

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam B. Braun 5 mg/ml Injektions-/
Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält
5 mg Midazolam
(als Midazolamhydrochlorid, 5,56 mg)

Jede 1-ml-Ampulle enthält
5 mg Midazolam
(als Midazolamhydrochlorid, 5,56 mg)

Jede 10-ml-Ampulle enthält
50 mg Midazolam
(als Midazolamhydrochlorid, 55,6 mg)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natrium 2,2 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung
Klare, farblose, wässrige Lösung
pH: 2,9 bis 3,7

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam B. Braun ist ein kurz wirksames
Sedativum mit folgenden Indikationen:

Bei Erwachsenen:

- **Analosedierung** (bei erhaltenem Be-
wusstsein) vor und während diagnosti-
scher Verfahren oder therapeutischer
Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie
- **Allgemeinanästhesie**
 - Prämedikation vor Einleitung einer All-
gemeinanästhesie
 - Einleitung einer Allgemeinanästhesie
 - Als sedierende Komponente bei Kom-
binationsnarkosen
- **Sedierung auf der Intensivstation**

Bei Kindern:

- **Analosedierung** (bei erhaltenem Be-
wusstsein) vor und während diagnosti-
scher Verfahren oder therapeutischer
Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie
- **Allgemeinanästhesie**
 - Prämedikation vor Einleitung einer All-
gemeinanästhesie
- **Sedierung auf der Intensivstation**

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Standarddosierung

Midazolam ist ein stark wirksames Sedati-
vum, das sorgfältig dosiert und langsam
verabreicht werden muss. Eine Dosistitration
wird dringend empfohlen, um die erforder-
liche Sedierungstiefe je nach klinischem
Bedarf, körperlichem Zustand, Alter und
Begleitmedikation sicher zu erreichen. Bei
Erwachsenen über 60 Jahre, geschwächten
oder chronisch kranken Patienten und Kin-
dern, ist die Dosis vorsichtig zu wählen und
individuelle Risikofaktoren für jeden Patienten
sind zu berücksichtigen.

In der nachstehenden Tabelle sind die Stan-
darddosierungen angegeben. Weitere Infor-

mationen sind im Text nach der Tabelle auf-
geführt.

Siehe Tabelle 1

Dosierung für Analosedierung

Zur Analosedierung vor diagnostischen
oder chirurgischen Eingriffen wird Midazolam
intravenös verabreicht.

Die Dosis muss individuell angepasst und
titriert werden, und sollte nicht durch schnel-
le intravenöse bzw. Einzelbolusinjektion ver-
abreicht werden.

Der Beginn der Sedierung kann individuell
unterschiedlich sein und hängt vom körper-
lichen Zustand des Patienten und den ge-

nauen Dosierungsumständen (wie Verabrei-
chungsgeschwindigkeit, Dosismenge) ab.

Falls erforderlich, können anschließend
weitere Dosen je nach individuellem Bedarf
verabreicht werden.

Die Wirkung tritt etwa 2 Minuten nach Injek-
tion ein. Die maximale Wirkung wird nach
etwa 5 bis 10 Minuten erreicht.

Erwachsene

Midazolam ist langsam mit einer Injektions-
geschwindigkeit von ca. 1 mg in 30 Sekun-
den intravenös zu injizieren.

Bei Erwachsenen unter 60 Jahren beträgt
die Initialdosis 2 bis 2,5 mg 5 bis 10 Minuten

Tabelle 1: Standarddosierungen

Indikation	Erwachsene < 60 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre/ geschwächt oder chronisch krank	Kinder
Analosedierung	i. v. Initialdosis: 2–2,5 mg Dosistitration: 1-mg-Schritte Gesamtdosis: 3,5–7,5 mg	i. v. Initialdosis: 0,5–1 mg Dosistitration: 0,5–1-mg-Schritte Gesamtdosis: < 3,5 mg	i. v. bei Patienten von 6 Monaten–5 Jahren Initialdosis: 0,05–0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg i. v. bei Patienten von 6–12 Jahren Initialdosis: 0,025–0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg rektal bei Patienten > 6 Monate 0,3–0,5 mg/kg i. m. bei Patienten von 1–15 Jahren 0,05–0,15 mg/kg
Anästhesie – Prämedikation	i. v. 1–2 mg wiederholt i. m. 0,07–0,1 mg/kg	i. v. Initialdosis: 0,5 mg ggf. einschleichende Dosierung i. m. 0,025–0,05 mg/kg	rektal bei Patienten > 6 Monate 0,3–0,5 mg/kg i. m. bei Patienten von 1–15 Jahren 0,08–0,2 mg/kg
Anästhesie – Einleitung	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 bei Kombinations- narkose	i. v. intermittierende Injektion: 0,03–0,1 mg/kg oder kontinuierliche Infusion: 0,03–0,1 mg/ kg/h	i. v. niedrigere Dosen als für Erwachsene < 60 Jahre empfohlen	
Sedierung auf der Intensiv- station (ITS)	i. v. Initialdosis: 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 ≤ 32 Wochen Gesta- tionsalter 0,03 mg/kg/h i. v. bei Neugeborenen > 32 Wochen und Säuglingen bis zu 6 Monaten 0,06 mg/kg/h i. v. bei Patienten > 6 Monate Initialdosis: 0,05–0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06–0,12 mg/kg/h

vor Beginn des Eingriffs/Verfahrens. Bei Bedarf können weitere Dosen von 1 mg verabreicht werden.

Die durchschnittlichen Gesamtdosen liegen meist bei 3,5 bis 7,5 mg. Eine Gesamtdosis von mehr als 5 mg ist meist nicht erforderlich.

Bei Erwachsenen über 60 Jahre, geschwächten oder chronisch kranken Patienten ist mit der Verabreichung einer Dosis von 0,5 bis 1 mg 5 bis 10 Minuten vor Beginn des Eingriffs/Verfahrens zu beginnen. Bei Bedarf können weitere Dosen von 0,5 bis 1 mg verabreicht werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirkung möglicherweise nicht so schnell eintritt, ist zusätzliches Midazolam sehr langsam und sorgfältig zu titrieren. Eine Gesamtdosis von mehr als 3,5 mg ist meist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Verabreichung: Die Midazolam-Dosis ist langsam bis zur Erreichung der erwünschten klinischen Wirkung zu titrieren. Die initiale Dosis von Midazolam sollte über 2 bis 3 Minuten verabreicht werden.

Bevor mit dem Eingriff/Verfahren begonnen werden kann oder eine zusätzliche Dosis verabreicht wird, ist ein weiterer Zeitraum von 2 bis 5 Minuten abzuwarten, um die sedative Wirkung vollständig bewerten zu können.

Sollte eine weitere Sedierung erforderlich sein, ist die Dosistitration in kleinen Schritten bis zur Erreichung der entsprechenden Sedierungstiefe fortzuführen.

Bei Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren ist ggf. eine wesentlich höhere Dosis (mg/kg) als bei älteren Kindern und Erwachsenen erforderlich.

- Kinder unter 6 Monaten: Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für eine Atemwegobstruktion und Hypoventilation. Aus diesem Grund wird die Analgesedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.
- Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren: Initialdosis 0,05 bis 0,1 mg/kg. Zur Erreichung der gewünschten Wirkung kann eine Gesamtdosis bis zu 0,6 mg/kg erforderlich sein, eine Gesamtdosis von 6 mg sollte dabei aber nicht überschritten werden. Höhere Dosen gehen mit längerer Sedierung und einem Hypoventilationsrisiko einher.
- Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren: Initialdosis 0,025 bis 0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis bis zu 0,4 mg/kg bzw. maximal 10 mg kann ggf. erforderlich sein. Höhere Dosen gehen mit längerer Sedierung und einem Hypoventilationsrisiko einher.
- Jugendliche im Alter von 12 bis 16 Jahren: gleiche Dosierung wie bei Erwachsenen.

Rektale Verabreichung: Die Gesamtdosis von Midazolam liegt gewöhnlich zwischen 0,3 bis 0,5 mg/kg. Zur rektalen Verabreichung der Lösung wird ein Plastikapplikator verwendet, der am Ende der Spritze aufgesetzt wird. Wenn das Verabreichungsvolumen zu klein ist, kann mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt werden. Die Gesamtdosis ist auf einmal zu verabrei-

chen und die wiederholte rektale Verabreichung ist zu vermeiden. Die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten für diese Population verfügbar sind.

Intramuskuläre Verabreichung: Die übliche Dosierung liegt zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. Eine Gesamtdosis von mehr als 10,0 mg ist meist nicht erforderlich. Dieser Verabreichungsweg sollte nur in außergewöhnlichen Fällen verwendet werden. Die rektale Verabreichung ist der intramuskulären Injektion vorzuziehen, da diese Art der Anwendung schmerzvoll ist.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wird von der Verwendung von Midazolamlösungen mit einer Konzentration von höher als 1 mg/ml abgeraten. Höhere Konzentrationen sollten auf 1 mg/ml verdünnt werden.

Dosierung für Prämedikation der Allgemeinanästhesie

Die Prämedikation mit Midazolam kurz vor einem Eingriff bewirkt eine Sedierung (Schläfrigkeit bzw. Benommenheit und Angstlösung), Muskelentspannung und anterograde Amnesie.

Midazolam kann auch in Kombination mit Anticholinergika verabreicht werden.

Bei dieser Indikation ist Midazolam intravenös oder tief intramuskulär in einen großen Muskel 20 bis 60 Minuten vor Narkoseeinleitung zu injizieren oder bei Kindern vorzugsweise rektal anzuwenden (siehe unten).

Eine entsprechende Beobachtung des Patienten nach Verabreichung der Prämedikation ist obligatorisch, da das interindividuelle Ansprechen unterschiedlich ist und Überdosierungssymptome auftreten können.

Erwachsene

Zur präoperativen Sedierung und Förderung der Amnesie bezüglich präoperativer Ereignisse liegt die empfohlene Dosis bei Erwachsenen unter 60 Jahren mit einem ASA-Status von I und II bei 1 bis 2 mg intravenös (bei Bedarf wiederholte Gabe) oder 0,07 bis 0,1 mg/kg bei intramuskulärer Verabreichung.

Bei Erwachsenen über 60 Jahre, geschwächten oder chronisch kranken Patienten muss die Dosis reduziert und individuell angepasst werden. Die empfohlene intravenöse Dosis beträgt 0,5 mg und sollte je nach Bedarf langsam auftitriert werden. Die empfohlene intramuskuläre Dosis beträgt 0,025 bis 0,05 mg/kg und die übliche Dosis beträgt 2 bis 3 mg. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Anästhetika muss die Midazolamdosis reduziert werden.

Kinder und Jugendliche Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten

Die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten für diese Population verfügbar sind.

Kinder über 6 Monate

Rektale Verabreichung: Die Gesamtdosis von Midazolam, die gewöhnlich zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg liegt, sollte 15 bis 30 Minuten vor Narkoseeinleitung verabreicht werden.

Zur rektalen Verabreichung der Lösung wird ein Plastikapplikator verwendet, der am Ende der Spritze aufgesetzt wird. Wenn das Verabreichungsvolumen zu klein ist, kann mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt werden.

Intramuskuläre Verabreichung: Da die intramuskuläre Injektion schmerzvoll ist, sollte dieser Verabreichungsweg nur in außergewöhnlichen Fällen verwendet werden. Die rektale Verabreichung ist vorzuziehen. Allerdings wurde nachgewiesen, dass intramuskuläre Injektionen von Midazolam in einem Dosisbereich von 0,08 bis 0,2 mg/kg wirksam und sicher sind.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 1 und 15 Jahren sind in Bezug auf das Körpergewicht proportional höhere Dosen erforderlich als bei Erwachsenen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wird von der Verwendung von Midazolamlösungen mit einer Konzentration von höher als 1 mg/ml abgeraten. Höhere Konzentration sollten auf 1 mg/ml verdünnt werden.

Einleitung der Allgemeinanästhesie

Erwachsene

Wenn Midazolam vor Verabreichung anderer Anästhetika vor Narkoseeinleitung verwendet wird, ist das individuelle Ansprechen unterschiedlich. Die Dosis ist auf die gewünschte Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu titrieren.

Wenn Midazolam vor oder in Kombination mit anderen intravenösen oder inhalativen Substanzen zur Narkoseeinleitung verwendet wird, ist die Initialdosis jeder Substanz deutlich zu reduzieren, in bestimmten Fällen bis auf 25 % der üblichen Initialdosis der einzelnen Substanzen.

Die gewünschte Narkosetiefe wird durch schrittweise Titration erreicht. Die intravenöse Einleitungsdosis von Midazolam ist langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Schritt von maximal 5 mg ist über 20 bis 30 Sekunden zu injizieren, mit einer Wartezeit von 2 Minuten zwischen den einzelnen Schritten.

- Bei Erwachsenen unter 60 Jahren mit Prämedikation genügt im Allgemeinen eine intravenöse Dosis von 0,15 bis 0,2 mg/kg.
- Bei Erwachsenen unter 60 Jahren, die keine Prämedikation erhalten, kann die Dosis höher sein (0,3 bis 0,35 mg/kg intravenös). Bei Bedarf können zur vollständigen Narkoseeinleitung Schritte von etwa 25 % der Initialdosis des Patienten verwendet werden. Andernfalls können zur Erreichung der gewünschten Schlaftiefe inhalative Anästhetika verwendet werden. Bei sehr schlechtem Ansprechen kann eine Gesamtdosis bis zu 0,6 mg/kg zur Einleitung eingesetzt werden, derartig hohe Dosen können aber die Aufwachdauer verlängern.
- Bei Erwachsenen über 60 Jahre mit Prämedikation, geschwächten oder chronisch kranken Patienten muss die Dosis deutlich herabgesetzt werden, z. B. bis auf 0,05 bis 0,15 mg/kg intravenös über 20 bis 30 Sekunden, wobei bis zum Wirkungseintritt 2 Minuten vergehen können.

- Erwachsene über 60 Jahre ohne Prämedikation benötigen meist mehr Midazolam zur Einleitung; eine Initialdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg wird empfohlen. Erwachsene ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder sonstige Risikopatienten benötigen im Allgemeinen weniger Midazolam zur Narkoseeinleitung. Gewöhnlich ist eine Initialdosis von 0,15 bis 0,25 mg/kg ausreichend.

Sedierende Komponente bei Kombinationsnarkose

Erwachsene

Midazolam kann bei der Kombinationsnarkose entweder in Form weiterer intermittierender intravenöser Bolusgaben (Dosisbereich zwischen 0,03 und 0,1 mg/kg) oder als kontinuierliche intravenöse Infusion (Dosisbereich zwischen 0,03 und 0,1 mg/kg/h) typischerweise in Kombination mit Analgetika verabreicht werden. Die Dosis und die Dosierungsintervalle hängen vom jeweiligen Ansprechen des Patienten ab.

Bei Erwachsenen über 60 Jahre, geschwächt oder chronisch kranken Patienten sind niedrigere Erhaltungsdosen erforderlich.

Sedierung auf der Intensivstation (ITS)

Die gewünschte Sedierungstiefe wird durch schrittweise Titration von Midazolam mit anschließender kontinuierlicher Infusion oder intermittierende Bolusgabe erreicht, je nach klinischem Bedarf, Alter und Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Intravenöse Initialdosis: 0,03 bis 0,3 mg/kg werden langsam schrittweise verabreicht. Jeder Schritt von maximal 1 bis 2,5 mg ist über 20 bis 30 Sekunden zu injizieren, mit einer Wartezeit von 2 Minuten zwischen den einzelnen Schritten.

Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie muss die Initialdosis reduziert werden oder die Initialdosis muss sogar entfallen.

Wenn Midazolam zusammen mit stark wirksamen Analgetika verabreicht wird, sollten letztere zuerst gegeben werden, um eine sichere Titration von Midazolam zur Erzielung einer sedativen Wirkung nach Wirkungseintritt von ggf. sedativ wirksamen Analgetika zu ermöglichen.

Intravenöse Erhaltungsdosis: Die Dosen können im Bereich zwischen 0,03 und 0,2 mg/kg/h liegen.

Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie muss die Erhaltungsdosis reduziert werden. Die Sedierungstiefe sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei der Langzeit-Sedierung kann es zur Toleranzentwicklung kommen und die Dosis muss ggf. erhöht werden.

Kinder über 6 Monate

Bei intubierten und ventilierten Kindern ist eine Initialdosis von 0,05 bis 0,2 mg/kg langsam über mindestens 2 bis 3 Minuten intravenös zu verabreichen, um den gewünschten klinischen Effekt zu erreichen. Midazolam darf nicht als schnelle intravenöse Injektion verabreicht werden.

Nach der Initialdosis folgt eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit 0,06 bis 0,12 mg/kg/h (1 bis 2 Mikrogramm/kg/min). Die Infusionsgeschwindigkeit kann je nach Bedarf erhöht oder verringert werden (im Allgemeinen um 25 % der initialen oder anschließenden Infusionsgeschwindigkeit). Es können auch zusätzliche Dosen von Midazolam intravenös verabreicht werden, um die gewünschte Wirkung zu erhöhen oder zu erhalten.

Bei Verabreichung einer Infusion bei Patienten mit eingeschränkter hämodynamischer Funktion ist die Initialdosis in kleinen Schritten zu titrieren und der Patient auf hämodynamische Instabilität, z. B. Hypotonie, zu überwachen. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressive Wirkung von Midazolam, weswegen eine sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich ist.

Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten

Bei Neugeborenen im Gestationsalter von \leq 32 Wochen ist Midazolam als kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Anfangsdosis von 0,03 mg/kg/h (0,5 Mikrogramm/kg/min) zu verabreichen, bei Neugeborenen im Gestationsalter von $>$ 32 Wochen und Kindern bis zu 6 Monaten mit einer Anfangsdosis von 0,06 mg/kg/h (1 Mikrogramm/kg/min).

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis zu 6 Monaten wird eine intravenöse Initialdosis nicht empfohlen. In diesen Fällen kann eine schnellere Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden eingestellt werden, um therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen.

Die Infusionsgeschwindigkeit ist sorgfältig und häufig zu kontrollieren, vor allem in den ersten 24 Stunden, damit die niedrigste potentiell wirksame Dosis verabreicht und das Risiko einer Arzneimittelkumulation reduziert wird.

Sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung ist erforderlich.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg wird von der Verwendung von Midazolamlösungen mit einer Konzentration von höher als 1 mg/ml abgeraten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kann Midazolam eine stärkere und länger anhaltende Sedierung einschließlich klinisch relevanter Atem- und kardiovaskulärer Depression hervorrufen. Midazolam sollte deswegen bei solchen Patienten mit Bedacht dosiert und bis zur gewünschten Wirkung auftitriert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen verringern die Clearance von intravenös verabreichtem Midazolam und führen so zu einer Erhöhung der terminalen Halbwertszeit. Die klinischen Wirkungen können somit ausgeprägter sein und länger anhalten. Die erforderliche

Midazolamdosis kann eventuell verringert sein und eine angemessene Überwachung der Vitalzeichen sollte vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Midazolam, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Analgosedierung bei Patienten mit schwerem Atemversagen oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten in einer für die Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion vollständig ausgestatteten Einrichtung verabreicht werden, und von Personen, die besonders in der Erkennung und Behandlung von erwarteten Nebenwirkungen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation geschult wurden.

Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden gemeldet, wie Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten derartiger lebensbedrohlicher Ereignisse ist größer, wenn die Injektion zu schnell verabreicht wird und bei zu hohen Dosen (siehe Abschnitt 4.8).

Der Einsatz von Benzodiazepinen als Primärtherapie für psychotische Erkrankungen wird nicht empfohlen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung als Analgosedierung bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für eine Atemwegsobstruktion und Hypoventilation; deshalb sind eine Titration in kleinen Schritten bis zur Erreichung der klinischen Wirkung und eine sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.

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 Anwendung von Midazolam bei Hochrisikopatienten geboten.

- Erwachsene über 60 Jahre
- Chronisch kranke oder geschwächte Patienten, z. B.
 - Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz,
 - Patienten mit chronischem Nierenversagen,
 - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Benzodiazepine können bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion eine Enzephalopathie auslösen oder verstärken),
 - Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion,
 - Kinder und Jugendliche, vor allem solche mit kardiovaskulärer Instabilität.

Diese Hochrisikopatienten benötigen niedrigere Dosen (siehe Abschnitt 4.2) und sind

kontinuierlich auf Anzeichen von veränderten Vitalfunktionen zu überwachen.

Wie bei allen Substanzen mit zentralnervös dämpfenden und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften, ist besondere Sorgfalt erforderlich, wenn Midazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet wird.

Toleranz

Bei Verwendung zur Langzeit-Sedierung auf Intensivstationen (ITS) wurde über ein Nachlassen der Wirksamkeit berichtet.

Abhängigkeit

Bei Verwendung zur Langzeit-Sedierung auf der ITS sollte berücksichtigt werden, dass es zu einer körperlichen Abhängigkeit von Midazolam kommen kann. Das Abhängigkeitsrisiko nimmt mit der Dosis und Dauer der Behandlung zu und ist bei Patienten mit Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch in der Anamnese ebenfalls erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Entzugserscheinungen

Bei längerer Behandlung mit Midazolam auf der ITS kann es zu einer körperlichen Abhängigkeit kommen. Aus diesem Grund geht der abrupte Abbruch der Behandlung mit Entzugserscheinungen einher. Die folgenden Symptome können auftreten: Kopfschmerzen, Diarrhö, Muskelschmerzen, extreme Angstzustände, Spannungszustände, Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krämpfe. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Depersonalisation, Taubheit und Kribbeln der Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Körperkontakt.

Da das Risiko für Entzugserscheinungen nach abruptem Abbruch der Behandlung größer ist, wird empfohlen, die Dosis allmählich zu reduzieren.

Amnesie

Therapeutische Dosen können – mit steigendem Risiko bei höherer Dosis – eine anterograde Amnesie auslösen (häufig ist diese Wirkung erwünscht, z. B. vor und während chirurgischer Eingriffe und diagnostischer Verfahren), deren Dauer direkt mit der verabreichten Dosis korreliert.

Eine längere Amnesie kann zu Problemen bei ambulanten Patienten führen, die nach dem Eingriff entlassen werden.

Nach parenteraler Anwendung von Midazolam sollten die Patienten nur in Begleitung aus dem Krankenhaus oder der Arztpraxis entlassen werden.

Paradoxe Reaktionen

Im Zusammenhang mit Midazolam wurden paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, unfreiwillige Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wahn, Ärger, Aggressivität, Angstzustände, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen, paroxysmale Erregung und Tötlichkeiten berichtet. Diese Reaktionen treten bei höherer Dosierung auf und/oder wenn die Injektion zu schnell verabreicht wird. Am häufigsten wurden diese Reaktionen bei Kindern und älteren Patienten berichtet. Bei Auftreten dieser Reaktionen

sollte das Absetzen des Arzneimittels erwogen werden.

Schlafapnoe

Midazolam muss bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

Veränderte Elimination von Midazolam

Die Elimination von Midazolam kann bei Patienten unter Behandlung mit CYP3A4-hemmenden oder induzierenden Substanzen verändert sein, weshalb die Midazolamdosierung gegebenenfalls entsprechend anzupassen ist (siehe Abschnitt 4.5).

Die Elimination von Midazolam kann ebenfalls bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, niedrigem Herzminutenvolumen und bei Neugeborenen (siehe Abschnitt 5.2) verzögert sein.

Früh- und Neugeborene

Aufgrund eines erhöhten Apnoe-Risikos ist bei der Sedierung von Frühgeborenen und ehemals Frühgeborenen ohne Intubation äußerste Vorsicht geboten. Sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung ist erforderlich. Bei Neugeborenen ist eine schnelle Injektion zu vermeiden. Neugeborene haben eine verminderte und/oder unreife Organfunktion und sind auch anfällig für schwere und/oder längere atemdepressive Wirkungen von Midazolam auf die Atemfunktion. Bei Kindern mit kardiovaskulärer Instabilität wurden unerwünschte hämodynamische Wirkungen beobachtet; bei dieser Patientengruppe ist deshalb eine schnelle 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 Atemwegobstruktion 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/zentralnervös dämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit Alkohol und/oder zentralnervös dämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden. Eine solche gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Midazolam verstärken und möglicherweise zu schwerer Sedierung bis hin zu Koma oder Tod oder zu klinisch relevanter Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese

Midazolam ist wie andere Benzodiazepine bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese zu vermeiden.

Entlassungskriterien

Nach der Anwendung von Midazolam sollten die Patienten nur auf Empfehlung des behandelnden Arztes und in Begleitung aus dem Krankenhaus oder der Arztpraxis entlassen werden. Es wird empfohlen, dass der

Patient nach der Entlassung in Begleitung nach Hause zurückkehrt.

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich sonstiger Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 2,19 mg Natrium pro 1-ml-Ampulle, entsprechend 0,11 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dieses Arzneimittel enthält 21,94 mg Natrium pro 10-ml-Ampulle, entsprechend 1,01 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midazolam wird durch Cytochrom-P450-3A4-Enzyme (CYP3A4 und CYP3A5) abgebaut. CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen von Midazolam und dadurch dessen Wirkungen zu erhöhen bzw. zu verringern, weshalb entsprechende Dosisanpassungen erforderlich sind.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Anwendung 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 Einzeldosis von intravenös verabreichtem Midazolam werden die Auswirkungen einer Hemmung von CYP3A4 auf die klinische Maximalwirkung geringfügig sein, während die Wirkungsdauer verlängert werden kann. Nach einer längeren Verabreichung werden bei einer Hemmung von CYP3A4 allerdings sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Wirkung von Midazolam ansteigen.

Es liegen keine Studien zur Auswirkung einer CYP3A4-Modulierung auf die Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Es ist zu erwarten, dass diese Wechselwirkungen bei rektaler Anwendung aufgrund der Umgehung des Magen-Darm-Trakts weniger ausgeprägt sein werden als bei oraler Anwendung, während sich die Auswirkungen einer CYP3A4-Modulierung bei einer intramuskulären Anwendung von denen bei intravenös verabreichtem Midazolam nur unwesentlich unterscheiden sollten.

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 Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors ausgeprägter sein und länger anhalten können, auch wenn dieser nur einmal angewendet wird. Zu bedenken ist, dass die Anwendung von hohen Dosierungen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, zu lang andauernden hypnotischen Wirkungen,

verzögerter Genesung und Atemdepression führen kann und daher Dosisanpassungen erforderlich sind.

Hinsichtlich der Induktion ist zu berücksichtigen, dass der Induktionsprozess mehrere Tage erfordert, bevor die maximale Wirkung erreicht wird, und dass es ebenso mehrere Tage dauert, bis die Wirkung abgeklungen ist. Im Gegensatz zur mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor sind bei kurzfristiger Behandlung weniger deutliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam zu erwarten. Bei starken Induktoren kann eine relevante Induktion aber auch nach einer

kurzfristigen Behandlung nicht ausgeschlossen werden.

Von Midazolam ist nicht bekannt, dass es die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel verändert.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 6

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und zentralnervös dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, führt voraussichtlich zu einer verstärkten Sedierung sowie kardiopiratorischer Depression.

Beispiele sind unter anderem Opiatderivate (bei Anwendung als Analgetikum, Antitussivum oder in der Entzugstherapie), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (bei Anwendung als Anxiolytikum oder Hypnotikum), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat, sedative Anti-depressiva, ältere H1-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Alkohol kann die sedative Wirkung von Midazolam erheblich verstärken. Alkoholkonsum muss bei der Anwendung von Midazolam strikt vermieden werden.

Midazolam reduziert die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von inhalativen Anästhetika.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Midazolam und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen

Arzneimittel	Wechselwirkung mit intravenös verabreichtem Midazolam ^a
Azol-Antimykotika^b	
Ketoconazol, Voriconazol	Ketoconazol und Voriconazol erhöhten die Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam um das 5-Fache bzw. das 3- bis 4-Fache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das 3-Fache anstieg. Wird parenteral verabreichtes Midazolam gleichzeitig mit diesen starken CYP3A-Inhibitoren angewendet, 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 verabreicht wird. Dieselbe Empfehlung kann auch für andere Azol-Antimykotika ausgesprochen werden, da erhöhte sedierende Wirkungen von intravenös verabreichtem Midazolam, wenn auch von geringerer Intensität, gemeldet werden.
Fluconazol, Itraconazol	Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam um das 2- bis 3-Fache bei gleichzeitiger Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-Fache (Itraconazol) bzw. 1,5-Fache (Fluconazol).
Posaconazol	Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam um etwa das 2-Fache.
Makrolid-Antibiotika	
Erythromycin	Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam um etwa das 1,6- bis 2-Fache bei gleichzeitiger Verlängerung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-Fache.
Clarithromycin	Clarithromycin erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um das bis zu 2,5-Fache bei gleichzeitiger Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-Fache.
Telithromycin, Roxithromycin	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Telithromycin erhöhte die Plasmaspiegel von oral verabreichtem Midazolam um das 6-Fache. Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Roxithromycin mit intravenös verabreichtem Midazolam vor. Die geringe Wirkung auf die terminale Halbwertszeit von eingenommenen Midazolam-Tabletten, nämlich eine Verlängerung um 30 %, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkungen von Roxithromycin auf intravenös verabreichtes Midazolam gering sind.
Intravenös verabreichte Anästhetika	
Propofol	Intravenös verabreichtes Propofol erhöhte die AUC und Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Midazolam um das 1,6-Fache.
Protease-Inhibitoren^c	
Saquinavir und andere HIV(humanes Immun-defizienz-Virus)-Protease-Inhibitoren	Die gleichzeitige Anwendung von Protease-Inhibitoren kann zu einer deutlichen Erhöhung der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir-geboostertem Lopinavir stiegen die Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam um das 5,4-Fache, bei gleichzeitig vergleichbarer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit. Wird parenteral verabreichtes Midazolam gleichzeitig mit HIV-Protease-Inhibitoren angewendet, sollten die obigen Hinweise für die Azol-Antimykotika Ketoconazol und Voriconazol befolgt werden.
HCV(Hepatitis-C-Virus)-Protease-Inhibitoren	Boceprevir und Telaprevir reduzieren die Midazolam-Clearance. Diese Wirkung führte zu einem Anstieg der AUC von Midazolam um das 3,4-Fache nach intravenöser Anwendung und verlängerte seine Eliminationshalbwertszeit um das 4-Fache.
Calciumkanalblocker	
Diltiazem	Eine Einzelgabe Diltiazem bei Patienten, die einen Koronararterienbypass bekamen, erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam um etwa 25 % und die terminale Halbwertszeit war um 43 % verlängert. Dies war geringer als der Anstieg um das 4-Fache, der nach oral verabreichtem Midazolam beobachtet wurde.
Verapamil	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Verapamil erhöhte die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um das 3-Fache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam wurde um 41 % verlängert.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel	Wechselwirkung mit intravenös verabreichtem Midazolam ^a
Verschiedene Arzneimittel/Phytopharmaka	
Atorvastatin	Atorvastatin führte zu einer 1,4-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Fentanyl	Intravenös verabreichtes Fentanyl ist ein schwacher Inhibitor der Midazolam-Elimination: AUC und Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Midazolam waren unter Fentanyl um das 1,5-Fache erhöht.
Nefazodon	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Nefazodon erhöhte die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um das 4,6-Fache, bei einer Verlängerung seiner terminalen Halbwertszeit um das 1,6-Fache.
Aprepitant	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Aprepitant erhöhte ab 80 mg/Tag dosisabhängig die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um etwa das 3,3-Fache, bei einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um etwa das 2-Fache.
Tyrosinkinase-Inhibitoren	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Es wurde gezeigt, dass Tyrosinkinase-Inhibitoren <i>in vitro</i> (Imatinib, Lapatinib) oder <i>in vivo</i> (Idelalisib) starke Inhibitoren von CYP3A4 sind. Nach gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib war die Exposition gegenüber oral verabreichtem Midazolam durchschnittlich um das 5,4-Fache erhöht.
NK1-Rezeptorantagonisten	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> NK1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant, Netupitant, Casoprepitant) erhöhten dosisabhängig die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um etwa das 2,5- bis 3,5-Fache, bei einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um etwa das 1,5- bis 2-Fache.
Andere	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Für eine Reihe von Wirkstoffen oder pflanzlichen Arzneimitteln wurde eine schwache Wechselwirkung mit der Elimination von Midazolam und damit einhergehende Veränderungen der Exposition (< 2-fache Änderung der AUC) beobachtet (Everolimus, Ciclosporin, Simeprevir, Propiverin). Diese schwachen Wechselwirkungen sind nach intravenöser Anwendung vermutlich weiter reduziert.

- ^a Für manche Wechselwirkungen sind zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam angeführt. Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren sind bei oral verabreichtem Midazolam stärker ausgeprägt als bei intravenös verabreichtem Midazolam. Midazolam B. Braun ist nicht zur oralen Anwendung angezeigt.
- ^b Bei oraler Anwendung von Midazolam mit einem Azol-Antimykotikum (insbesondere Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol) ist die Exposition gegenüber Midazolam erheblich größer als bei intravenöser Anwendung.
- ^c Ausgehend von den Daten für andere CYP3A4-Inhibitoren wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Anwendung von Midazolam erheblich höher sind. Protease-Inhibitoren dürfen daher nicht gleichzeitig mit oral verabreichtem Midazolam angewendet werden.

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Midazolam und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren

Arzneimittel	Wechselwirkung mit intravenös verabreichtem Midazolam ^a
Rifampicin	Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam nach 7-tägiger Behandlung mit Rifampicin 600 mg/Tag um etwa 60 %. Die terminale Halbwertszeit nahm um etwa 50–60 % ab. <i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam bei gesunden Freiwilligen um 96 %; seine psychomotorischen Wirkungen waren fast vollständig verschwunden.
Carbamazepin, Phenytoin	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um bis zu 90 % und einer Verkürzung der terminalen Halbwertszeit um 60 %.
Mitotan, Enzalutamid	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Die sehr starke CYP3A4-Induktion, die nach Anwendung von Mitotan oder Enzalutamid beobachtet wurde, führte zu einem beträchtlichen und lang andauernden Abfall der Midazolam-Spiegel bei Krebspatienten. Die AUC von oral verabreichtem Midazolam wurde auf 5 % bzw. 14 % der Normalwerte reduziert.
Ticagrelor	Ticagrelor ist ein schwacher CYP3A-Induktor und hat nur eine geringe Wirkung auf die Expositionen gegenüber intravenös verabreichtem Midazolam (–12 %) und 4-Hydroxymidazolam (–23 %).
Clobazam, Efavirenz	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Clobazam und Efavirenz sind schwache Induktoren des Midazolam-Stoffwechsels und senken die AUC der Ausgangsverbindung um etwa 30 %. Dies führt zu einer 4- bis 5-fachen Erhöhung des Verhältnisses vom aktiven Metaboliten (1'-Hydroxymidazolam) zur Ausgangsverbindung, aber die klinische Bedeutung hierfür ist unbekannt.
Vemurafenib	<i>Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam</i> Vemurafenib moduliert CYP-Isozyme und hat eine leicht induzierende Wirkung auf CYP3A4: Wiederholte Dosisgaben führten zu einem mittleren Rückgang der Exposition gegenüber oral verabreichtem Midazolam um 39 % (bis zu 80 % in Einzelfällen).
Phytopharmaka und Nahrungsmittel	
Johanniskraut	Johanniskraut senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um etwa 20–40 % bei gleichzeitiger Verkürzung der terminalen Halbwertszeit um etwa 15–17 %. Je nach dem spezifischen Johanniskraut-Extrakt können sich die CYP3A4-induzierenden Wirkungen unterscheiden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel	Wechselwirkung mit intravenös verabreichtem Midazolam ^a
Quercetin	Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam Sowohl Quercetin (auch Bestandteil von Ginkgo biloba) als auch Panax ginseng haben schwache enzyminduzierende Wirkungen und senkten die Exposition gegenüber oral verabreichtem Midazolam um etwa 20–30 %.
Akute Proteinverdrängung	
Valproinsäure	Eine erhöhte Konzentration von freiem Midazolam wegen Verdrängung durch Valproinsäure aus Proteinbindungsstellen im Plasma kann nicht ausgeschlossen werden. Die klinische Bedeutung einer solchen Wechselwirkung ist unbekannt.

^a Für manche Wechselwirkungen sind zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral verabreichtem Midazolam angeführt. Wechselwirkungen mit CYP3A-Induktoren sind bei oral verabreichtem Midazolam stärker ausgeprägt als bei intravenös verabreichtem Midazolam. Midazolam B. Braun ist nicht zur oralen Anwendung angezeigt.

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. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf teratogene Wirkungen schließen, Fetotoxizität wurde allerdings wie bei anderen Benzodiazepinen beobachtet.

Daten über exponierte Schwangerschaften liegen für die beiden ersten Schwangerschaftstrimester nicht vor. Es wird angenommen, dass mit der Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftstrimenon ein erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist.

Berichten zufolge führte die Verabreichung hoher Dosen Midazolam im letzten Schwangerschaftstrimester, während der Wehen oder bei Verwendung zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitten zu Nebenwirkungen bei Mutter oder Fetus (Aspirationsrisiko bei der Mutter, unregelmäßige fetale Herzfrequenz, Hypotonie, mangelhaftes Saugen, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen).

Außerdem haben Kinder von Müttern, die während des letzten Schwangerschaftsstadiums langfristig Benzodiazepine erhalten haben, möglicherweise eine physische Abhängigkeit entwickelt und tragen ein gewisses Risiko für die Entwicklung von Entzugserscheinungen nach der Geburt.

Aus diesem Grund darf Midazolam während der Schwangerschaft bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden, aber es empfiehlt sich, Midazolam bei Kaiserschnitten nicht anzuwenden.

Das Risiko für das Neugeborene muss bei der Verabreichung von Midazolam bei jeder Operation kurz vor dem Geburtstermin berücksichtigt werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und Störungen der Muskelfunktion können die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen.

Vor Behandlung mit Midazolam sollten Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen dürfen, bevor sie sich nicht vollständig von der Narkose erholt haben. Der Arzt sollte entscheiden, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können.

Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung in Begleitung nach Hause zurückkehrt.

Wenn die Schlafdauer nicht ausreicht oder Alkohol konsumiert wird, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Injektion von Midazolam berichtet (Häufigkeit nicht bekannt, auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

- Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen

- Verwirrheitszustand, Desorientierung, Gefühls- und Stimmungsstörungen, Veränderungen der Libido
- Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Ärger*, Aggressivität*, Erregung*
- Physische Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssyndrom, Arzneimittelmisbrauch

Erkrankungen des Nervensystems

- Sedierung (verlängert und postoperativ), verminderte Wachsamkeit, Somnolenz, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Ataxie, anterograde Amnesie, deren Dauer direkt

mit der verabreichten Dosis korreliert. Eine anterograde Amnesie kann auch noch am Ende des Verfahrens vorhanden sein und in Einzelfällen wurde auch über eine länger dauernde Amnesie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

- Konvulsionen wurden häufiger bei Früh- und Neugeborenen berichtet.
- Medikamentenentzugskonvulsionen
- Unfreiwillige Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskelzittern)*, Hyperaktivität*

Herzkrankungen

- Herzstillstand, Bradykardie, Kounis-Syndrom**

Gefäßerkrankungen

- Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Ausschlag, Urtikaria, Juckreiz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Ermüdung, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

- Stürze, Frakturen. Das Risiko für Stürze und Knochenfrakturen ist bei Patienten, die zeitgleich Sedativa einnehmen (einschließlich alkoholischer Getränke), sowie bei älteren Patienten erhöht.

Soziale Umstände

- Tätlichkeiten*

* Diese paradoxen Arzneimittelwirkungen wurden vor allem bei Kindern und älteren Personen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

** insbesondere nach parenteraler Anwendung

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Abhängigkeit: Die Anwendung von Midazolam – auch in therapeutischen Dosen – kann zur Entstehung einer physischen Ab-

hängigkeit führen. Nach längerer intravenöser Anwendung kann das – vor allem abrupte – Absetzen des Arzneimittels mit Entzugssymptomen einschließlich Entzugskrampfen einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von Arzneimittelmisbrauch gemeldet.

Schwerwiegende kardiorespiratorische Nebenwirkungen sind aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit, dass lebensbedrohliche Vorfälle auftreten, ist höher bei Erwachsenen über 60 Jahre und bei Personen mit bereits vorhandener respiratorischer Insuffizienz oder eingeschränkter Herzfunktion, insbesondere dann, wenn die Injektion zu schnell gegeben oder eine hohe Dosis verabreicht wird (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 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 Anwendung des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Hypotonie, kardiorespiratorische Depression, Apnoe sowie in seltenen Fällen zu Koma führen.

Tritt ein Koma auf, hält es normalerweise einige Stunden an. Die Wirkung kann, vor allem bei älteren Patienten, auch länger anhalten und klinisch signifikant sein. Die atemdepressiven Wirkungen von Benzodiazepinen können bei Patienten mit Atemwegserkrankungen wesentlich stärker ausfallen.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentralnervös dämpfender Arzneimittel, einschließlich Alkohol.

Behandlung

In den meisten Fällen ist nur eine Überwachung der Vitalfunktionen erforderlich. Bei der Behandlung einer Überdosierung ist besondere Aufmerksamkeit auf die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen in der Intensivstation zu richten. Der Benzodiazepinantagonist Flumazenil ist in schweren Intoxikationsfällen mit Koma oder Atemdepression indiziert. Er verfügt über eine kurze Halbwertszeit, weshalb Patienten, denen Flumazenil verabreicht wird, nach Abklingen der Wirkungen überwacht werden müssen.

Vorsicht ist geboten bei Verwendung von Flumazenil bei Überdosierung mehrerer verschiedener Arzneimittel und bei Patienten mit Epilepsie, die bereits mit Benzodiazepinen behandelt werden.

Flumazenil darf nicht bei Patienten verwendet werden, die mit trizyklischen Antidepressiva

oder epileptogenen Arzneimitteln behandelt werden, oder bei Patienten mit EKG-Anomalitäten (QRS- oder QT-Verlängerung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa – Benzodiazepin-Derivate, ATC-Code: N05CD08

Midazolam hat hypnotische und sedierende Wirkungen, die durch einen schnellen Eintritt und eine kurze Dauer gekennzeichnet sind. Außerdem hat es anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Effekte. Midazolam hemmt die psychomotorische Funktion nach Einzel- und/oder Mehrfachgabe, verursacht aber nur minimale hämodynamische Veränderungen.

Die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen beruhen auf Förderung der durch GABA vermittelten synaptischen Hemmung. Bei Anwesenheit von Benzodiazepinen wird die Affinität des GABA-Rezeptors für Neurotransmitter durch positive allosterische Modulation vergrößert. Dies führt zu einer verstärkten Wirkung des freigesetzten GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chloridionenfluss.

Chemisch gesehen ist Midazolam ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Obwohl die freie Base eine lipophile Substanz mit geringer Löslichkeit in Wasser ist, ermöglicht der basische Stickstoff in Position 2 des Imidazobenzodiazepinrings, dass der Wirkstoff von Midazolam mit Säuren wasserlösliche Salze bilden kann. Diese ergeben eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung. Zusammen mit der raschen Metabolisierung ist dies der Grund für den schnellen Wirkungseintritt und die kurze Wirkungsdauer. Aufgrund seiner geringen Toxizität hat Midazolam ein breites therapeutisches Spektrum.

Nach intramuskulärer oder intravenöser Anwendung tritt eine kurz dauernde anterograde Amnesie auf (der Patient erinnert sich nicht an Ereignisse, die während der maximalen Wirkung der Substanz auftraten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

– nach intramuskulärer Injektion

Die Resorption von Midazolam aus dem Muskelgewebe erfolgt schnell und vollständig. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Injektion liegt über 90 %.

– nach rektaler Verabreichung

Nach rektaler Verabreichung wird Midazolam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 50 %.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion von Midazolam zeigt die Plasmakonzentrationskurve ein oder zwei ausgeprägte Verteilungsphasen.

Das Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand beträgt 0,7 bis 1,2 l/kg.

96 bis 98 % von Midazolam sind an Plasmaproteine gebunden, wobei die Hauptfraktion an Albumin bindet.

Ein vernachlässigbarer Anteil von Midazolam tritt langsam in die zerebrospinale Flüssigkeit über.

Beim Menschen kommt es zu einem langsamen Übertritt von Midazolam in die Plazenta und den fetalen Kreislauf.

Kleine Mengen von Midazolam wurden in der Muttermilch gefunden.

Metabolismus

Midazolam wird nahezu vollständig durch Biotransformation eliminiert.

Die von der Leber extrahierte Fraktion wurde auf 30 bis 60 % geschätzt.

Midazolam wird durch die Cytochrom-P450-Isozyme CYP3A4 und CYP3A5 hydroxyliert und der wichtigste Metabolit im Urin und Plasma ist das Alpha-Hydroxymidazolam. Die Plasmakonzentration von Alpha-Hydroxymidazolam liegt bei 12 % der Konzentration der Muttersubstanz. Alpha-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur geringfügig (ca. 10 %) zur intravenösen Wirkung von Midazolam bei.

Elimination

Bei jungen gesunden Probanden liegt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam im Bereich von 1,5 bis 2,5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten liegt unter 1 Stunde. Deswegen sinken die Konzentrationen von Ausgangsverbindung und Hauptmetaboliten nach der Midazolam-Gabe parallel ab.

Die Plasmaclearance von Midazolam liegt im Bereich von 300–500 ml/min.

Die Midazolam-Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden: 60–80 % der Dosis werden im Urin als glucuronidiertes Alpha-Hydroxymidazolam ausgeschieden.

Weniger als 1 % der Dosis wird im Urin als unverändertes Arzneimittel wiedergefunden.

Wenn Midazolam durch intravenöse Infusion verabreicht wird, unterscheidet sich die Eliminationskinetik nicht von der Kinetik nach Bolusinjektion. Die wiederholte Gabe von Midazolam induziert keine wirkstoffmetabolisierenden Enzyme.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Erwachsenen über 60 Jahre kann die Eliminationshalbwertszeit bis zum Vierfachen verlängert sein.

Kinder

Die rektale Resorptionsrate bei Kindern ist ähnlich wie bei Erwachsenen, die Bioverfügbarkeit ist jedoch niedriger (5–18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser und rektaler Anwendung 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 12 Stunden, vermutlich wegen der Leberunreife, außerdem ist die Clearance verringert (siehe Abschnitt 4.4). Bei Neugeborenen mit asphyxielbedingter Leber- und Niereninsuffizienz besteht aufgrund der wesentlich verringerten und schwankenden Clearance ein Risiko unerwartet hoher Midazolam-Konzentrationen im Serum.

Übergewichtige Patienten

Die mittlere Halbwertszeit ist bei übergewichtigen länger als bei nicht übergewichtigen Patienten (5,9 vs. 2,3 Stunden). Dies ist bedingt durch eine Zunahme von etwa 50 % des für das gesamte Körpergewicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance ist bei Über- und Normalgewichtigen vergleichbar.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Zirrhosepatienten kann die Clearance vermindert und die Elimination länger sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von freiem Midazolam ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung unverändert. Der pharmakologisch leicht aktive Hauptmetabolit von Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam-Glucuronid, wird über die Nieren ausgeschieden und kumuliert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Diese Akkumulation kann zu einer verlängerten Sedierung führen. Midazolam sollte deswegen mit Bedacht verabreicht und bis zur gewünschten Wirkung auftritiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwerstkranken Patienten

Die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam ist bei Schwerstkranken bis zum Sechsfachen verlängert.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Personen verlängert (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Neonatalstudien an Mäusen deuten darauf hin, dass Midazolam im sich entwickelnden Maushirn eine apoptotische Neurodegeneration auslösen kann, vor allem in Kombination mit anderen Anästhetika. Diese Wirkungen wurden allerdings beim Menschen nicht untersucht und die an den Mäusen untersuchte Dosis war höher als die empfohlene Dosis von Midazolam bei Neugeborenen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 10 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Midazolam B. Braun kann ggf. inkompatibel mit basischen parenteralen Präparaten sein, einschließlich Lösungen zur parenteralen Ernährung mit einem basischen pH-Wert.

Midazolam darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die Bicarbonate oder andere basische Lösungen, Aminoglycoside, Amoxicillin, Aminophyllin, Phosphate oder Phenothiazine enthalten, da es sonst zur Ausfällung aufgrund chemischer Inkompatibilität kommen kann.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit Dextranlösungen verdünnt werden.

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

Es liegen Literaturberichte über Mischinkompatibilitäten mit injizierbaren Präparaten vor, die folgende Wirkstoffe enthalten:

Aciclovir
Albumin
Alteplase (Plasminogen-human-Aktivator)
Amoxicillin-Natrium
Acetazolamid-Natrium
Bumetanid
Dexamethason-21-Dihydrogenphosphat
Diazepam
Dimenhydrinat
Methotrexat-Dinatrium
Enoximon
Flecainidacetat
Fluorouracil
Folsäure
Foscarnet-Natrium
Furosemid-Natrium
Imipenem
Mezlocillin-Natrium
Omeprazol-Natrium
Phenobarbital-Natrium
Phenytoin-Natrium
Perphenazinantat
Kaliumcanrenoat
Ranitidinhydrochlorid
Hydrocortison-21-hydrogensuccinat, Natrium
Sulbactam-Natrium/Ampicillin-Natrium
Theophyllin
Thiopental-Natrium
Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Trometamol
Urokinase

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

Glasampullen: 3 Jahre
Polyethylenampullen: 2 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses

Dieses Arzneimittel ist unmittelbar nach dem Öffnen des Behältnisses zu verwenden.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Aufbrauchstabilität beträgt nachweislich 24 Stunden bei Raumtemperatur und 3 Tage bei 5 °C. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollten Verdünnungen sofort nach Herstellung verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung trägt der Anwender die Verantwortung für Lagerzeiten und -bedingungen vor Gebrauch, wobei eine Aufbewahrungsdauer von 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und

validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist erhältlich in

- Ampullen aus farblosem Glas, Typ I
Inhalt: 1 ml, Packungsgrößen: Packungen zu 10 Ampullen
- Ampullen aus farblosem Glas, Typ I
Inhalt: 10 ml, Packungsgrößen: Packungen zu 5 oder 10 Ampullen
- Transparenten Polyethylenampullen (Polyethylen niedriger Dichte, LDPE)
Inhalt: 10 ml, Packungsgrößen: Packungen zu 4, 10 oder 20 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Das Arzneimittel ist in Einzeldosisbehältnissen erhältlich. Nicht verwendeter Inhalt geöffneter Behältnisse muss sofort entsorgt werden.

Midazolam B. Braun kann in

- 9 mg/ml (0,9%iger) Kochsalzlösung,
- 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung,
- Ringerlösung und
- Hartmannlösung

auf eine Konzentration von 15 mg Midazolam pro 100–1000 ml Infusionslösung verdünnt werden.

Vor dem Mischen mit anderen Lösungen ist die Kompatibilität zu überprüfen.

Darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und farblos ist und das Behältnis und dessen Verschluss unbeschädigt sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

50451.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

01. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Ampullen zu 1 ml:

Verschreibungspflichtig

Ampullen zu 10 ml:

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt