

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Midazolam-ratiopharm[®] 50 mg/50 ml Injektionslösung

Midazolam-ratiopharm[®] 100 mg/50 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Midazolam-ratiopharm[®] 50 mg/50 ml Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 50 mg Midazolam.

1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Midazolam.

Midazolam-ratiopharm[®] 100 mg/50 ml Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 100 mg Midazolam.

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Midazolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen.

Midazolam-ratiopharm[®] 50 mg/50 ml Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 177 mg Natrium.

Midazolam-ratiopharm[®] 100 mg/50 ml Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält ca. 170 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam-ratiopharm[®] Injektionslösung ist ein schlafinduzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

Bei Erwachsenen:

- Sedierung auf der Intensivstation

Bei Kindern:

- Sedierung auf der Intensivstation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Die Dosis bei Kindern 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.

Indikation	Erwachsene	Kinder
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. bei Neugeborenen mit Gestationsalter < 32 Wochen</i> 0,03 mg/kg/h <i>i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter > 32 Wochen und Kinder bis 6 Monate</i> 0,06 mg/kg/h <i>i.v. bei Patienten > 6 Monate</i> Bolusdosis: 0,05-0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06-0,12 mg/kg/h

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 potenten Analgetika appliziert, sollten diese zuerst verabreicht werden, damit die sedierende Wirkung von Midazolam sicher zu der durch diese Analgetika ausgelösten Sedierung addiert werden kann.

Intravenöse Erhaltungsdosis: Die Dosis kann in einem Bereich von 0,03-0,2 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 zu 6 Monate

Midazolam sollte als i.v.-Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Anfangsdosis bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Wochen 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) betragen sollte.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten werden intravenöse Bolusgaben nicht empfohlen; um die therapeutischen Plasmaspiegel zu erreichen, sollte vorzugsweise die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden erhöht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit ist – vor allem nach den ersten 24 Stunden – engmaschig und sorgfältig zu überprüfen, damit die niedrigste wirksame Dosis verabreicht wird und die Möglichkeit einer Anreicherung des Arzneistoffs verringert wird.

Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen sorgfältig überwacht werden.

Kinder über 6 Monate

Bei intubierten und beatmeten Kindern ist eine i.v.-Bolusgabe von 0,05-0,2 mg/kg langsam über mindestens 2-3 Minuten zur Erreichung der gewünschten klinischen Wirkung zu verabreichen. Midazolam darf nicht rasch intravenös gegeben werden. Auf die Bolusgabe folgt eine i.v.-Dauerinfusion von 0,06-0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min). Die Infusionsgeschwindigkeit kann, falls erforderlich, erhöht oder verringert werden (in der Regel um ein Viertel der anfänglichen oder darauf folgenden Infusionsgeschwindigkeit), ebenso ist es möglich, zur Erhöhung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich i.v. anzuwenden.

Bei Einleitung einer Midazolam-Infusion bei kreislaufgeschwächten Patienten ist die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten anzuheben und der Patient auf hämodynamische Instabilitäten wie z. B. Hypotonie zu überwachen. Diese Patienten sind auch anfällig für die atemdepressiven Wirkungen von Midazolam und benötigen eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung.

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sollte die Konzentration der Midazolam-Lösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

Anwendung bei Risikogruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer einfachen i.v.-Dosis vergleichbar mit derjenigen gesunder Freiwilligen. Nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei der Patientengruppe mit Niereninsuffizienz jedoch beträchtlich höher, höchstwahrscheinlich aufgrund der Akkumulation von α -Hydroxy-Midazolam. Es gibt keine speziellen Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), die Midazolam zur Narkoseeinleitung erhielten.

Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz verringert die Clearance von Midazolam i.v. um das 1,7-fache mit einem nachfolgenden Anstieg der Eliminations-Halbwertszeit um das 1,9-fache. Die klinischen Wirkungen können daher stärker sein und länger anhalten. Die erforderliche Midazolam-Dosis sollte reduziert und die Vitalparameter sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

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

Analgesedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten verabreicht werden, die auch über eine vollständige Einrichtung zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion verfügen, und von Personen, die besonders in der Erkennung und Behandlung von erwarteten unerwünschten Ereignissen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation geschult wurden.

In seltenen Fällen kam es zu schweren kardiorespiratorischen Nebenwirkungen, u. a. Atemdepression, Apnoe, 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 als Analgosedierung bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion geboten.

Kinder unter 6 Monate sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb ist es in diesen Fällen unbedingt erforderlich, dass die Dosiserhöhung in kleinen Schritten bis zum Eintreten der klinischen Wirkung erfolgt und Atemfrequenz sowie Sauerstoffsättigung sorgfältig überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist bei der Gabe 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, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz
- Kinder, vor allem Kinder 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.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von *Midazolam-ratiopharm*® *Injektionslösung* und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie *Midazolam-ratiopharm*® *Injektionslösung* zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Anwendung von *Midazolam-ratiopharm*® *Injektionslösung* zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung 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 verabreicht wurde.

Abhängigkeit

Wenn Midazolam zur Langzeitsedierung auf einer Intensivstation angewendet wird, so ist an die mögliche Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit von Midazolam zu denken. Das Abhängigkeitsrisiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung; es ist außerdem bei Patienten mit 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,

Muskelschmerzen, Angst, Spannung, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Rebound-Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krämpfe. Da die Gefahr von Entzugserscheinungen nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung größer ist, wird ein allmähliches Ausschleichen des Arzneimittels empfohlen.

Amnesie

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

Paradoxe Reaktionen

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

Verzögerte Ausscheidung von Midazolam

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

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

Früh- und Neugeborene

Aufgrund eines erhöhten Apnoerisikos ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene sediert werden sollen. In diesen Fällen ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.

Bei Neugeborenen ist eine rasche Injektionsgeschwindigkeit zu vermeiden.

Die Organfunktionen von Neugeborenen sind reduziert bzw. nicht ausgereift, außerdem sind diese Kinder anfällig für die ausgeprägten und nachhaltigen Atemwegseffekte von Midazolam. Bei Kindern mit Herzkreislaufschwäche wurden unerwünschte hämodynamische Wirkungen beobachtet; bei dieser Patientengruppe ist deshalb eine rasche intravenöse Gabe zu vermeiden.

Kinder unter 6 Monaten

In dieser Altersgruppe ist Midazolam nur für die Sedierung auf der Intensivstation angezeigt. Kinder unter 6 Monate sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung muss daher in kleinen Schritten erfolgen. Es ist sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol oder zentraldämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit Alkohol und/oder zentraldämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden. Eine gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Midazolam verstärken und möglicherweise zu schwerer Sedierung oder 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 wird. Es wird angeraten, den Patienten nach der Entlassung nach Hause zu begleiten.

Midazolam-ratiopharm® 50 mg/50 ml Injektionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 177 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung, entsprechend 8,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Der Natriumgehalt von *Midazolam-ratiopharm® 50 mg/50 ml Injektionslösung* wird als „hoch“ eingestuft. Dies ist insbesondere bei Patienten unter kochsalzarmer Diät zu berücksichtigen.

Midazolam-ratiopharm® 100 mg/50 ml Injektionslösung

Dieses Arzneimittel enthält ca. 170 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung, entsprechend 8,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Der Natriumgehalt von *Midazolam-ratiopharm® 100 mg/50 ml Injektionslösung* wird als „hoch“ eingestuft. Dies ist insbesondere bei Patienten unter kochsalzarmer Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Midazolam wird fast ausschließlich über das Isoenzym CYP3A4 des Cytochroms P₄₅₀ (CYP450) vermittelt. CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4) und Induktoren, aber auch andere Wirkstoffe (siehe unten) können zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führen.

Da Midazolam einem ausgeprägten First-pass-Effekt unterliegt, wäre parenteral verabreichtes Midazolam prinzipiell von Stoffwechselinteraktionen weniger betroffen und klinisch relevante Auswirkungen dürften begrenzt sein.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Midazolam wird fast ausschließlich über das Isoenzym CYP3A4 des Cytochroms P₄₅₀ (CYP450) vermittelt. CYP3A4-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 beim oralen Applikationsweg sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert werden, während beim parenteralen Applikationsweg nur eine Änderung in der systemischen Clearance zum Tragen kommt. Nach einer 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 den rektalen Applikationsweg weniger ausgeprägt sind als für den oralen Weg, da der Magen-Darm-Trakt umgangen wird, während die Wirkungen einer CYP3A4-Modulation nach i.m.-Gabe 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 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 Induktionstherapie ist zu beachten, dass der Prozess der Narkoseeinleitung mehrere Tage benötigt, um die maximale Wirkung zu erreichen, und auch wieder einige Tage, um abzuklingen. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor wird erwartet, dass eine kurzfristige Behandlung zu weniger offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führen wird. Bei starken Induktoren kann jedoch sogar nach kurzzeitiger Behandlung eine deutliche 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 intravenösem Midazolam um das 5-fache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das 3-fache anstieg. Wird Midazolam gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Hemmer Ketoconazol parenteral appliziert, 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 appliziert 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 erniedrigte die Clearance von intravenösem Midazolam um das 3,7-fache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das 3-fache anstieg.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös appliziertem 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 um das 1,8-fache.

Makrolid-Antibiotika

Vorsicht ist geboten, wenn Midazolam i.v. gleichzeitig mit Erythromycin oder Clarithromycin verabreicht wird. Mit anderen Antibiotika aus der Klasse der Makrolide wurden für Midazolam keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen festgestellt.

- 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 bei Probanden > 65 Jahre die Midazolam-Plasmaspiegel um das 3,2-fache. Die Clearance war um das 2,9-fache erniedrigt.
Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam: Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin erhöhte die systemische Verfügbarkeit (AUC) von Midazolam um den Faktor 3,6. Bei Probanden über 65 Jahre wurde ein Anstieg der systemischen Verfügbarkeit (AUC) um das 8,0-fache und einer Erniedrigung der Clearance um das 7-fache beobachtet.
- Roxithromycin: Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Roxithromycin mit i.v. Midazolam vor. Die geringe Wirkung auf die terminale Halbwertszeit von eingenommenen Midazolam-Tabletten, nämlich eine Erhöhung um 30 %, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkungen von Roxithromycin auf intravenös appliziertes 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.

- Saquinavir: Bei gleichzeitiger Applikation von intravenösem Midazolam nach einer 3- bzw. 5-tägigen Saquinavir-Behandlung reduzierte sich die Clearance von Midazolam um 56 % und erhöhte sich die Eliminations-Halbwertszeit um das 2,3-fache. Eine einzelne Bolusgabe von Midazolam i.v. in Kombination mit Saquinavir ist möglich, sofern während einer länger andauernden Midazolam-Infusion die Gesamtdosis reduziert wird, um eine verzögerte Aufwachphase zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
- Ritonavir/Lopinavir: Bei gleichzeitiger Applikation mit Ritonavir/Lopinavir stiegen die Midazolam-Plasmakonzentrationen um das 4-fache. Wird Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern appliziert, sollte dies nur auf einer Intensivstation oder einer ähnlichen Einrichtung durchgeführt werden, um in Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird. Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam: Bei gleichzeitiger Applikation mit Ritonavir/ Lopinavir stieg die systemische Verfügbarkeit (AUC) von Midazolam um das 13-fache. Ritonavir/Lopinavir darf daher nicht gleichzeitig mit oral gegebenem Midazolam angewendet werden.

Säurereduzierende Arzneimittel

- Cimetidin und Ranitidin: Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin (Dosis ≥ 800 mg/Tag) und Midazolam i.v. führte zu einer leichten Erhöhung der Steady-state-Plasmakonzentration von Midazolam, was möglicherweise die Aufwachzeit verzögert haben könnte, während die gleichzeitige Gabe von Ranitidin keine Auswirkung hatte. Cimetidin und Ranitidin hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von p.o. gegebenem Midazolam. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass Midazolam i.v. mit den üblichen Cimetidin-Dosen (d. h. 400 mg/Tag) verabreicht werden kann und dass bei gleichzeitiger Einnahme von Ranitidin keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kalziumkanalblocker

- Diltiazem und Verapamil: Eine Einzelgabe Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um etwa 25 % und die terminale Halbwertszeit war um 43 % verlängert. Obwohl bei Gabe von Midazolam zur kurzfristigen Sedierung keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen erwartet werden, ist Vorsicht geboten, wenn Midazolam i.v. gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem appliziert wird. Zusätzliche Angaben aus der Erfahrung mit oral angewendetem Midazolam Verapamil/Diltiazem erhöhten die Plasmakonzentrationen von Midazolam p.o. um das 3- bzw. 4-fache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam wurde um 41 % bzw. 49 % verlängert. Bei p.o.-Anwendung von Midazolam wird in der Regel eine Dosisanpassung empfohlen.

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 4,4-fache, mit einer Verlängerung der 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.

Arzneistoffe, 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 oralem Midazolam um etwa 90 % und einer Verkürzung der Halbwertszeit um 60 %.

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

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie *Midazolam-ratiopharm*® Injektionslösung mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Erkenntnislage für eine Beurteilung der Sicherheit einer Anwendung von Midazolam in der Schwangerschaft reicht momentan nicht aus. Aus tierexperimentellen Studien haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Embryotoxizität beobachtet. Es liegen keine Informationen zur Einnahme von Midazolam während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor.

Die Anwendung von hochdosiertem Midazolam im letzten Trimenon, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt hat zu Nebenwirkungen bei Mutter und Fetus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, herabgesetzte Muskelspannung, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) geführt.

Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und daher dem Risiko von Entzugerscheinungen nach der Geburt ausgesetzt sein.

Deshalb darf Midazolam während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei einem Kaiserschnitt ist von der Anwendung dieses Mittels abzuraten.

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

Stillzeit

Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach einer Midazolam-Gabe sollten stillende Frauen ihre Kinder 24 Stunden lang nicht stillen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
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:

Herzerkrankungen

Sehr selten: Schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen wie Herzstillstand, Hypotonie, veränderte Herzfrequenz, vasodilatierende Wirkung.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über einem Alter von 60 Jahren und bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion höher, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt:

Kounis Syndrom (insbesondere nach parenteraler Anwendung).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Benommenheit und verlängerte Sedierung, reduzierte Wachheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, postoperative Sedierung sowie eine anterograde Amnesie, deren Dauer direkt proportional zur verabreichten Dosis ist.

Die anterograde Amnesie kann auch am Ende des Eingriffs noch vorliegen, in Einzelfällen wurde über eine noch längere Dauer berichtet. Krämpfe wurden mit größerer Häufigkeit bei frühgeborenen Säuglingen und Neugeborenen beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Schwerwiegende respiratorische Nebenwirkungen wie Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über einem Alter von 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Atemwegsinsuffizienz erhöht, vor allem bei zu rasch durchgeführter Injektion oder hoher Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautausschlag, Urtikaria, Pruritis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Müdigkeit, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle, Thrombophlebitis, Thrombose.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen, Herz-Kreislauf-Reaktionen, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen.

Paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskeltremor), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutreaktionen, Aggressivität, paroxysmale Erregung und Tötlichkeiten wurden – vor allem bei Kindern und älteren Personen – berichtet.

Nicht bekannt: Missbrauch (bei Patienten mit Alkohol- oder Substanzabusus in der Anamnese).

Die Anwendung von Midazolam – auch in therapeutischer Dosierung – kann nach längerer i.v.-Gabe zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führen, ein abruptes Absetzen des Arzneimittels kann von Entzugerscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein.

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

Symptome einer Überdosierung äußern sich vornehmlich als eine Steigerung der pharmakologischen Wirkungen; Schläfrigkeit, geistige Verwirrtheit, Lethargie und Muskelrelaxation oder paradoxe Erregung. Schwerwiegendere Symptome können Areflexie, Hypotonie, kardiorespiratorische Depression, Apnoe und Koma sein.

Gegenmaßnahmen

In den meisten Fällen reicht die Überwachung der Vitalfunktionen aus. Bei der Behandlung von Überdosierung sollte auf der Intensivstation das Augenmerk speziell auf die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen gerichtet werden. Bei schweren Vergiftungserscheinungen mit Koma oder Atemwegsdepression ist der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil in Betracht

zu ziehen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von etwa 1 Stunde, müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Rings bewirkt, dass der Wirkstoff von 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 schlafinduzierende Wirkung von hoher Intensität. Ferner hat es einen angst- und krampflösenden sowie muskelrelaxierenden Effekt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption 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 %.

Resorption nach rektaler Applikation

Midazolam wird nach rektaler Applikation rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 50 %.

Verteilung

Nach i.v.-Injektion von Midazolam zeigen sich auf der Plasma-Konzentrationszeitkurve 1 oder 2 deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady state beträgt 0,7-1,2 l/kg. 96-98 % des Midazolams ist an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den fetalen Kreislauf gelangt. In der Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

Biotransformation

Midazolam wird fast vollständig über eine biochemische Umwandlung abgebaut. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30-60 % geschätzt. Midazolam wird vom Cytochrom P₄₅₀3A4-Isoenzym hydroxyliert, der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist α -Hydroxy-Midazolam. Die Plasmakonzentrationen von α -Hydroxy-Midazolam betragen 12 % der Ausgangsverbindung. α -Hydroxy-Midazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur in geringem Ausmaß (etwa 10 %) zu den Wirkungen von intravenös appliziertem Midazolam bei.

Elimination

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

Pharmakokinetik bei Risikopatienten

Ältere Menschen

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten > 60 Jahre bis auf das 4-fache verlängert sein.

Kinder

Die rektale Resorptionsrate bei Kindern ist ähnlich wie bei Erwachsenen, die Bioverfügbarkeit ist jedoch niedriger (5-18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach i.v. und rektaler Applikation bei Kindern im Alter von 3-10 Jahren (1-1,5 Stunden) ist 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).

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 Körpergesamtwicht korrigierte Verteilungsvolumen. Die Clearance ist bei Über- und Normalgewichtigen vergleichbar.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten verlängert und die Clearance kürzer sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Schwerkranke

Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das 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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Salzsäure 10 % und Natriumhydroxid-Lösung 10 % zur pH-Wert-Einstellung, Stickstoff als Schutzgas.

6.2 Inkompatibilitäten

Midazolam-ratiopharm[®] *Injektionslösung* sollte nicht mit folgenden Lösungen bzw. Substanzen gemischt werden, da es ansonsten zu Ausfällungen kommen kann:

Hydrogencarbonat-haltige und andere alkalische Lösungen, Acetazolamid-Natrium, Aciclovir, Albumin, Alteplase (Plasminogen-human-Aktivator), Amoxicillin-Natrium, Aminophyllin, Ampicillin-Natrium/Sulbactam-Natrium, Bumetanid, Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Diazepam, Dimenhydrinat, Enoximon, Flecainidacetat, Fluorouracil, Folsäure, Foscarnet-Natrium, Furosemid-Natrium, Hydrocortison-21-hydrogensuccinat-Natrium, Imipenem, Kaliumcanrenoat, Methotrexat-Dinatrium, Mezlocillin-Natrium, Omeprazol-Natrium, Pentobarbital, Perphenazin-antat, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Phosphate, Phenothiazine, Ranitidin-Hydrochlorid, Theophyllin, Thiopental-Natrium, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Trometamol, Urokinase.

Midazolam-ratiopharm[®] *Injektionslösung* darf nicht mit Macrodex 6 % in Dextrose verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Midazolam-ratiopharm[®] *Injektionslösung* ist mit den in Abschnitt 6.6 verzeichneten Infusionslösungen kompatibel. Die Mischungen sind bis zu 24 Stunden bei 25 °C und 72 Stunden im Kühlschrank bei 2-8 °C physikalisch und chemisch stabil. Aus mikrobiologischen Gründen sollen die Lösungen sofort verwendet werden. Werden die Lösungen nicht sofort verwendet, liegen die Dauer der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösungen und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Verbrauchers.

Die Haltbarkeitsdauer der Verdünnungen beträgt normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Bei Entnahme von Teilmengen aus der Durchstechflasche von *Midazolam-ratiopharm*[®] *Injektionslösung* ist der Rest sofort zu verwerfen (die Injektionslösung enthält kein Konservierungsmittel).

Falls die Injektionslösung dunkelgelb gefärbt oder nicht klar ist, sollte *Midazolam-ratiopharm*[®] *Injektionslösung* verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kompatibilität mit Infusionslösungen:

Midazolam-ratiopharm® Injektionslösung kann mit 5%iger Glukoselösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung, Ringer- und Ringerlactatlösung in einem Mischverhältnis von 15 mg Midazolam/100-1000 ml Infusionslösung verdünnt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Midazolam-ratiopharm® 50 mg/50 ml Injektionslösung
54705.00.00

Midazolam-ratiopharm® 100 mg/50 ml Injektionslösung
54705.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6. Oktober 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Midazolam-ratiopharm® 50 mg/50 ml Injektionslösung
19. August 2008

Midazolam-ratiopharm® 100 mg/50 ml Injektionslösung
20. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig