Midazolam Actavis 1 mg/ml-Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
1 ml Midazolam Actavis 1 mg/ml Injektionslösung enthält:
1,11 mg Midazolamhydrochlorid, entsprechend 1 mg Midazolam.
Jede Ampulle bzw. Durchstechflasche mit 2 ml, 5 ml oder 10 ml bzw. 50 m enthält 2 mg, 5 mg oder 10 mg bzw. 50 mg Midazolam.
Midazolam Actavis 1 mg/ml enthält 3,49 mg Natrium je ml (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Midazolam Actavis 1 oder 5 mg/ml Injektionslösung ist ein Schlaf induzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:
Bei Erwachsenen
- Analgosedierung vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika
- Narkose
  - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
  - Narkoseeinleitung
  - Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose
- Sedierung auf der Intensivstation

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Standarddosierung
Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationsphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen bzw. dem Gesundheitszustand, dem Alter und der Begleitmedikation des Patienten 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 Text im Anschluss an die Tabelle zu entnehmen.

Indikation	***Erwachsene <60 J.***	***Erwachsene ≥60 J. / Patienten mit red. Allgemeinzustand oder chronischen Erkrankungen***	***Kinder***
Analgosedierung	i.v. Anfangsdosis: 2 - 2,5 mg Titrationsdosis: 1 mg Gesamtdosis: 3,5 - 7,5 mg	i.v. Anfangsdosis: 0,5 - 1 mg Titrationsdosis: 0,5 - 1 mg Gesamtdosis: <3,5 mg	i.v. bei Patienten 6 Monate - 5 Jahre Anfangsdosis: 0,05 - 0,1 mg/ g Gesamtosis: <6 mg i.v. bei Patienten 6 - 12 Jahre Anfangsdosis: 0,025 - 0,05 mg/kg Gesamtdosis: <10 mg rektal >6Monate 0,3 - 0,5 mg/kg i.m. 1 - 15 Jahre 0,05 - 0,15 mg/kg
Prämedikation zur Narkose	i.v. wiederholt 1 - 2 mg i.m. 0,07 - 0,1 mg/kg	i.v. Anfangsdosis: 0,5 mg Langsame Auftitrierung nach Bedarf i.m. 0,025 - 0,05 mg/kg	rektal >6Monate 0,3 - 0,5 mg/ kg i.m. 1 – 15 Jahre 0,08 - 0,2 mg/ kg
Narkoseeinleitung	i.v. 0,15 - 0,2 mg/kg (ohne Prämedikation: 0,3 - 0,35)	i.v. 0,05 - 0,15 mg/ kg (ohne Prämedikation: 0,15 - 0,3)	
Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose	i.v. intermittierende Gaben von 0,03 - 0,1 mg/kg oder Dauerinfusion mit 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. Dosis niedriger als bei Erwachsenen <60 Jahre empfohlen	
Sedierung auf der Intensivstation	i.v. Aufsättigungsdosis: 0,03 - 0,3 mg /kg in Schritten von 1 - 2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter <32 Wochen 0,03 mg/kg/h i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter >32 Wochen und Kindern bis 6 Monate 0,06 mg/kg/h i.v. bei Patienten >6 Monate Aufsättigungsdosis: 0,05 - 0,2 mg /kg Erhaltungsdosis: 0,06 - 0,12 mg/kg/h

Dosierung für Analgosedierung
Für die Analgosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam intravenös angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und auftitriert werden, von einer raschen Applikation oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzusehen. Je nach dem Gesundheitszustand des Patienten und dem genauen Verabreichungsmodus (z.B. Zufuhrsgeschwindigkeit, 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 je 1 mg erfolgen. Die Gesamtdosen liegen im Mittel zwischen 3,5 und 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 je 0,5 - 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 normalerweise nicht erforderlich
Kinder:
Intravenöse Anwendung
Midazolam sollte langsam bis zum Eintreten der gewünschten klinischen Wirkung gesteigert werden. Die Anfangsdosis Midazolam muss über einen Zeitraum von 2 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 Dosisgabe ausreichend einschätzen zu können. Ist eine weitere Sedierung erforderlich, so ist in kleinen Dosisschritten bis zur Erreichung des gewünschten Sedierungsgrads fortzufahren. Säuglinge und Kleinkinder <5 Jahren benötigen möglicherweise wesentlich höhere Dosen (mg/kg) als ältere Kinder oder Jugendliche.
- ***Pädiatrische Patienten <6 Monate:***

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb wird die Anwendung zur Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.
- ***Pädiatrische Patienten >6 Monate und <5 Jahre:***

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 nicht überschreiten. Die höheren Dosierungen können mit prolongierter Sedierung und dem Risiko einer Hypoventilation assoziiert sein.
- ***Pädiatrische Patienten 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.
- ***Pädiatrische Patienten 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. Die i.m. Anwendung 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. Höher konzentrierte Lösungen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Dosierung bei Narkose

Prämedikation

Die Prämedikation mit Midazolam kurz vor einem Eingriff bewirkt eine Sedierung (d.h. induziert Schläfrigkeit oder Benommenheit und Spannungslösung) sowie eine präoperative Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens. Die Kombination von Midazolam und Anticholinergika ist möglich. Midazolam ist in dieser Indikation intravenös oder intramuskulär (tief in einen großen Muskel, 20 - 60 Minuten vor der Narkoseeinleitung) 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 Erwachsene mit ASA Physical Status 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 auftitriert 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.

Pädiatrische Patienten:

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 (üblicherweise 0,3 - 0,5 mg/ kg) ist 15 - 30 Minuten vor der Narkoseeinleitung 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 Midazolam i.m. 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. Höher konzentrierte Lösungen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Narkoseeinleitung

Erwachsene:

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor der Gabe anderer Narkosemitteln angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten aufzutitrieren. Wird Midazolam vor oder gleichzeitig mit anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika 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. Einleitungsdosis Midazolam sollte langsam und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosisschritt von max. 5 mg über 20 - 30 Sekunden 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 Patienten <60 Jahre 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 Gesamtdosis zur Narkoseeinleitung bis zu 0,6 mg/kg betragen; nach solch hohen Dosen kann sich die Aufwachphase jedoch verlängern.
- Bei prämedizierten Patienten über 60 Jahre, in reduziertem Allgemeinzustand oder mit chronischer Erkrankung ist die Dosis deutlich zu verringern, z.B. auf 0,05 bis 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 schweren 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 in Form von weiteren intermittierenden kleinen i.v. Gaben (0,03 bis 0,1 mg/kg) oder als intravenöse 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 intermittierenden Bolusgaben erreicht und richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen sowie dem körperlichen Zustand, dem Alter und der Begleitmedikation des Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene:

Die intravenöse Aufsättigungsdosis von 0,03 bis 0,3 mg/kg ist langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1 bis 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 hinzutitriert werden kann.
Die intravenöse Erhaltungsdosis 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 ist eine Aufsättigungsdosis von 0,05 bis 0,2 mg/kg i.v. langsam über mindestens 2 - 3 Minuten bis zur Erreichung der gewünschten klinischen Wirkung zu verabreichen. Midazolam darf nicht rasch intravenös injiziert werden. Auf die Aufsättigungsdosis folgt eine i.v. Dauerinfusion von 0,06 bis 0,12 mg/kg/h (1 bis 2 µg/kg/min). Die Infusionsgeschwindigkeit kann entsprechend den Erfordernissen erhöht oder verringert werden (in der Regel um 25% der anfänglichen oder darauffolgenden Infusionsgeschwindigkeit); ebenso ist es möglich, zur Steigerung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich i.v. zu injizieren.
Bei Einleitung einer Midazolam-Infusion bei kreislaufgeschwächten Patienten ist die übliche Aufsättigungsdosis in kleinen Schritten aufzutitrieren; dabei ist der Patient auf hämodynamische Instabilität, 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. Höher konzentrierte Lösungen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen:

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsufizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) ist die Pharmakokinetik des ungebundenen Midazolam-Anteils nach einer i.v. Einzeldosis derjenigen bei gesunden Probanden vergleichbar. Nach längerfristiger 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 ist möglicherweise verringert; eine angemessene Überwachung der Vitalzeichen ist sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Anwendung bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
Analgosedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam sollte nur in einer umfassend für die Überwachung und Unterstützung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen 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.
Pädiatrische Patienten 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 angemessen überwacht werden, da die Empfindlichkeit der einzelnen Patienten unterschiedlich ist und Symptome einer Überdosierung auftreten können.
Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Midazolam bei Risikopatienten geboten:
- Patienten über 60 Jahre
- Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung, z.B.
  - Patienten mit chronischer Äteminsuffizienz
  - Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder kardialen Funktionsstörungen
  - Pädiatrische Patienten, vor allem Kinder mit Kreislaufschwäche

Diese Risikopatienten benötigen geringere Dosierungen (siehe Abschnitt 4.2) und müssen 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 Midazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet wird.
Gewöhnung
Bei Anwendung von Midazolam zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen wurde ein gewisser Wirksamkeitsverlust beobachtet.
Abhängigkeit
Wenn Midazolam zur Langzeitsedierung auf einer Intensivstation angewendet wird, so ist an die mögliche Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit 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).
Absetzerscheinungen
Bei längerfristiger Behandlung mit Midazolam auf der Intensivstation kann sich eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. In diesem Fall führt ein plötzliches Absetzen der Behandlung zu Entzugserscheinungen. Folgende Symptome können auftreten: Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Rebound-Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krampfanfälle. Da die Gefahr von Entzugserscheinungen nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung erhöht ist, wird ein allmähliches Ausschleichen des Arzneimittels empfohlen.
Amnesie
Midazolam bewirkt eine anterograde Amnesie (die häufig, z.B. vor und während operativer und diagnostischer Eingriffe, sogar erwünscht ist); ihre Dauer ist direkt proportional zur verabreichten Dosis. 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 Muskeltremor), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Zornausbrüche, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden bei Anwendung von Midazolam beschrieben. Diese Reaktionen können unter hohen Dosen und/oder bei rascher Injektion auftreten. Am höchsten ist ihre Inzidenz bei Kindern und älteren Menschen.
Veränderte Ausscheidung von Midazolam
Die Ausscheidung von Midazolam kann bei Patienten verändert sein, die CYP3A4-hemmende oder -induzierende Arzneimittel erhalten. Die Midazolam-Dosis muss ggf. entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).
Auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder niedrigem Herzzeitvolumen sowie bei Neugeborenen kann die Midazolam-Ausscheidung verzögert ablaufen (siehe Abschnitt 5.2).
Früh- und Neugeborene
Aufgrund des 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.
Neugeborene haben eingeschränkte bzw. noch keine ausgereiften Organfunktionen und sind außerdem anfällig für besonders ausgeprägte und/oder nachhaltige respiratorische Wirkungen von Midazolam.
Bei kardiovaskulär instabilen Kindern wurden unerwünschte hämodynamische Ereignisse beobachtet; bei dieser Patientengruppe ist deshalb eine rasche intravenöse Gabe zu vermeiden.
Pädiatrische Patienten unter 6 Monaten
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).
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.
Ein ml Midazolam Actavis 1 mg/ml und 5 mg/ml Injektionslösung enthält 3,49 mg bzw. 3,19 mg Natrium. Bei Anwendung größerer Mengen der Lösung ist dies zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/ kochsalzarmer) Diät (z.B. mehr als 7,5 ml entsprechen mehr als 1 mmol Natrium).

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 längerfristiger Midazolam-Gabe sind jedoch bei Vorliegen einer CYP3A4-Hemmung sowohl 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 wesentlichen 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, sodass 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.
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 und 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 Midazolam 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 ersehen, 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.

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 1×600 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Sicherheit der Anwendung von Midazolam während der Schwangerschaft beurteilen zu können. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Fetotoxizität beobachtet. Zur Exposition während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester liegen keine Daten 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 sowie 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 Entzugserscheinungen nach der Geburt ausgesetzt sein.

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

Bei geburtsnahen Eingriffen muss das Risiko für das Neugeborene durch eine Midazolam-Gabe berücksichtigt werden.

Midazolam wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Nach einer Midazolam-Gabe sollten stillende Frauen ihre Kinder 24 Stunden lang nicht anlegen.

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 nur in Begleitung nach Hause entlassen 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: ≥1/10, Häufig: ≥1/100 bis <1/10, Gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100, Selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000, Sehr selten: <1/10.000, Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheitszustand, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Zornreaktionen*, Aggressivität*, Erregung*, Körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskeltremor)*, Hyperaktivität*, Sedierung (protrahiert, postoperativ), reduzierte Wachheit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, anterograde Amnesie** (Dauer direkt dosisabhängig), Krampfanfälle (bei frühgeborenen Säuglingen und Neugeborenen beobachtet), Krampfanfall durch Arzneimittelentzug
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Singultus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
Erkankungen 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).

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 Entzugserscheinungen 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).

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 eingenommen 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 dämpfenden Substanzen einschließlich Alkohol verstärkt.
Therapie
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 weitere 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 Routinemaßnahme.
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: Benzodiazepin-Derivate, ATC-Code: N05CD08.
Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Reihe. Die freie Base ist lipophil und gering wasserlöslich.
Über das basische Stickstoffatom an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Ringsystems kann der Wirkstoff Midazolam mit Säuren wasserlösliche Salze bilden. Diese ergeben eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung.
Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund der raschen Verstoffwechselung kurz. Midazolam hat eine ausgeprägte sedierende und schlafinduzierende Wirkung und daneben auch angstlösende, antikonvulsive sowie muskelrelaxierende Wirkungen.
Nach intramuskulärer oder intravenöser Injektion tritt eine anterograde Amnesie von kurzer Dauer auf (der Patient erinnert sich nicht an Ereignisse, die während der maximalen Aktivität der Substanz geschahen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Resorption nach intramuskulärer Injektion
Midazolam wird aus dem Muskelgewebe rasch und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach i.m. Injektion liegt bei 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 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve eine oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,7 - 1,2 l/kg. Midazolam liegt im Plasma zu 96 - 98% proteingebunden vor; der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung erfolgt durch Albumin. Ein Übertritt in den Liquor erfolgt nur langsam und in unwesentlichen Mengen. Es wurde gezeigt, dass Midazolam beim Menschen nur langsam über die Plazenta in den Fetalkreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.
Metabolismus
Midazolam wird fast vollständig über eine Biotransformation eliminiert. Der in der Leber abgebaute Anteil wird auf 30 bis 60% der Dosis geschätzt. Midazolam wird über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 hydroxyliert. Der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist α-Hydroxymidazolam, das in einer Plasmakonzentration von 12% der Ausgangsverbindung vorliegt. α-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur geringfügig (etwa 10%) zu den Wirkungen von Midazolam i.v. bei.
Elimination
Bei gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 1,5 - 2,5 Stunden. Die Plasmaclearance liegt bei 300 - 500 ml/min. Midazolam wird vorwiegend (60 - 80% der injizierten Dosis) renal ausgeschieden und im Harn als Glucuronid-konjugiertes α-Hydroxymidazolam wiedergefunden; weniger als 1% der Dosis wird als unveränderte Substanz im Harn wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von α-Hydroxymidazolam liegt unter 1 Stunde. Die Eliminationskinetik von Midazolam ist nach i.v. Infusion und Bolusinjektion gleich.
Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen:
Ältere Menschen
Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten >60 Jahre bis zu vierfach verlängert sein.
Kinder
Die rektale Resorptionsrate bei Kindern ist ähnlich wie bei Erwachsenen, die Bioverfügbarkeit ist jedoch geringer (5 bis 18%). Die Eliminationshalbwertszeit nach i.v. und rektaler Applikation ist bei Kindern im Alter von 3 - 10 Jahren kürzer (1 - 1,5 Stunden) als bei Erwachsenen. Der Unterschied erklärt sich durch die erhöhte Stoffwechselclearance bei Kindern.
Neugeborene
Bei Neugeborenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit (vermutlich aufgrund der Leberunreife) durchschnittlich 6 - 12 Stunden und die Clearance ist geringer (siehe Abschnitt 4.4).
Adipositas
Bei übergewichtigen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit länger als bei nicht übergewichtigen Personen (5,9 vs. 2,3 Stunden). Grund dafür ist eine etwa 50%ige Zunahme des körpergewichtskorrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance unterscheidet sich bei Übergewichtigen und Normalgewichtigen nicht signifikant.
Patienten mit Leberfunktionsstörungen
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 der bei gesunden Probanden vergleichbar.
Schwer kranke Patienten
Bei schwer kranken Kranken kann die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis auf das Sechsfache verlängert sein.
Patienten mit Herzinsuffizienz
Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit kardialer Stauungsinsuffizienz länger als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Über die bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Informationen hinaus gibt es keine für den verordnenden Arzt relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten
Das Arzneimittel darf ausschließlich mit den parenteralen 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 in Lösungen, die Hydrogencarbonat enthalten, ausgefällt. Midazolam Injektionslösung ist in Lösungen mit neutralem oder basischem pH unter Umständen nicht stabil.
Wird Midazolam mit Albumin, Amoxicillin-Natrium, Ampicillin-Natrium, Bumetanid, 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. Bei Mischung mit Nafcillin-Natrium bildet sich ein Schleier und anschließend ein weißer Niederschlag. Bei Mischung mit Ceftazidim bildet sich ein Schleier. Bei Mischung mit Methotrexat-Natrium bildet sich ein gelber Niederschlag. Bei Mischung mit Clonidin-Hydrochlorid entsteht eine orange Verfärbung. Bei Mischung mit Omeprazol-Natrium entsteht eine braune Verfärbung, auf die ein brauner Niederschlag folgt. Bei Mischung mit Forscarnet-Natrium bildet sich Gas.
Des Weiteren sollte Midazolam nicht mit Aciclovir, Alteplase, Acetazolam-Dinatrium, Diazepam, Enoximon, Flecainid-Acetat, Fluoruracil, Imipenem, Mezlocillin-Natrium, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Kalium-Canrenoat, Sulbactam-Natrium, Theophyllin, Trometamol und Urokinase gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Haltbarkeit im ungeöffneten Behältnis:
3 Jahre.
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:
Das Arzneimittel ist nach dem Öffnen sofort zu verbrauchen.
Haltbarkeit der verdünnten Lösung:
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 72 Stunden bei +25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen erfolgt, sollte die Lösung in der Regel nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C aufbewahrt werden.

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Midazolam Actavis 1 mg/ml Injektionslösung:
Ampullen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Inhalt von 2, 5 oder 10 ml Lösung.
Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Inhalt von 50 ml Lösung.
Packungsgrößen:
Packungen mit 5, 10, 25, 50 oder 100 Ampullen à 2 ml.

Packungen mit 5, 10, 25, 50 oder 100 Ampullen und Packungen mit 5 × 5 Ampullen à 5 ml.
Packungen mit 5, 10, 25, 50 oder 100 Ampullen à 10 ml.
Packungen mit 1 oder 5 Durchstechflaschen à 50 ml.
Midazolam Actavis 5 mg/ml Injektionslösung:
Ampullen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Inhalt von 1, 2, 3, 5, 10 oder 18 ml Lösung.
Packungsgrößen:
Packungen mit 5, 10, 25, 50, 100 Ampullen und Packungen mit 5 × 5 Ampullen. à 1 ml.
Packungen mit 5, 10, 25, 50, 100 Ampullen à 2 ml.
Packungen mit 5, 10, 25, 50, 100 Ampullen und Packungen mit 5 × 5 Ampullen. à 3 ml.
Packungen mit 5, 10, 25, 50, 100 Ampullen à 5 ml.
Packungen mit 5, 10, 25, 50, 100 Ampullen à 10 ml.
Packungen mit 5, 10, 25, 50, 100 Ampullen à 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 Actavis 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: Actavis Group, Hafnarfjördur, Island.
8. Zulassungsnummer: 1–23544
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 14. März 2000 / 14. April 2009.
10. Stand der Information: März 2014.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung.