1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam Accord 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 1 mg Midazolamhydrochlorid entsprechend 1 mg Midazolam.

Jede 5-ml-Fertigspritze enthält Midazolamhydrochlorid, entsprechend 5 mg Midazolam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Enthält 3,53 mg Natrium pro ml Injektions-/Infusionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung, die frei von Fremdpartikeln ist. Der pH-Wert liegt im Bereich von 2,9 bis 3,7, die Osmolalität bei 270 bis 330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam Accord ist ein schlafinduzierendes Arzneimittel mit kurzer Wirkdauer und folgenden Anwendungsgebieten:

Bei Erwachsenen:

- ANALGOSIEDERUNG vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika
- ALLGEMEINANÄSTHESIE
 - Prämedikation vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie

- Einleitung einer Allgemeinanästhesie
- Sedierende Komponente einer Kombinationsanästhesie
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

Bei Jugendlichen:

- *Analgosedierung* vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika
- *Allgemeinanästhesie*
 - Prämedikation vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie
- *Sedierung auf der Intensivstation*

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Midazolam Accord wird zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlen.

Standarddosierung

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosititrationsphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Die Dosis bei Patienten über 60 Jahren, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung und bei Jugendlichen sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für den einzelnen Patienten festgelegt werden. In der folgenden Tabelle sind Standarddosierungen aufgeführt.

Weitere Einzelheiten sind dem Text im Anschluss an die Tabelle zu entnehmen.

Siehe Tabelle 1.

Dosierung für die Analgosedierung

Für die Analgosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam intravenös angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und eingeschlichen werden, von einer raschen Injektion oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzusehen. Je nach Körperzustand des Patienten und dem genauen Anwendungsmodus (z. B. Injektionsgeschwindigkeit, Dosis) 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 bis 10 Minuten vor Beginn des Eingriffs injiziert. Je nach Bedarf können weitere Gaben von 1-mg-Dosen angewendet werden. Die Gesamtdosen betragen in der Regel im Mittel zwischen 3,5 bis 7,5 mg. Eine höhere Gesamtdosis als 5 mg ist normalerweise nicht erforderlich.

Bei Erwachsenen über 60 Jahren sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung muss die Anfangsdosis auf 0,5 bis 1 mg reduziert und 5-10 Minuten vor Beginn des Eingriffs verabreicht werden. Je nach Bedarf können weitere Gaben von 0,5- bis 1-mg-Dosen angewendet werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirkung möglicherweise nicht so schnell erreicht wird, sollte weiteres Midazolam sehr langsam und sorgfältig titriert werden. Eine höhere Gesamtdosis als 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

Tabelle 1

Indikation	Erwachsene < 60 Jahren	Erwachsene ≥ 60 Jahre/Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung	Jugendliche (≥ 12 Jahre)
Analgosedierung	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 2 - 2,5 mg Titrationsdosis: 1 mg Gesamtdosis: 3,5 - 7,5 mg	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 0,5 - 1 mg Titrationsdosis: 0,5 - 1 mg Gesamtdosis: < 3,5 mg	<i>i.v.</i> <i>gleich wie bei Erwachsenen</i> <i>i.m.</i> 0,05 - 0,15 mg/kg
Prämedikation zur Allgemeinanästhesie	<i>i.v.</i> 1 - 2 mg wiederholt <i>i.m.</i> 0,07 - 0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Anfangsdosis: 0,5 mg Langsame Auftitrierung nach Bedarf <i>i.m.</i> 0,025 - 0,05 mg/kg	<i>i.m.</i> 0,07 - 0,1 mg/kg
Einleitung einer Allgemeinanästhesie	<i>i.v.</i> 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 ohne Prämedikation)	<i>i.v.</i> 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 ohne Prämedikation)	
Sedierende Komponente einer Kombinationsanästhesie	<i>i.v.</i> Intermittierende Dosierung mit 0,03 - 0,1 mg/kg oder Dauerinfusion mit 0,03 - 0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> Dosierung niedriger als bei Erwachsenen < 60 Jahren empfohlen	
Sedierung auf der Intensivstation	<i>i.v.</i> Bolusdosis: 0,03 - 0,3 mg/kg in Schritten von 1 - 2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		<i>i.v.</i> Bolusdosis: 0,05 - 0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,03 - 0,12 mg/kg/h

Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Intravenöse Anwendung: Midazolam sollte langsam bis zum Eintreten der gewünschten klinischen Wirkung titriert werden. Die Anfangsdosis Midazolam muss über einen Zeitraum von 2 bis 3 Minuten verabreicht werden. Eine Wartezeit von weiteren 2 bis 5 Minuten ist erforderlich, um die sedierende Wirkung vor Einleitung eines Eingriffs oder einer weiteren Dosisgabe ausreichend einschätzen zu können. Ist eine weitere Sedierung erforderlich, so ist in kleinen Dosisschritten bis zur Erreichung des gewünschten Sedierungsgrads fortzufahren.

- Jugendliche von 12 bis 16 Jahren: Dosierung wie bei Erwachsenen.

Intramuskuläre Anwendung: Die angewendeten Dosen liegen zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. In der Regel reicht eine Gesamtdosis bis zu 10 mg aus. Diese Art der Anwendung ist nur in Ausnahmefällen zu wählen.

Dosierung bei AllgemeinanästhesiePrämedikation

Eine Prämedikation mit Midazolam kurz vor einem Eingriff führt zu einer Sedierung (Auslösen von Schläfrigkeit oder Benommenheit und Angstlösung) sowie einer präoperativen Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Anticholinergika ist möglich. Für diese Indikation ist Midazolam intravenös oder intramuskulär (in eine große Muskelmasse, 20 bis 60 Minuten vor Einleitung der Allgemeinanästhesie) zu verabreichen. Die Patienten müssen nach der Prämedikation genau und kontinuierlich überwacht werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich sein kann und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Erwachsene

Zur präoperativen Sedierung und zur Abschwächung des Erinnerungsvermögens an präoperative Ereignisse wird für körperlich stabile Erwachsene (ASA I/II) bis zu einem Alter von 60 Jahren eine Dosis von 1 bis 2 mg i.v. (nach Bedarf zu wiederholen) oder 0,07 bis 0,1 mg/kg i.m. empfohlen. Bei Erwachsenen über 60 Jahren sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung ist die Dosis zu reduzieren und individuell anzupassen. Die empfohlene intravenöse Anfangsdosis beträgt 0,5 mg und ist nach Bedarf langsam zu steigern. Empfohlen wird eine i.m. Dosis von 0,025-0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Anwendung von Anästhetika ist die Midazolamdosierung zu reduzieren. In der Regel beträgt die Dosis 2 bis 3 mg.

Jugendliche ab 12 Jahren

Intramuskuläre Anwendung: Da die intramuskuläre Injektion schmerzhaft ist, sollte diese Art der Anwendung nur in Ausnahmefällen gewählt werden. Für die intramuskuläre Anwendung hat sich ein Dosisbereich von 0,07 bis 0,1 mg/kg Midazolam als wirksam und sicher erwiesen.

Einleitung der AllgemeinanästhesieErwachsene

Wird Midazolam zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie vor anderen Anästhetika angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu steigern. Soll die Allgemeinanästhesie mit Midazolam vor oder zusammen mit der Gabe von anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika eingeleitet werden, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Wirkstoffe deutlich zu reduzieren, in bestimmten Fällen bis auf 25 % der üblichen Anfangsdosis der einzelnen Wirkstoffe.

Der gewünschte Anästhesiegrad wird durch eine schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Die i.v. Einleitungsdosis Midazolam sollte allmählich und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosisschritt von max. 5 mg über 20 bis 30 Sek., mit einem Zeitintervall von 2 Minuten zwischen den einzelnen Dosisschritten, injiziert wird.

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

- Bei Erwachsenen *unter 60 Jahren ohne Prämedikation* kann die Dosis höher sein (0,3 - 0,35 mg/kg i.v.). Falls zum Abschließen der Einleitung der Allgemeinanästhesie notwendig, können die einzelnen Dosisschritte etwa 25 % der Anfangsdosis des Patienten betragen. Alternativ kann die Einleitung der Allgemeinanästhesie mit Inhalationsanästhetika abgeschlossen werden. Bei Nichtansprechen kann die Dosis zur Einleitung der Allgemeinanästhesie bis zu 0,6 mg/kg betragen, nach solch hohen Dosen kann sich die Aufwachphase jedoch verlängern.
- Bei Erwachsenen *über 60 Jahren mit Prämedikation sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung* ist die Dosis deutlich herabzusetzen, z. B. bis auf 0,05 - 0,15 mg/kg, bei i.v. Anwendung über 20 bis 30 Sekunden, wobei bis zum Wirkungseintritt 2 Minuten vergehen können.
- Bei Patienten *über 60 Jahren ohne Prämedikation* ist in der Regel eine größere Menge Midazolam zur Einleitung erforderlich; empfohlen wird eine Anfangsdosis von 0,15 - 0,3 mg/kg. Bei Patienten ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder anderen Schwachzuständen ist die zur Einleitung benötigte Midazolam-Dosis üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15 - 0,25 mg/kg reicht hier in der Regel aus.

Sedative Komponente einer KombinationsanästhesieErwachsene

Soll Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsanästhesie sein, so erfolgt die Anwendung entweder durch weitere intermittierende kleine intravenöse Gaben (Dosisbe-

reich 0,03 - 0,1 mg/kg) oder als intravenöse Midazolam-Dauerinfusion (Dosisbereich 0,03 - 0,1 mg/kg/h), in der Regel zusammen mit Analgetika. Dosis 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 Dosiserhöhung von Midazolam mit nachfolgender Dauerinfusion oder intermittierender Bolusgabe erreicht und richtet sich nach den klinischen Bedürfnissen sowie dem körperlichen Zustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Intravenöse Bolusgabe: 0,03 - 0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1 - 2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20 - 30 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 anderen potenten Analgetika angewendet, sollten diese zuerst verabreicht werden, damit die sedierende Wirkung von Midazolam sicher zu der durch diese Analgetika ausgelösten Sedierung addiert werden kann.

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

Jugendliche ab 12 Jahren

Bei intubierten und beatmeten Jugendlichen sollte eine Bolusdosis von 0,05 bis 0,2 mg/kg intravenös langsam über mindestens 2 bis 3 Minuten verabreicht werden, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Midazolam sollte nicht als schnelle intravenöse Dosis verabreicht werden. Nach der Bolusgabe folgt eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 0,03 bis 0,12 mg/kg/h (0,5 bis 2 µg/kg/min). Die Infusionsgeschwindigkeit kann nach Bedarf erhöht oder verringert werden (in der Regel um 25 % der anfänglichen oder nachfolgenden Infusionsgeschwindigkeit) oder ergänzende intravenöse Midazolam-Dosen können verabreicht werden, um die gewünschte Wirkung zu verstärken oder aufrechtzuerhalten. Bei Einleitung einer Midazolam-Infusion bei hämodynamisch beeinträchtigten Patienten sollte die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten titriert

und der Patient auf hämodynamische Instabilität, z. B. Hypotonie, überwacht werden. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressiven Wirkungen von Midazolam und erfordern eine sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und der Sauerstoffsättigung.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance unter 30 ml/min) kann Midazolam zu einer stärkeren und länger anhaltenden Sedierung führen, möglicherweise mit einer klinisch relevanten Atem- und kardiovaskulären Depression. Midazolam sollte daher bei dieser Patientengruppe vorsichtig dosiert werden und bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung aufgetitriert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 10 ml/min) entspricht die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer intravenösen Einzeldosis der von gesunden Probanden. Jedoch nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz deutlich erhöht. Dies ist wahrscheinlich auf die Anreicherung von 1' Hydroxymidazolam-Glucuronid zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Leberinsuffizienz verringert die Clearance von Midazolam i.v. mit einem nachfolgenden Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Aus diesem Grund können sich die klinischen Wirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verstärken und verlängern. Die erforderliche Midazolam-Dosis muss möglicherweise reduziert werden, und die Vitalparameter sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Midazolam Accord sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da die Skalierung der Fertigspritze eine präzise Verabreichung des Arzneimittels bei dieser Patientengruppe nicht zulässt. Für diese Patientengruppe stehen jedoch andere Darreichungsformen von Midazolam zur Verfügung.

Wenn die Menge des zu injizierenden Arzneimittels in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist das erforderliche Volumen mithilfe der skalierten Fertigspritze abzumessen und die überschüssige Lösung zu verwerfen, wenn das Arzneimittel als i.v. oder i.m. Bolusinjektion angewendet wird.

4.3 Gegenanzeigen

Midazolam darf nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1

genannten **sonstigen Bestandteile** des Arzneimittels angewendet werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten angewendet werden und in einer für die Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion vollständig ausgestatteten Einrichtung 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. Sie umfassten 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 verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Benzodiazepinen als Primärtherapie für psychotische Erkrankungen wird nicht empfohlen.

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

Bei der Anwendung von Midazolam zur Prämedikation muss der Patient nach Gabe des Arzneimittels entsprechend beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich ist und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Midazolam bei Risikopatienten geboten:

- Patienten über 60 Jahren
- Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung, z. B.
- Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, mit Leberfunktionsstörungen (Benzodiazepine können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Enzephalopathie auslösen oder verstärken) oder mit Herzinsuffizienz
- Jugendliche, vor allem Jugendliche mit Kreislaufschwäche

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

Wie bei allen Substanzen mit zentral-dämpfenden und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften ist besondere Vorsicht geboten, wenn Midazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden soll.

Gewöhnung

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

Entzugerscheinungen

Bei längerfristiger Behandlung mit Midazolam auf der Intensivstation kann sich eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Deshalb führt ein plötzliches Absetzen der Behandlung zu Entzugerscheinungen. Folgende Symptome können dann auftreten: Kopfschmerzen, Diarrhö, Muskelschmerzen, extreme Angstzustände, Spannung, Ruhelosigkeit, 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 die Gefahr von Entzugerscheinungen nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung größer ist, wird ein allmähliches Ausschleichen des Arzneimittels empfohlen.

Amnesie

Therapeutische Dosen können eine anterograde Amnesie auslösen (häufig ist dies sogar sehr erwünscht, z. B. vor und während operativer und diagnostischer Eingriffe), deren Dauer direkt proportional zur verabreichten Dosis ist, wobei das Risiko bei höheren Dosierungen steigt. 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. Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wahn, Ärger, Aggressivität, Angstzustände, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden unter Midazolam berichtet. Diese Reaktionen können unter hohen Dosen und/oder bei rascher Injektion auftreten. Die höchste Inzidenz dieser Reaktionen wurde bei Kindern und älteren Menschen beobachtet. Wenn dies der Fall ist, sollte ein Abbruch der Anwendung erwogen werden.

Veränderte Ausscheidung von Midazolam

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

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

Schlafapnoe

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

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 bis hin zu Koma oder Tod 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 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 Betreuungsperson begleitet wird. Es wird angeraten, dass der Patient nach der Entlassung nach Hause begleitet wird.

Natrium

Midazolam Accord enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Midazolam wird über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5) abgebaut. CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen zu erhöhen und zu erniedrigen, weshalb die Wirkungen von Midazolam entsprechende Dosisanpassungen erfordern.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Gabe

von Midazolam im Vergleich zur intravenösen Anwendung stärker ausgeprägt, vor allem da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorliegt. Der Grund dafür ist, dass bei oraler Anwendung sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert werden, während bei parenteraler 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 Wirkdauer 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. Man geht davon aus, dass diese Interaktionen bei rektaler Anwendung weniger ausgeprägt sind als bei oraler Verabreichung, da der Verdauungstrakt umgangen wird, während die Wirkungen einer CYP3A4-Modulation nach i.m. Gabe sich nicht wesentlich von denen, die unter Midazolam i.v. beobachtet werden, unterscheiden sollten.

Es wird daher empfohlen, die klinischen Wirkungen und die Vitalparameter bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem CYP3A4-Hemmer sorgfältig zu überwachen. Die klinischen Wirkungen von Midazolam können stärker und auch länger anhaltend sein, und es kann eine niedrigere Dosis erforderlich sein. Zu bedenken ist, dass die Verabreichung von hohen Dosierungen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten, die z. B. auf einer Intensivstation mit starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden, zu lang andauernden hypnotischen Wirkungen, verzögerter Genesung und Atemdepression führen kann und daher Dosisanpassungen erforderlich sind.

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

Midazolam verändert die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel soweit bekannt nicht.

Die Wirkung von Midazolam kann schwächer sein und kürzer anhalten, wenn es zusammen mit einem CYP3A4-Induktor verabreicht wird, und es kann eine höhere Dosis erforderlich sein.

CYP3A-Inhibitoren

Antimykotika vom Azol-Typ

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um das 5-Fache, während die terminale Halbwertszeit etwa um das 3-Fache anstieg. Wird Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A4-Hemmer Ketoconazol parenteral angewendet, so sollte dies auf einer Intensivstation oder 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 Einzeldosis Midazolam i.v. verabreicht wird. Dieselbe Empfehlung kann auch für andere Azol-Antimykotika ausgesprochen werden (siehe unten), da erhöhte sedierende Wirkungen von Midazolam i.v., wenn auch von geringerer Intensität, gemeldet wurden.
- Voriconazol erhöhte die Midazolam-Exposition nach i.v. Gabe um das 3 - 4-Fache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das 3-Fache anstieg.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem 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 erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam etwa um das 2-Fache.

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

Midazolam Accord ist nicht nicht zur oralen Anwendung indiziert.

Makrolid-Antibiotika

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

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Telithromycin erhöhte die Plasmaspiegel von oral angewendetem Midazolam um das 6-Fache.
- 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.

Intravenös angewendete Anästhetika

- Die Verteilung von intravenösem Midazolam wurde auch durch intravenöses Propofol verändert (AUC und Halbwertszeit stiegen um das 1,6-Fache).

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 i.v. Midazolam-Plasmakonzentrationen um das 5,4-Fache, bei gleichzeitig vergleichbarer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit. Wird Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern angewendet, sollte die Behandlung entsprechend der Beschreibung im vorigen Abschnitt für Azol-Antimykotika, Ketoconazol, erfolgen.
- HCV-Protease-Hemmer: Boceprevir und Telaprevir reduzieren die Midazolam-Clearance. Dieser Effekt führte zu einem Anstieg der AUC von Midazolam um das 3,4-Fache nach i.v. Gabe und einer verlängerte seine Eliminationshalbwertszeit um das 4-Fache.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

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

Kalziumkanal-Blocker

- Diltiazem: Eine Einzelgabe Diltiazem bei Patienten, die einen Koronararterienbypass bekamen, erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem 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 angewendetem Midazolam beobachtet wurde.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Verapamil erhöhte die Plasmakonzentration von Midazolam p.o. um das 3-Fache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam wurde um 41 % verlängert.

Verschiedene Arzneimittel / Phytopharmaka

- Atorvastatin führte zu einer 1,4-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Midazolam i.v. im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Intravenös angewendetes Fentanyl ist ein schwacher Inhibitor der Midazolam-Ausscheidung; AUC und Halbwertszeit von Midazolam i.v. waren unter Fentanyl um das 1,5-Fache erhöht.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Nefazodon erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. um das 4,6-Fache, mit einer Verlängerung seiner terminalen Halbwertszeit um das 1,6-Fache.
- Tyrosinkinasehemmer haben sich *in vitro* (Imatinib, Lapatinib) oder *in vivo* (Idelalisib) als potente CYP3A4-Hemmer erwiesen. Nach gleichzeitiger Verabreichung von oral verabreichtem Midazolam durchschnittlich um das 5,4-Fache erhöht.
- NK1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant, Netupitant, Casoprepitant) erhöhten die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam dosisabhängig um das bis zu 2,5- bis 3,5-Fache und erhöhten die Eliminationshalbwertszeit um etwa das 1,5- bis 2-Fache.
- Bei verschiedenen Arzneimitteln oder pflanzlichen Mittel wurde eine schwache Wechselwirkung in Bezug auf die Elimination von Midazolam mit gleichzeitigen Veränderungen in der Verfügbarkeit (< 2-fache Veränderung der AUC) (Everolimus, Cyclosporin, Simeprevir, Propiverin) beobachtet. Diese schwachen Wechselwirkungen sind nach intravenöser Anwendung vermutlich weiter abgeschwächt.

Wirkstoffe, 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.
- Ticagrelor ist ein schwacher CYP3A-Induktor, hat aber nur einen geringen Einfluss auf die Exposition von Midazolam i.v. (-12 %) und 4-Hydroxymidazolam (-23 %).

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentration von Midazolam p.o. bei gesunden Probanden um 96 % und seine psychomotorischen Wirkungen waren fast vollständig verschwunden.
- Carbamazepin/Phenytoin: Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von oralem Midazolam um etwa 90 % und einer Verkür-

zung der Halbwertszeit um etwa 60 %.

- Die sehr starke CYP3A4-Induktion, die nach Gabe von Mitotan oder Enzalutamid beobachtet wurde, führte zu einem beträchtlichen und lang andauernden Abfall der Midazolam-Spiegel bei Krebspatienten. Die AUC von oral angewendetem Midazolam wurde auf 5 % bzw. 14 % der Normalwerte reduziert.
- Clobazam und Efavirenz sind schwache Induktoren des Midazolam-Stoffwechsels und senken die AUC der Ausgangsverbindung um etwa 30 %. Das führt zu einer 4- bis 5-fachen Erhöhung des Verhältnisses vom aktiven Metaboliten (Alpha-Hydroxymidazolam) zur Ausgangsverbindung, aber die klinische Signifikanz hierfür ist unbekannt.
- Vemurafenib moduliert CYP-Isoenzyme und induziert CYP3A4 leicht: Wiederholte Dosisgaben führten zu einem mittleren Rückgang der Exposition von Midazolam p.o. um 39 % (bis zu 80 % in Einzelfällen).

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.

Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam

- Sowohl Quercetin (auch Bestandteil von Ginkgo biloba) als auch Panax ginseng haben schwache enzyminduzierende Wirkungen und senkten die Exposition von Midazolam p.o. um 20 % bis 30 %.

Akute Proteinverdrängung

- Valproinsäure: Eine erhöhte Konzentration von freiem Midazolam wegen Verdrängung durch Valproinsäure aus Proteinbindungsstellen im Plasma kann nicht ausgeschlossen werden, wobei die klinische Relevanz einer solchen Wechselwirkung nicht bekannt ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittelinteraktionen

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 unbedingt zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Midazolam senkt die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Beurteilung der Sicherheit von Midazolam während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Fetotoxizität beobachtet. Für die beiden ersten Schwangerschaftstrimester liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Ein erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen bei der Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftstrimester wurde vermutet.

Es wurde berichtet, dass die Anwendung von hohen Midazolamdosierungen im letzten Trimenon der Schwangerschaft, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei einem Kaiserschnitt zu Nebenwirkungen bei Mutter und Fetus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, herabgesetzte Muskelspannung, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) geführt hat.

Zudem können Säuglinge von Müttern, die während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig Benzodiazepine erhalten haben, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben und daher einem gewissen Risiko Entzugerscheinungen nach der Geburt zu entwickeln, ausgesetzt sein. Deshalb kann Midazolam während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Es ist vorzuziehen, seine Anwendung bei einem Kaiserschnitt zu vermeiden.

Bei einer Midazolam-Gabe bei einem geburtsnahen chirurgischen Eingriff sollte das Risiko für das Neugeborene berücksichtigt werden.

Stillzeit

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

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

Midazolam hat erhebliche 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 beeinflussen.

Bevor ein Patient Midazolam erhält, muss er darauf hingewiesen werden, dass er nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat. Der Arzt entscheidet darüber, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung nach Hause von jemandem begleitet wird.

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit, anaphylaktischer Schock, Angioödem
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Verwirrheitszustände, Desorientierung, Gefühls- und Stimmungsstörungen, Veränderungen der Libido
	Paradoxe Reaktionen einschließlich; Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Ärger*, Aggressionen*, paroxysmale Erregung*, Ruhelosigkeit*, Reizbarkeit*, Nervosität*, Angst*, Alpträume*, abnormale Träume*, Halluzinationen*, Psychosen*, unangemessenes Verhalten* und andere negative Verhaltenseffekte, körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen
	Arzneimittelmissbrauch
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Nicht bekannt	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Bewegungen und Muskelzittern)*, Hyperaktivität* Sedierung (verlängert und postoperativ), herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, anterograde Amnesie**, deren Dauer direkt dosisabhängig ist Entzugskrämpfe
<i>Herzerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie, Kounis-Syndrom****
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Nicht bekannt	Müdigkeit, Erythem an der Einstichstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	
Nicht bekannt	Stürze, Knochenbrüche***
<i>Soziale Umstände</i>	
Nicht bekannt	Tätlichkeiten*

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

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

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

*** Es gibt Berichte über Stürze und Frakturen bei Personen, die Benzodiazepine anwenden. Das Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel einschließlich Alkohol einnehmen, und bei älteren Menschen erhöht.

**** insbesondere nach parenteraler Anwendung

Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende kardiorespiratorische Nebenwirkungen 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:

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

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentraldämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

Gegenmaßnahmen:

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

Wurde Midazolam oral genommen, ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1 - 2 Stunden zu verhindern. Wenn Aktivkohle gegeben wird, ist das Freihalten der Atemwege bei schlaftrigen 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Flumazenil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa: Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05CD08

Wirkmechanismus

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 aus der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Obwohl die freie Base eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit ist, bewirkt der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Rings, 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 Wirkdauer. Aufgrund seiner geringen Toxizität hat Midazolam ein breites therapeutisches Spektrum.

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).

Pharmakodynamische Wirkungen
Midazolam hat hypnotische und sedierende Wirkungen, die durch einen schnellen Eintritt und eine kurze Dauer gekennzeichnet sind. Außerdem hat es eine anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung. Midazolam hemmt die psychomoto-

rische Funktion nach Einzel- und/oder Mehrfachgabe, verursacht aber nur minimale hämodynamische Veränderungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Resorption nach intramuskulärer Injektion

Midazolam wird aus dem Muskelgewebe rasch und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach i.m. Injektion liegt über 90 %.

Verteilung

Nach i.v. Injektion von Midazolam zeigen sich auf der Plasmakonzentrationskurve 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 Fetuskreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden. Midazolam ist kein Substrat für Wirkstofftransporter.

Biotransformation

Midazolam wird fast vollständig über eine Biotransformation abgebaut. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30 - 60 % geschätzt. Midazolam wird von Cytochrom P450-CYP3A4- und CYP3A5-Isoenzymen hydroxyliert. Der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist 1'-Hydroxymidazolam (auch Alpha-Hydroxymidazolam genannt). Die Plasmakonzentrationen von 1'-Hydroxymidazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. 1'-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur in geringem Ausmaß (etwa 10 %) zu den Wirkungen von intravenös angewendetem Midazolam bei.

Elimination

Bei jungen gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 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 Plasma-Clearance von Midazolam liegt im Bereich von 300 - 500 ml/min. Die Midazolam-Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden: 60 - 80 % der injizierten Dosis und als Glucuronid-konjugiertes 1'-Hydroxymidazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von α -Hydroxymidazolam ist kürzer als 1 Stunde.

Die Eliminationskinetik von Midazolam ist für die i. v. Infusion die gleiche wie nach Bolusinjektion. Die wiederholten Verabreichungen von Midazolam

induziert keine wirkstoffmetabolisierenden Enzyme.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder

Die Eliminationshalbwertszeit nach i.v. Anwendung ist bei Kindern im Alter von 3 - 10 Jahren (1 - 1,5 Stunden) kürzer verglichen mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten Stoffwechsel-Clearance bei Kindern.

Neugeborene

Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen beträgt durchschnittlich 6 - 12 Stunden, vermutlich wegen der Leberunreife, außerdem ist die Clearance verringert (siehe Abschnitt 4.4). Bei Neugeborenen mit Asphyxie bedingter Leber- und Niereninsuffizienz besteht aufgrund der wesentlich verringerten und schwankenden Clearance ein Risiko für unerwartet hohe Midazolam-Konzentrationen im Serum (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Übergewicht

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

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 Pharmakokinetik von freiem Midazolam ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz unverändert. Der pharmakokinetisch leicht aktive Hauptmetabolit von Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam-Glucuronid, wird über die Nieren ausgeschieden und kumuliert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Diese Akkumulation führt zu einer verlängerten Sedierung. Midazolam sollte deswegen mit Bedacht dosiert und bis zum gewünschten Sedierungsgrad auftitriert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwerkranke Patienten

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

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Salzsäure 36% (als Lösungsvermittler und zur Einstellung des pH-Werts)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Midazolam Accord darf nicht mit Dextran 6 % w/v (mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%)) in Glucose verdünnt werden.

Midazolam Accord darf nicht mit alkalischen Injektionslösungen gemischt werden. Midazolam wird durch Hydrogencarbonat enthaltende Lösungen ausgefällt.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Zubereitung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15 - 25 °C) oder für 3 Tage bei +2 bis +8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Fertigspritzen aus Klarglas mit Skalierung (Skalierungsschritte 0,1 ml) mit Kolbenstopfen aus Brombutyl-Kautschuk, Spitzenkappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk und Kolbenstange aus Polypropylen. Die Fertigspritze aus Glas ist in einem Umkarton verpackt.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibel mit den folgenden Infusionslösungen:

- Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%)
- Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%)
- Glucose-Lösung 100 mg/ml (10%)
- Fructose-Lösung 50 mg/ml (5%)
- Ringer-Lösung
- Hartmann-Lösung

Midazolam Accord ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Überschüssige Lösung ist zu verwerfen. Dieses Arzneimittels ist nicht für mehrere Anwendungen beim gleichen oder bei unterschiedlichen Patienten bestimmt.

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

Die Injektions-/Infusionslösung ist vor der Anwendung einer Sichtprüfung zu unterziehen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Für die intravenöse Infusion kann Midazolam Accord im Bereich von 0,015mg bis 0,15 mg Midazolam pro ml mit einer der oben genannten Lösungen verdünnt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204124.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

01.03.2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig