

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **(FACHINFORMATION)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

#### **Dormicum 5 mg/1 ml – Injektionslösung**

#### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

##### Dormicum 5 mg/1 ml:

Jeder ml enthält 5 mg Midazolam (als Midazolamhydrochlorid)

Eine Ampulle zu 1 ml enthält 5 mg Midazolam

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung, Infusionslösung oder Lösung zur rektalen Anwendung  
Klare, farblose Lösung

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

##### **4.1 Anwendungsgebiete**

Dormicum ist ein schlafinduzierendes Mittel mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

##### Bei Erwachsenen:

- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika.
- NARKOSE
  - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
  - Narkoseeinleitung
  - Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

##### Bei Kindern:

- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetika.
- NARKOSE
  - Prämedikation vor Narkoseeinleitung
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

##### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

## STANDARDDOSIERUNG

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationsphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Die Dosis bei Patienten über 60 Jahre, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung und bei Kindern und 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.

<b>Indikation</b>	<b>Erwachsene &lt; 60 J.</b>	<b>Erwachsene ≥ 60 J. / Patienten mit red. Allgemeinzustand oder chron. Erkrankung</b>	<b>Kinder und Jugendliche</b>
Analgo- sedierung	<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. bei Patienten 6 Mon. - 5 Jahre</i> Anfangsdosis: 0,05 - 0,1 mg/kg Gesamtdosis: <6 mg <i>i.v. bei Patienten 6 - 12 Jahre</i> Anfangsdosis: 0,025 - 0,05 mg/kg Gesamtdosis: <10 mg <i>rektal &gt;6 Mon.</i> 0,3 - 0,5 mg/kg <i>i.m. 1 - 15 Jahre</i> 0,05 - 0,15 mg/kg
Prämedikation zur Narkose	<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 ggf. einschleichende Dosierung <i>i.m.</i> 0,025 - 0,05 mg/kg	<i>rektal &gt;6 Mon.</i> 0,3 - 0,5 mg/kg <i>i.m. 1 - 15 Jahre</i> 0,08 - 0,2 mg/kg
Narkose- einleitung	<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 Kombinations- narkose	<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 Jahre empfohlen	

Sedierung auf der Intensivstation	<b>i.v.</b> Bolusdosis: 0,03 - 0,3 mg/kg in Schritten von 1 - 2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03 - 0,2 mg/kg/h	<b>i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter <math>\leq 32</math> Wochen</b> 0,03 mg/kg/h <b>i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter <math>&gt; 32</math> Wochen und Kinder bis 6 Mon.</b> 0,06 mg/kg/h <b>i.v. bei Patienten <math>&gt; 6</math> Mon.</b> Bolusdosis: 0,05 - 0,2 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,06 - 0,12 mg/kg/h
-----------------------------------	--	--

## DOSIERUNG FÜR ANALGOSEDIERUNG

Für die Analgosedierung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen wird Midazolam intravenös angewendet. Die Dosierung muss individuell eingestellt und eingeschlichen werden, von einer raschen Applikation oder einer einzigen Bolusinjektion ist abzusehen. Je nach Körperzustand des Patienten und dem genauen Verabreichungsmodus (z.B. Injektionsgeschwindigkeit, verabreichte Menge) kann der Eintritt der Sedierung individuell unterschiedlich erfolgen. Wenn erforderlich, können weitere Dosen individuell nach Bedarf gegeben werden. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 2 Minuten nach der Injektion. Die maximale Wirkung wird nach etwa 5 - 10 Minuten erreicht.

### Erwachsene

Die i.v. Injektion von Midazolam sollte langsam mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 mg/30 Sekunden vorgenommen werden. Bei Erwachsenen unter 60 Jahren wird die Anfangsdosis von 2 bis 2,5 mg 5 - 10 Minuten vor Beginn des Eingriffs injiziert. Je nach Bedarf können weitere 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 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung muss die Anfangsdosis auf 0,5 - 1,0 mg reduziert werden und 5 - 10 Minuten vor Beginn des Eingriffs erfolgen. Je nach Bedarf können weitere 0,5- bis 1 mg-Dosen angewendet werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirksamkeit möglicherweise nicht so schnell erreicht wird, sollte weiteres Midazolam nur sehr langsam und sorgfältig appliziert werden. Eine höhere Gesamtdosis als 3,5 mg ist in der Regel nicht erforderlich.

### Kinder

Intravenöse Anwendung: Midazolam sollte langsam bis zum Eintreten der gewünschten klinischen Wirkung gesteigert werden. Die Anfangsdosis Midazolam muss über einen Zeitraum von 2 bis 3 Minuten verabreicht werden. Eine Wartezeit von weiteren 2 bis 5 Minuten ist erforderlich, um die sedierende Wirkung vor Einleitung eines Eingriffs oder einer weiteren Dosisgabe ausreichend einschätzen zu können. Ist eine weitere Sedierung erforderlich, so ist in kleinen Dosisschritten bis zur Erreichung des gewünschten Sedierungsgrads fortzufahren. Säuglinge und Kleinkinder  $< 5$  Jahren benötigen möglicherweise wesentlich höhere Dosen (mg/kg) als ältere Kinder und Jugendliche.

- Kinder  $< 6$  Monate: Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Deshalb wird die Anwendung einer Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.
- Kinder  $> 6$  Monate und  $< 5$  Jahre: Anfangsdosis 0,05 bis 0,1 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,6 mg/kg kann bis zur Erreichung des gewünschten Endpunktes erforderlich werden, die Gesamtdosis sollte aber 6 mg insgesamt nicht überschreiten. Die höheren Dosierungen können die Sedierung verlängern und das Risiko einer Hypoventilation bedingen.
- Kinder 6 - 12 Jahre: Anfangsdosis 0,025 bis 0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,4 mg/kg bis maximal 10 mg kann erforderlich werden. Mit höheren Dosierungen können eine verlängerte Sedierung und das Risiko einer Hypoventilation verbunden sein.
- Jugendliche 12 - 16 Jahre: Dosierung wie Erwachsene.

Rektale Anwendung: Die Gesamtdosis Midazolam liegt in der Regel zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg. Die rektale Anwendung der Ampullenlösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden. Die gesamte Dosis wird auf einmal appliziert, mehrfache rektale Gaben sind zu vermeiden. Die Anwendung bei Kindern bis zu 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Intramuskuläre Anwendung: Die verwendeten Dosen liegen zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. In der Regel reicht eine Gesamtdosis bis zu 10,0 mg aus. Diese Anwendungsart ist nur in Ausnahmefällen zu wählen. Der rektalen Anwendung ist der Vorzug zu geben, da die intramuskuläre Verabreichung schmerzhaft für die Patienten ist.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg darf die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

## DOSIERUNG BEI NARKOSE

### PRÄMEDIKATION

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 Gabe von Midazolam und Anticholinergika ist möglich. In diesem Fall ist Midazolam intravenös oder intramuskulär (tief in eine große Muskelmasse, 20 bis 60 Minuten vor Einleitung der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (siehe unten) zu verabreichen. Die Patienten müssen nach der Prämedikation engmaschig und kontinuierlich beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich sein kann und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

#### *Erwachsene*

Zur präoperativen Sedierung und zur Abschwächung des Erinnerungsvermögens an präoperative Ereignisse wird für körperlich stabile Erwachsene (ASA I/II) bis zu einem Alter von 60 Jahren eine Dosis von 1 - 2 mg i.v. (intravenös) nach Bedarf wiederholt oder 0,07 - 0,1 mg/kg (intramuskulär) empfohlen. Bei Erwachsenen über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung ist die Dosis zu reduzieren und individuell anzupassen. Die empfohlene 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 Verabreichung von Narkosemitteln muss die Midazolamdosis reduziert werden. In der Regel beträgt die Dosis 2 bis 3 mg.

#### ***Pädiatrische Patienten***

##### *Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten*

Die Anwendung bei Kindern bis zu 6 Monaten wird aufgrund mangelnder Erfahrung mit dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

##### *Kinder über 6 Monate*

Rektale Anwendung: Die gesamte Midazolamdosis, die im Normalfall 0,3 bis 0,5 mg/kg beträgt, ist 15 - 30 Minuten vor Einleitung der Narkose zu verabreichen. Die rektale Applikation der Ampullenlösung wird mit einem am Ende der Spritze befestigten Kunststoffapplikator durchgeführt. Ist das zu applizierende Volumen zu gering, kann die Lösung mit Wasser auf bis zu 10 ml aufgefüllt werden.

Intramuskuläre Anwendung: Da die intramuskuläre Anwendung schmerzhaft für die Patienten ist, sollte sie nur in Ausnahmefällen gewählt werden. Vorzuziehen ist eine rektale Anwendung. Ein Dosisbereich von 0,08 bis 0,2 mg/kg i.m. appliziertem Midazolam hat sich jedoch als sicher und wirksam erwiesen. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 15 Jahren sind im Verhältnis zum Körpergewicht proportional höhere Dosen erforderlich als bei Erwachsenen.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sollte die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

## NARKOSEEINLEITUNG

### *Erwachsene*

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor anderen Narkosemitteln angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu steigern. Soll die Narkose mit Midazolam vor oder zusammen mit der Gabe von anderen intravenösen oder Inhalationsanästhetika eingeleitet werden, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Mittel deutlich zu reduzieren, in bestimmten Fällen bis auf 25 % der üblichen Anfangsdosis der einzelnen Mittel. Der gewünschte Narkosegrad 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 - 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 bis 0,2 mg/kg aus.
- Bei Patienten < 60 Jahre ohne Prämedikation kann die Dosis höher sein (0,3 - 0,35 mg/kg i.v.). Falls zum Abschließen der Narkoseeinleitung notwendig, können die einzelnen Dosisschritte etwa 25 % der Anfangsdosis des Patienten betragen. Alternativ kann die Narkoseeinleitung mit Inhalationsanästhetika abgeschlossen werden. Bei Nichtansprechen kann die Dosis zur Einleitung der Narkose bis zu 0,6 mg/kg betragen, nach solch hohen Dosen kann sich die Aufwachphase jedoch verlängern.
- Bei Erwachsenen über 60 Jahre mit Prämedikation sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung muss die Dosis deutlich herabgesetzt werden, z.B. bis auf 0,05 - 0,15 mg/kg, bei i.v. Applikation über 20 - 30 Sekunden, wobei für den Wirkungseintritt 2 Minuten vorzusehen sind.
- Bei Patienten über 60 Jahre ohne Prämedikation ist in der Regel eine größere Menge Midazolam zur Einleitung erforderlich; empfohlen wird eine Anfangsdosis von 0,15 bis 0,3 mg/kg. Bei Patienten ohne Prämedikation mit schweren systemischen Erkrankungen oder anderen Schwächezuständen ist die zur Einleitung benötigte Midazolamdosis üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15 bis 0,25 mg/kg reicht hier in der Regel aus.

## SEDATIVE KOMPONENTE EINER KOMBINATIONSNARKOSE

### *Erwachsene*

Soll Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsnarkose sein, so erfolgt die Applikation entweder durch weitere intermittierende kleine intravenöse Gaben (Dosisbereich 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. Dosishöhe und -intervalle 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 Sek. 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 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 bis 0,2 mg/kg/h liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Erhaltungsdosis zu reduzieren. Der Sedierungsgrad ist regelmäßig zu beurteilen. Bei langfristiger Sedierung kann sich eine Gewöhnung einstellen und die Dosis muss dann unter Umständen erhöht werden.

#### *Neugeborene und Kinder bis zu 6 Monaten*

Midazolam sollte als i.v. Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Anfangsdosis bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter  $\leq 32$  Wochen 0,03 mg/kg/h (0,5  $\mu\text{g/kg/Min.}$ ) bzw. bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter  $> 32$  Wochen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten 0,06 mg/kg/h (1  $\mu\text{g/kg/Min.}$ ) 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 – sorgfältig und häufig zu überprüfen, damit die niedrigste wirksame Dosis verabreicht wird und die Möglichkeit einer Anreicherung des Arzneimittels 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 bis 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 bis 0,12 mg/kg/h (1 - 2  $\mu\text{g/kg/Min.}$ ). Die Infusionsgeschwindigkeit kann falls erforderlich erhöht oder verringert werden (in der Regel um ein Viertel der anfänglichen oder darauffolgenden Infusionsgeschwindigkeit), ebenso ist es möglich, zur Erhöhung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich i.v. anzuwenden.

Bei Einleitung einer Midazolaminfusion 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 Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

#### ***Anwendung bei speziellen Patientengruppen***

##### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kann Midazolam eine stärkere und länger anhaltende Sedierung einschließlich klinisch relevanter Atem- und kardiovaskulärer Depression hervorrufen. Midazolam sollte bei solchen Patienten mit Bedacht dosiert und bis zum gewünschten Sedierungsgrad auftitriert werden.

##### *Leberinsuffizienz*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Midazolam darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels angewendet werden.

Analosedierung 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 Herzkreislauf-Funktion verfügen, und von Personen, die besonders in der Erkennung und Behandlung von erwarteten unerwünschten Ereignissen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation geschult wurden. Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden gemeldet, u.a. Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens solcher lebensbedrohlichen Ereignisse ist höher, wenn die Injektion zu rasch erfolgt oder eine hohe Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Kinder unter 6 Monaten 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.

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

Besondere Vorsicht ist bei 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, mit Leberfunktionsstörungen (Benzodiazepine können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Enzephalopathie auslösen oder verstärken) oder mit Herzinsuffizienz
  - Kinder und Jugendliche, vor allem jene 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 zentraldämpfenden 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).

### *Entzugserscheinungen*

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

### *Amnesie*

Therapeutische Dosen können - mit steigendem Risiko bei höherer Dosis - 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. 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 Muskeltremor), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wahn, Ärger, Aggressivität, Angst, 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-Ampullen müssen bei Patienten mit Schlafapnoe mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

### *Früh- und Neugeborene*

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

Bei Neugeborenen ist eine rasche Injektionsgeschwindigkeit zu vermeiden.

Die Organfunktionen von Neugeborenen sind reduziert bzw. nicht ausgereift, außerdem sind diese Kinder anfällig für die ausgeprägten und nachhaltigen Atemwegeeffekte von Midazolam.



Bei pädiatrischen Patienten 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 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation. Die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung muss daher in kleinen Schritten erfolgen, und es ist eine sorgfältige Überwachung von Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung erforderlich (siehe auch Abschnitt "Frühgeborene" weiter oben).

#### *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 jemandem begleitet wird. Es wird angeraten, den Patienten nach der Entlassung nach Hause zu begleiten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, 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 bzw. zu erniedrigen, und in Folge auch die Wirkungen von Midazolam. Daher sind entsprechende Dosisanpassungen erforderlich.

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 ausgeprägt 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.

Soweit bekannt verändert Midazolam die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel nicht.

### ***Arzneimittel, die CYP3A hemmen***

#### *Antimykotika vom Azol-Typ*

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um das Fünffache, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache 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 erhöhte die Verfügbarkeit von intravenösem Midazolam um das Drei- bis Vierfache, während seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das Dreifache anstieg.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös appliziertem Midazolam um das Zwei- bis Dreifache 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-Injektionslösung ist nicht für die orale Verabreichung geeignet.**

#### *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 eingenommenen Midazolam-Tabletten, nämlich eine Erhöhung um 30 %, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkungen von Roxithromycin auf intravenös appliziertes Midazolam gering sind.

### *Intravenöse 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 Applikation 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 appliziert, 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 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 gegebenem Midazolam angewendet werden.

### *Calciumkanalblocker*

- 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 Plasmakonzentrationen 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.
- Intravenöses 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.
- 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.
- 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 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 %.

- Die sehr starke CYP3A4-Induktion, die nach Anwendung von Mitotan oder Enzalutamid beobachtet wurde, führte zu einem beträchtlichen und lang andauernden Abfall der Midazolam-Spiegel bei Krebspatienten. Die AUC von oral 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-Isozyme und hemmt CYP3A4 leicht: Wiederholte Dosisgaben führten zu einem mittleren Rückgang der Exposition von Midazolam p.o. um 32 % (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 unbekannt ist.

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

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

Beispiele sind unter anderem Opiatderivate (wenn sie als Analgetika, Antitussiva oder in der Substitutionstherapie eingesetzt werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (bei Anwendung als Anxiolytika oder Hypnotika), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat; sedierende Antidepressiva, ältere H<sub>1</sub>-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

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

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

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

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. Es wird angenommen, dass mit der Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftstrimester ein erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist.

Die Anwendung von hochdosiertem Midazolam im letzten Trimester, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt hat zu Nebenwirkungen bei Mutter und Fötus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der embryonalen Herzfrequenz, Hypotonie, 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 Entzugserscheinungen nach der Geburt ausgesetzt sein.

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

Bei geburtsnahen Eingriffen sollte das Risiko für das Neugeborene durch eine Midazolamgabe berücksichtigt werden.

Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Nach einer Midazolamgabe 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 Lenken von Fahrzeugen oder zum 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.

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

Die Häufigkeitskategorien sind die Folgenden:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$

Gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$

Selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$

Sehr selten  $< 1/10.000$

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

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Verwirrheitszustände, Desorientierung, Gefühls- und Stimmungsstörungen, Veränderungen der Libido  Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Ärger*, Aggressionen*, Erregung*  Körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen  Arzneimittelmissbrauch
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich

	tonisch/klonischer Bewegungen und Muskeltremor)*, Hyperaktivität* Sedierung (verlängert und postoperativ), herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, anterograde Amnesie**, deren Dauer direkt dosisabhängig ist Bei Frühgeborenen und Neugeborenen wurden Krämpfe berichtet Entzugskrämpfe
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Herzstillstand, Bradykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Hypotonie, Vasodilatation, Thrombophlebitis, Thrombose
<i>Erkrankungen der Atemwege</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Müdigkeit, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Stürze, Knochenbrüche***
<i>Soziale Umstände</i>	
Häufigkeit 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 Präparats von Entzugserscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von Arzneimittelmisbrauch gemeldet.

\*\*\* Das Risiko für Stürze und Knochenbrüche ist bei gleichzeitiger Anwendung anderer Sedativa (einschließlich alkoholischer Getränke) sowie bei älteren Patienten erhöht.

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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 und unterstützende Maßnahmen je nach klinischem Zustand des Patienten einzuleiten. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Wurde Midazolam p.o. 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 schläfrigen Patienten zwingend notwendig. Bei Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden, dies sollte jedoch keine Routinemaßnahme sein.

Bei schwerer ZNS-Depression ist die Anwendung von Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, in Betracht zu ziehen.

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

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

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

Chemisch gesehen ist Midazolam ein Abkömmling 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 Wirkungsdauer. Aufgrund seiner geringen Toxizität hat Midazolam ein breites therapeutisches Spektrum.

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-Konzentrations-Zeitkurve eine oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,7 - 1,2 l/kg. 96 - 98 % des Midazolams sind an Plasmaproteine gebunden. Das hauptsächliche Bindungsprotein ist Albumin. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor cerebrospinalis 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.

### *Metabolismus*

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 von Cytochrom P450-CYP3A4- und -CYP3A5-Isoenzymen hydroxyliert. Der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist 1'-Hydroxymidazolam (auch Alpha-Hydroxy-Midazolam 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 appliziertem Midazolam bei.

### *Ausscheidung*

Bei jungen gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 1,5 - 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 bei 300 - 500 ml/Min. Die Midazolam-Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden: 60 - 80 % der Dosis wird im Urin als Glucuronid-konjugiertes 1'-Hydroxymidazolam ausgeschieden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden.



Die Eliminationskinetik von Midazolam ist für die i.v. Infusion die gleiche wie nach Bolusinjektion. Die wiederholte Gabe von Midazolam induziert keine wirkstoffmetabolisierenden Enzyme.

#### *Pharmakokinetik bei Risikopatienten*

##### *Ältere Menschen*

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten > 60 Jahre bis auf das Vierfache 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 ist bei Kindern im Alter von 3 - 10 Jahren (1 - 1,5 Stunden) kürzer verglichen mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten Stoffwechselclearance bei Kindern.

##### *Neugeborene*

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

##### *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 Körpergesamtwgewicht korrigierten 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.

##### *Schwerkranke*

Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das Sechsfache länger.

##### *Patienten mit Herzinsuffizienz*

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit dekompenzierter 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  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Die Lösung der Dormicum Ampullen darf nicht mit 6% Dextran70 in Dextrose verdünnt werden.

Die Lösung der Dormicum Ampullen darf nicht mit alkalischen Injektionslösungen gemischt werden. Durch Hydrogencarbonat-haltige Lösungen wird Midazolam ausgefällt.

Dormicum Injektionslösung darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Lösungen gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Die verdünnte Lösung ist über 24 Stunden bei Raumtemperatur oder 3 Tage bei 5 °C chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren (betreffend Verdünnung siehe auch unter Abschnitt 6.6).

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Zu den Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Farblose Glasampullen, Glasart I.

Glasampullen zu 1 ml: Packungen mit 1, 5, 6, 10 oder 25 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Kompatibilität mit den folgenden Infusionslösungen:

- 0,9%ige Kochsalzlösung
- 5%ige Dextroselösung
- 10%ige Dextroselösung
- 5%ige Lävuloselösung
- Ringerlösung
- Hartmannlösung

Diese Lösungen bleiben über 24 Stunden bei Raumtemperatur bzw. über 3 Tage bei 5 °C physikalisch und chemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Wenn die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Um Inkompatibilitäten mit anderen Lösungen zu vermeiden, darf DORMICUM nicht mit anderen als den oben genannten Infusionslösungen gemischt werden (siehe unter Abschnitt 6.2).

DORMICUM Ampullen sind zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Injektionslösung soll vor der Anwendung visuell geprüft werden. Es sollen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel angewendet werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

1-18520 Dormicum 5 mg/1 ml – Injektionslösung

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
7. Oktober 1988 Dormicum 5 mg/1 ml – Injektionslösung  
Datum der letzten Verlängerung: 24. Juni 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2019

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung