Koma führen. Das Koma dauert gegebenenfalls einige Stunden, kann aber insbesondere bei älteren Patienten auch protrahiert und zyklisch verlaufen. Die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine tritt bei Patienten mit respiratorischen Erkrankungen besonders ausgeprägt auf. Durch Benzodiazepine werden die Wirkungen anderer zentral dämpfender Substanzen einschließlich Alkohol verstärkt.

Gegenmaßnahmen

Die Vitalfunktionen sind zu überwachen und supportive Maßnahmen sind entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten einzuleiten. Insbesondere können symptomatische Maßnahmen aufgrund der kardiorespiratorischen Wirkungen oder der zentralnervösen Wirkungen erforderlich werden.

Nach oraler Aufnahme sollte die wei-

tere Resorption mit geeigneten Maßnahmen unterbunden werden, z.B. innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach der Aufnahme durch Aktivkohle. Bei Gabe von Aktivkohle ist für benommene Patienten ein Schutz der Atemwege obligatorisch. Bei Mischintoxikationen kann eine Magenspülung sinnvoll sein; sie ist jedoch keine Routemaßnahme.

Bei schwerwiegender ZNS-Depression sollte die Gabe des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil erwogen werden. Flumazenil sollte jedoch nur angewendet werden, wenn eine engmaschige Überwachung gegeben ist. Es hat eine kurze Halbwertszeit (etwa 1 Stunde); daher ist eine Überwachung nach dem Abklingen der Wirkung von Flumazenil erforderlich. Nach Einnahme von Substanzen, die die Anfallsbereitschaft erhöhen (z.B. trizyklische Antidepressiva), muss Flumazenil mit extremer Vorsicht angewendet werden. Weitere Informationen zur richtigen Anwendung von Flumazenil sind der Fachinformation des Arzneimittels zu entnehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund des raschen Stoffwechselabbaus durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam verfügt über eine ausgeprägte sedierende und schlafinduzierende Wirkung und daneben auch angst- und krampflösenden sowie muskelrelaxierenden Wirkungen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Resorption nach intramuskulärer Injektion

Midazolam wird aus dem Muskelgewebe rasch und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



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 Fetuskreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

Biotransformation

Midazolam wird fast vollständig über Biotransformation abgebaut. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30-60 % geschätzt. Midazolam wird vom Cytochrom P450 3A4-Isoenzym hydroxyliert, der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist α -Hydroxymidazolam. Die Plasmakonzentrationen von α -Hydroxymidazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. α -Hydroxymidazolam 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 α -Hydroxymidazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wieder gefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von α -Hydroxymidazolam 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 Stoffwechselclearance bei Kindern.

Neugeborene

Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen beträgt durchschnittlich 6-12 Stunden, vermutlich wegen der Leberunreife, außerdem ist die Clearance verringert (siehe 4.4).

Adipositas

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 der um das Körpergesamtwert korrigierten Verteilungsvolumen. Die Clearance unterscheidet sich bei Über- und Normalgewichtigen nicht signifikant.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Zirrhose kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die Clearance geringer 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 Stauungsinsuffizienz ist länger verglichen mit gesunden Probanden (siehe 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 3,7 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf für die parenterale Anwendung ausschließlich mit den Lösungen verdünnt werden, die in Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ genannt werden.

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

Midazolam wird aus Hydrogencarbo-

nat-haltigen Lösungen ausgefällt. Die Midazolam-Injektionslösung ist in Lösungen mit einem neutralen oder basischen pH-Wert wahrscheinlich nicht stabil.

Wird Midazolam mit Albumin, Amoxicillin-Natrium, Ampicillin-Natrium, Bumetamid, Dexamethason-Natriumphosphat, Dimenhydrinat, Floxacillin-Natrium, Furosemid, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Pentobarbital-Natrium, Perphenazin, Prochlorperazin-Edisylat, Ranitidin, Thiopental-Natrium oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol gemischt, bildet sich sofort ein weißer Niederschlag. Mit Nafcillin-Natrium bildet sich ein Schleier, dem sofort ein weißer Niederschlag folgt. Mit Ceftriaxon bildet sich ein Schleier. Mit Methotrexat-Natrium bildet sich ein gelber Niederschlag. Mit Clonidin-Hydrochlorid entsteht eine orange Verfärbung. Mit Omeprazol-Natrium entsteht eine braune Verfärbung, auf die ein brauner Niederschlag folgt. Mit Forscarnet-Natrium bildet sich ein Gas.

Des Weiteren sollte Midazolam nicht mit Aciclovir, Alteplase, Acetazolamid-Natrium, Diazepam, Enoximon, Flecainid-Acetate, Fluorouracil, Imipenem, Mezlocillin-Natrium, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Kalium-Canrenoat, Sulbactam-Natrium, Theophyllin, Trometamol und Urokinase gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im unversehrten Behältnis
3 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen

Das Arzneimittel ist sofort nach dem ersten Öffnen zu verwenden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 72 Stunden bei +25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die Verdünnung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampulle oder Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.



Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ampullen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Inhalt von 5 ml Lösung.

Packungsgrößen:

- Packungen mit 5 Ampullen zu je 5 ml

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ampullen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Inhalt von 25 ml Lösung.

Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit Brombutyl-Gummi-stopfen und einem Inhalt von 50 ml Lösung.

Packungsgrößen:

- Packungen mit 5 und 25 Ampullen zu je 25 ml
- Packungen mit 1 Durchstechflasche zu je 50 ml

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ampullen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Inhalt von 1, 3, 10 oder 18 ml Lösung.

Packungsgrößen:

- Packungen mit 5 Ampullen zu je 1 ml
- Packungen mit 5 und 25 Ampullen zu je 3 ml
- Packungen mit 5 Ampullen zu je 10 ml
- Packungen mit 5 Ampullen zu je 18 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Midazolam PUREN Ampullen und Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch oder Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

Die Injektionslösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn Partikel vorhanden sind.

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

Für die intravenöse Dauerinfusion kann die Midazolam-Injektionslösung in einem Verhältnis von 15 mg Midazolam pro 100 bis 1000 ml mit einer der folgenden Infusionslösungen verdünnt werden:

- 0,9 % NaCl
- 5 % oder 10 % Dextrose
- Ringer-Lösung

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
 Willy-Brandt-Allee 2
 81829 München
 Telefon: 089/558909-0
 Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

47052.00.00

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

47052.01.00

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

47052.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
 30. März.2000

Datum der letzten Verlängerung:
 03. Februar.2012

10. STAND DER INFORMATION

04.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Midazolam PUREN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ampullen mit 1 ml und 3 ml Lösung

Verschreibungspflichtig

Midazolam PUREN 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Ampullen mit 10 oder 18 ml Lösung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel