Midazolam SUN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Midazolam SUN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam SUN 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Midazolam SUN 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Midazolam SUN 1 mg/ml
1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 1 mg Midazolam.
Jede Fertigspritze mit 50 ml enthält 50 mg Midazolam.

Midazolam SUN 2 mg/ml
1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 2 mg Midazolam.
Jede Fertigspritze mit 50 ml enthält 100 mg Midazolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Fertigspritze mit 50 ml enthält 157,36 mg (6,84 mmol) Natrium.
1 ml enthält 3,15 mg (0,14 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, mit einem pH-Wert zwischen 2,9 und 3,7 und einer Osmolalität zwischen 230 und 290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam ist ein Schlaf induzierender Wirkstoff mit kurzer Wirkungsdauer, der bei Erwachsenen zur Sedierung auf der Intensivstation angewendet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten in einer Umgebung angewendet werden, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen ausgerüstet ist, und von Personen, die speziell für die Erkennung und das Management von zu erwartenden Nebenwirkungen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation ausgebildet sind.

Standarddosierung

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das eine einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationsphase wird dringend empfohlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Bei Patienten über 60 Jahren, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung sollte die Dosis 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**
Sedierung auf der Intensivstation	**i.v.** Bolusdosis: 0,03-0,3 mg/kg in Schritten von 1-2,5 mg
	Erhaltungsdosis:0,03-0,2 mg/kg/h

Sedierung auf der Intensivstation

Der gewünschte Sedierungsgrad wird durch schrittweise Dosiserhöhung von Midazolam mit nachfolgender Dauerinfusion erreicht und richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen sowie dem körperlichen Zustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene
Intravenöse Bolusdosis: 0,03–0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1–2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20–30 Sekunden injiziert, zwischen den einzelnen Dosisschritten sollten 2 Minuten liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Bolusdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen. Wird Midazolam mit potenten Analgetika angewendet, sollten diese zuerst angewendet werden, damit die sedierende Wirkung von Midazolam sicher zu der durch diese Analgetika ausgelösten Sedierung addiert werden kann.

Intravenöse Erhaltungsdosis: Die Dosis kann in einem Bereich von 0,03-0,2 mg/kg/h liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Erhaltungsdosis zu reduzieren. Der Sedierungsgrad ist regelmäßig zu beurteilen. Bei langfristiger Sedierung kann sich eine Gewöhnung einstellen und die Dosis muss eventuell erhöht werden.
Wenn höhere Dosen erforderlich sind, sollte Midazolam SUN 2 mg/ml verwendet werden.

Bei Einleitung einer Midazolaminfusion bei hämodynamisch beeinträchtigten Patienten ist die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten zu steigern, und der Patient sollte auf hämodynamische Instabilitäten, z.B. Hypotonie, überwacht werden. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressiven Wirkungen von Midazolam und benötigen eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und der Sauerstoffsättigung.

Spezielle Patientengruppen

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer i.v. Einzeldosis vergleichbar mit derjenigen gesunder Probanden. Nach längerer Infusion bei Intensivpatienten war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung in dieser Patientengruppe jedoch erheblich verlängert - höchstwahrscheinlich durch die Anhäufung von α-Hydroxymidazolam-Glucuronid.

Es liegen keine spezifischen Daten für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) vor, die Midazolam zur Einleitung einer Anästhesie erhalten.

Leberinsuffizienz
Eine Leberinsuffizienz verringert die Clearance von i.v. angewendetem Midazolam mit einem nachfolgenden Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Die klinischen Wirkungen können daher stärker sein und länger anhalten. Eine reduzierte Midazolam-Dosis kann erforderlich sein, und die Vitalparameter sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Midazolam SUN bei Kindern wird wegen der Gesamtmenge an Midazolam in den Fertigspritzen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Midazolam SUN ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.
Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell überprüft werden. Es dürfen nur Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.
Eine Fertigspritze darf nur für einen Patienten verwendet werden.

Wenn Midazolam SUN zur Aufrechterhaltung der Anästhesie angewendet wird, wird empfohlen, zur Kontrolle der Infusionsraten immer Geräte wie Spritzenpumpen oder volumetrische Infusionspumpen zu verwenden.

Wenn die Fertigspritze in einer Spritzenpumpe verwendet wird, muss eine entsprechende Kompatibilität gewährleistet sein. Insbesondere sollte die Pumpe so konzipiert sein, dass sie eine Entleerung verhindert und einen Okklusionsalarm auslöst.

Der Benutzer muss mit der Bedienungsanleitung der Infusionspumpe und mit der korrekten Anwendung des Spritzenidentifikationssystems vertraut sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Analogsedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden berichtet, u.a. Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens solcher lebensbedrohlichen Ereignisse ist höher, wenn die Injektion zu rasch erfolgt oder eine hohe Dosis angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).

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 Ateminsuffizienz
  - Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, mit Leberfunktionsstörungen oder mit Herzinsuffizienz.

Diese Hochrisikopatienten benötigen niedrigere Dosen (siehe Abschnitt 4.2) und sollten kontinuierlich auf frühzeitige Anzeichen einer Veränderung der Vitalfunktionen überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Midazolam bei einem Patienten mit Myasthenia gravis angewendet wird.

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

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

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

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

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

Veränderte Elimination von Midazolam
Die Elimination von Midazolam kann bei Patienten verändert sein, die CYP3A4-hemmende oder -induzierende Arzneimittel erhalten, und eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).
Die Midazolam-Ausscheidung kann außerdem bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder bei niedrigem Herzminutenvolumen verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Entlassungskriterien
Nach der Anwendung von Midazolam sollten die Patienten das Krankenhaus oder die Arztpraxis erst verlassen, wenn dies vom behandelnden Arzt empfohlen und der Patient von einer Begleitperson nach Hause begleitet wird.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 6,84 mmol (oder 157,36 mg) Natrium pro Fertigspritze, entsprechend 7,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Midazolam SUN ist nicht zur oralen Anwendung bestimmt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Midazolam wird über CYP3A4 abgebaut.
CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren haben das Potential, die Plasmakonzentrationen und nachfolgend die Wirkungen von Midazolam zu erhöhen bzw. zu verringern, was eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich macht.
Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Anwendung von Midazolam im Vergleich zur intravenösen Anwendung stärker ausgeprägt, insbesondere, da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorliegt. Der Grund dafür ist, dass bei oraler Anwendung sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit verändert werden, während bei der parenteralen Anwendung nur eine Änderung in der systemischen Clearance zum Tragen kommt. Nach einer intravenösen Einzelgabe von Midazolam wird die Auswirkung auf die maximale klinische Wirkung aufgrund der CYP3A4-Hemmung gering sein, während die Wirkungsdauer verlängert sein kann. Nach längerer Midazolam-Anwendung werden jedoch sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Wirkung in Anwesenheit einer CYP3A4-Hemmung gesteigert sein.

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

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

Bei Einleitung ist zu beachten, dass der Prozess der Einleitung mehrere Tage benötigt, um die maximale Wirkung zu erreichen und dass es auch einige Tage dauert, bis diese abklingt. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor wird erwartet, dass eine kurzzeitige Behandlung zu weniger offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führt. Bei starken Induktoren kann jedoch sogar nach kurzzeitiger Behandlung eine relevante Induktion nicht ausgeschlossen werden.

Midazolam verändert die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel soweit bekannt nicht.

Arzneimittel, die CYP3A hemmen

Antimykotika vom Azol-Typ

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um das Fünffache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg. Wird Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Hemmer Ketoconazol parenteral angewendet, so sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der sichergestellt ist, dass der Patient engmaschig überwacht und im Falle von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung entsprechend medizinisch behandelt wird. Zeitversetzte Dosierung und Dosisanpassung sind zu erwägen, vor allem, wenn mehr als eine Einzelgabe Midazolam intravenös angewendet wird. Dieselbe Empfehlung kann auch für die anderen Azol-Antimykotika ausgesprochen werden (siehe unten), da erhöhte sedierende Wirkungen von Midazolam i.v., wenn auch von geringerer Intensität, gemeldet werden.
- Voriconazol erhöhte die Exposition von intravenösem Midazolam um das 3-Fache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg.

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

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

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 1,6- bis 2-Fache bei gleichzeitiger Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-Fache.
- Clarithromycin erhöhte die Midazolam-Plasmakonzentration um das bis zu 2,5-Fache und erhöhte gleichzeitig die terminale Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-Fache.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

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

HIV-Protease-Hemmer

- Saquinavir und andere HIV-Protease-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Protease- Hemmern kann zu einer deutlichen Erhöhung der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem Ritonavir-Booster Lopinavir stiegen die Plasmakonzentrationen von i.v. angewendetem Midazolam um das 5,4-Fache, verbunden mit einer ähnlichen Erhöhung der terminalen Halbwertszeit. Wird Midazolam parenteral zusammen mit HIV-Protease- Hemmern angewendet, sollte die Behandlung entsprechend der Beschreibung im vorigen Abschnitt für Azol-Antimykotika, Ketoconazol, erfolgen.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

Ausgehend von den Daten für andere CYP3A4-Inhibitoren wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Anwendung von Midazolam erheblich höher sind. Protease-Hemmer sollen daher nicht gleichzeitig mit oral angewendetem Midazolam angewendet werden.

Calciumkanalblocker

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

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Verapamil/Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. um das 3- bzw. 4-Fache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam wurde um 41 % bzw. 49 % erhöht.

Verschiedene Arzneimittel/Phytopharmaka

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

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

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

Arzneimittel, die CYP3A induzieren

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

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. bei gesunden Freiwilligen um 96 %; seine psychomotorischen Wirkungen waren fast vollständig verschwunden.

- Carbamazepin/Phenytoin: Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. um etwa 90 % und einer Verkürzung der Halbwertszeit um 60 %.
- Efavirenz: Die 5-Fache Erhöhung des Verhältnisses des von CYP3A4 erzeugten Metaboliten α-Hydroxymidazolam zu Midazolam bestätigt seine CYP3A4-induzierende Wirkung.

Phytopharmaka und Nahrungsmittel

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, führt voraussichtlich zu einer verstärkten Sedierung sowie kardio-respiratorischer Depression.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Midazolam während der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Daten vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung, aber Fetotoxizität wurde bei Anwendung anderer Benzodiazepine beobachtet. Zur Anwendung des Arzneimittels während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester liegen keine Daten vor.

Es wurde berichtet, dass die Anwendung hoher Midazolam-Dosen im letzten Schwangerschaftstrimester, während der Geburt oder zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt zu unerwünschten Wirkungen bei Mutter und Fetus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) führt.

Außerdem können Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben und daher einem gewissen Risiko Entzugserscheinungen nach der Geburt zu entwickeln, ausgesetzt sein.

Folglich sollte Midazolam während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer dies ist eindeutig erforderlich. Es ist vorzuziehen, seine Anwendung bei einem Kaiserschnitt zu vermeiden.

Bei einer Midazolam-Gabe für geburtsnahe chirurgische Eingriffe sollte das Risiko für das Neugeborene berücksichtigt werden.

Stillzeit
Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Stillenden Frauen sollte geraten werden, das Stillen nach der Anwendung von Midazolam für 24 Stunden zu unterbrechen.

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen negativ beeinträchtigen. Bevor ein Patient Midazolam erhält, sollte er darauf hingewiesen werden, dass er nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat. Der Arzt entscheidet darüber, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung nach Hause begleitet wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < /100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nach Injektion von Midazolam wurde über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Verwirrtheitszustände, Euphorie, Halluzinationen, Agitiertheit[1], Feindseligkeit[1], Wut[1], Aggressivität[1], Aufgeregtheit[1], Körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen, Arzneimittelmissbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	
Nicht bekannt	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Bewegungen und Muskeltremor)[1], Hyperaktivität[1], Sedierung (verlängert und postoperativ), herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, anterograde Amnesie[2] (deren Dauer direkt dosisabhängig ist), Entzugskrämpfe
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Erschöpfung, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
nicht bekannt	Stürze, Knochenbrüche[3]
Soziale Umstände	
nicht bekannt	Tätlichkeiten[1]

[1] Diese paradoxen Nebenwirkungen wurden vor allem bei älteren Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

[2] Die anterograde Amnesie kann auch am Ende der Behandlung noch vorhanden sein und in seltenen Fällen wurde über eine verlängerte Amnesie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

[3] Es gibt Berichte über Stürze und Knochenbrüche bei Benzodiazepin-Anwendern. Das Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel (einschließlich Alkohol) einnehmen, und bei älteren Menschen, erhöht.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind 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
Midazolam verursacht häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Midazolam ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses in der Regel einige Stunden an, es kann sich aber auch länger hinziehen und zyklisch verlaufen, vor allem bei älteren Patienten. Die atemdepressiven Wirkungen von Benzodiazepinen sind bei Patienten mit vorbestehenden Atemwegserkrankungen schwerwiegender.
Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentraldämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit.
Der basische Stickstoff in Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Ringsystems bewirkt, dass Midazolam mit Säuren wasserlösliche Salze bilden kann. Diese ergeben eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung.
Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund des raschen Stoffwechselabbaus durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam verfügt über eine sedierende und Schlaf induzierende Wirkung von hoher Intensität. Darüber hinaus hat es einen angst- und krampflösenden sowie muskelrelaxierenden Effekt.
Nach intramuskulärer oder intravenöser Anwendung 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

Verteilung
Nach i.v. Injektion von Midazolam zeigen sich auf der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve eine oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,7-1,2 l/kg. 96–98 % des Midazolams ist an

Plasmaproteine gebunden. Das hauptsächliche Bindungsprotein ist Albumin. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den fetalen Kreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

Biotransformation
Midazolam wird fast vollständig über Biotransformation eliminiert. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30–60 % geschätzt. Midazolam wird vom Cytochrom P450-CYP3A4- Isoenzym hydroxyliert. Der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist Alpha-Hydroxymidazolam. Die Plasmakonzentrationen von Alpha-Hydroxymidazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. Alpha-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur in geringem Ausmaß (etwa 10 %) zu den Wirkungen von intravenös angewendetem Midazolam bei.

Elimination
Bei gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 1,5-2,5 Stunden. Die Plasma-Clearance liegt bei 300-500ml/min. Midazolam wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (60-80% der injizierten Dosis) als Glucuronid-konjugiertes Alpha-Hydroxymidazolam. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Alpha-Hydroxymidazolam liegt unter 1 Stunde. Die Eliminationskinetik von Midazolam ist für die i.v. Infusion die gleiche wie nach Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten > 60 Jahren bis auf das 4-Fache verlängert sein.

Übergewicht
Bei übergewichtigen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit im Vergleich zu nicht-übergewichtigen Personen größer (5,9 verglichen mit 2,3 Stunden). Grund dafür ist eine etwa 50%ige Zunahme des um das Körpergesamtgewicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance ist bei Über- und Normalgewichtigen nicht signifikant unterschiedlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Zirrhosepatienten kann die Clearance vermindert und die Eliminationshalbwertszeit länger sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz
Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist ähnlich wie bei gesunden Probanden.

Schwerkranke Patienten
Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das 6-Fache länger.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 0,5 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die Verwendung von PVC-Verlängerungssets sollte vermieden werden. Wenn die Verwendung von PVC-Verlängerungssets unvermeidlich ist, sollte diese auf 24 Stunden begrenzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Fertigspritze aus zyklischem Olefin-Copolymer (COP) und ist mit einer Schraubkappe aus Chlorbutyl-Elastomer und einem Brombutyl-Kolbenstopfen mit 50 ml Injektions- / Infusionslösung.

Ein Beutel mit Sauerstoffabsorber (eisenbasierte Mischung) ist im Lieferumfang enthalten.

Jeder Umkarton enthält eine Blisterpackung mit einer Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201, Gebäude GIZ 1
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2202119.00.00
2202120.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V01-00