

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midazolam Accord 5 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml der Injektions- oder Infusionslösung enthält als Wirkstoff 5 mg Midazolam (Midazolamhydrochlorid)

<b>Darreichungsvolumen</b>	<b>1 ml</b>	<b>3 ml</b>	<b>10 ml</b>
<b>Menge Midazolam</b>	<b>5 mg</b>	<b>15 mg</b>	<b>50 mg</b>

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml Injektions- oder Infusionslösung enthält 1,96 mg Natrium (als Natriumchlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung

Klare, farblose bis blass-gelbliche Lösung mit einem pH-Wert zwischen 2,9 und 3,7 und 170 bis 230 mOsm/kg Osmolalität.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Midazolam ist ein schlafinduzierender Wirkstoff mit kurzer Wirkungsdauer und folgenden Indikationen:

*Bei Erwachsenen:*

- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie.
- ANÄSTHESIE
  - Prämedikation vor Einleitung von Narkosen
  - Einleitung von Narkosen
  - Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

Bei Kindern:

- ANALGOSEDIERUNG vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie.
- ANÄSTHESIE
  - Prämedikation vor Einleitung von Narkosen
- SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### STANDARDDOSIERUNG

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosititrationsphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Die Dosis bei Patienten über 60 Jahren, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung und bei Kindern sollte vorsichtig und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für den einzelnen Patienten festgelegt werden. In der Tabelle 1 sind Standarddosierungen aufgeführt und weitere Einzelheiten sind dem Text im Anschluss an die Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 1: Standarddosierungen von Midazolam**

Indikation	Erwachsene < 60 J.	Erwachsene ≥ 60 J. / Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung	Kinder
Analgo- sedierung	<b>i.v.</b> Anfangsdosis: 2 - 2,5 mg Titrationsdosis: 1 mg Gesamtdosis: 3,5 - 7,5 mg	<b>i.v.</b> Anfangsdosis: 0,5 - 1 mg Titrationsdosis: 0,5 - 1 mg Gesamtdosis: < 3,5 mg	<b>i.v. bei Patienten 6 Monate - 5 Jahre</b> Anfangsdosis: 0,05 - 0,1 mg/kg Gesamtdosis: < 6 mg <b>i.v. bei Patienten 6-12 Jahre</b> Anfangsdosis: 0,025-0,05 mg/kg Gesamtdosis: < 10 mg <b>rektal &gt; 6 Monate</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>i.m. 1-15 Jahre</b> 0,05-0,15 mg/kg
Prämedikation zur Narkose	<b>i.v.</b> 1-2 mg wiederholt <b>i.m.</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Anfangsdosis: 0,5 mg Bei Bedarf langsame Dosierungserhöhung <b>i.m.</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>rektal &gt; 6 Monate</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>i.m. 1-15 Jahre</b> 0,08-0,2 mg/kg
Narkoseeinleitung	<b>i.v.</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg ohne Prämedikation)	<b>i.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg ohne Prämedikation)	
Sedierende Komponente	<b>i.v.</b>	<b>i.v.</b>	

einer Kombinationsanarkose	Intermittierende Dosierung mit 0,03-0,1 mg/kg oder Dauerinfusion mit 0,03-0,1 mg/kg/h	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 &lt;32 Wochen</b> 0,03 mg/kg/h <b>i.v. bei Neugeborenen mit Gestationsalter &gt;32 Wochen und Kindern bis 6 Monate</b> 0,06 mg/kg/h <b>i.v. bei Patienten &gt; 6 Monate</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. Falls 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 intravenöse Injektion von Midazolam sollte langsam mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 mg/30 Sekunden vorgenommen werden.

Bei Erwachsenen unter 60 Jahren wird die Anfangsdosis von 2 bis 2,5 mg 5 bis 10 Minuten vor dem Eingriff injiziert. Je nach Bedarf können weitere Dosen von 1 mg angewendet werden. Die Gesamtdosen betragen im Mittel zwischen 3,5 bis 7,5 mg. Eine höhere Dosis als 5 mg ist gewöhnlich nicht erforderlich.

Bei Erwachsenen über 60 Jahren sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung muss die Anfangsdosis auf 0,5 bis 1,0 mg injiziert 5 bis 10 Minuten vor dem Eingriff reduziert werden. Je nach Bedarf können weitere Dosen von 0,5 bis 1 mg angewendet werden. Da bei diesen Patienten der maximale Effekt ggf. langsamer erreicht wird, sind Titrationsdosen von Midazolam langsam und vorsichtig anzuwenden. Eine höhere Dosis als 3,5 mg ist gewöhnlich nicht erforderlich.

### Kinder

*Intravenöse Anwendung:* Midazolam sollte langsam bis zum Erreichen 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 Dosissschritten bis zur Erreichung des gewünschten Sedierungsgrads fortzufahren. Säuglinge und Kinder unter 5

Jahren benötigen möglicherweise wesentlich höhere Dosen (mg/kg) als ältere Kinder und Erwachsene.

- Kinder unter 6 Monate: Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegobstruktion und Hypoventilation. Daher ist die Anwendung einer Analgosedierung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfehlenswert.
- Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren: 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 sein, die Gesamtdosis darf jedoch insgesamt 6 mg nicht überschreiten. Höhere Dosierungen können die Sedierung verlängern und das Risiko einer Hypoventilation bedingen.
- Kinder von 6 bis 12 Jahren: Anfangsdosis 0,025 bis 0,05 mg/kg. Eine Gesamtdosis von bis zu 0,4 mg/kg bis maximal 10 mg kann erforderlich werden. Höhere Dosierungen können die Sedierung verlängern und das Risiko einer Hypoventilation bedingen.
- Kinder von 12 bis 16 Jahren: Dosierung wie bei Erwachsenen.

*Rektale Anwendung:* Die Gesamtdosis Midazolam liegt i.d.R. 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 Gesamtdosis wird auf einmal appliziert. Rektale Mehrfachgaben sind zu vermeiden.

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

*Tiefe Intramuskuläre Anwendung:* Die verwendeten Dosen liegen zwischen 0,05 und 0,15 mg/kg. Eine höhere Dosis als 10,0 mg ist gewöhnlich nicht erforderlich. Diese Anwendungsart ist nur in Ausnahmefällen zu wählen. Der rektalen Anwendung ist der Vorzug zu geben, da die intramuskuläre Injektion schmerzhaft 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, Benommenheit und Angstlösung) sowie einer präoperativen Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens.

Die gleichzeitige Verabreichung von Midazolam mit anderen Anticholinergika ist möglich. In diesem Fall ist Midazolam intravenös oder intramuskulär (in eine große Muskelmasse, 20 - 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 intravenös nach Bedarf wiederholt oder 0,07 - 0,1 mg/kg tief intramuskulär empfohlen. Bei Erwachsenen über 60 Jahre sowie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung ist die Dosis zu reduzieren und individuell anzupassen. Empfohlen wird eine intravenöse Anfangsdosis von 0,5 mg, die langsam entsprechend den Bedürfnissen erhöht werden sollte. Empfohlen wird eine tiefe intramuskuläre Dosis von 0,025 bis 0,05 mg/kg. Bei einer Begleitmedikation mit Betäubungsmitteln ist die Dosierung von Midazolam zu reduzieren. In der Regel beträgt die Dosierung 2 bis 3 mg.

### *Kinder*

#### *Neugeborene und Kinder bis 6 Monate:*

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

#### *Kinder über 6 Monate*

*Rektale Anwendung:* Die Gesamtdosis Midazolam, die im Normalfall 0,3 bis 0,5 mg/kg beträgt, ist 15 - 30 Minuten vor der Einleitung der Narkose zu verabreichen. 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.

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

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.

### *Narkoseeinleitung*

#### Erwachsene

Wird Midazolam zur Narkoseeinleitung vor anderen Narkosemitteln angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten 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 inhalativen Anästhetika eingeleitet werden, so ist die Anfangsdosis der einzelnen Mittel deutlich zu reduzieren. Die übliche Anfangsdosis kann sich für diese Mittel auf bis zu 25 % verringern.

Der gewünschte Narkosegrad wird durch eine schrittweise Dosiserhöhung erreicht. Die intravenöse Einleitungs-dosis Midazolam sollte allmählich und schrittweise verabreicht werden, wobei jeder Dosierschritt von maximal 5 mg über 20 bis 30 Sekunden, mit einem Zeitintervall von 2 Minuten zwischen den einzelnen Dosisschritten, injiziert wird.

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

Bei Patienten unter 60 Jahren ohne Prämedikation kann die Dosis höher sein (0,3 - 0,35 mg/kg intravenös). Falls zum Abschließen der Narkoseeinleitung notwendig, können die einzelnen Dosisschritte von etwa 25 % der Anfangsdosis des Patienten verwendet werden. 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 verlängern.

Bei Erwachsenen über 60 Jahre sowie Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung mit Prämedikation ist die Dosis deutlich auf z.B. 0,05 - 0,15 mg/kg zu reduzieren, wobei jeder Dosierschritt über 20 bis 30 Sekunden intravenös verabreicht wird und für den Wirkungseintritt 2 Minuten vorzusehen sind.

Bei Erwachsenen über 60 Jahre ohne Prämedikation ist i.d.R. 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 Midazolamdosierung üblicherweise niedriger. Eine Anfangsdosis von 0,15 - 0,25 mg/kg reicht hier i.d.R. aus.

## SEDIERENDE KOMPONENTE EINER KOMBINATIONSNARKOSE

### Erwachsene

Ist Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsnarkose, so erfolgt die Applikation entweder durch weitere intermittierende kleine intravenöse Dosen (Dosisbereich 0,03 - 0,1 mg/kg) oder als intravenöse Midazolam-Dauerinfusion (Dosisbereich 0,03 - 0,1 mg/kg/h) i.d.R. 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 Bolusdosis: 0,03 - 0,3 mg/kg sind langsam und schrittweise zu verabreichen. Jeder Dosisschritt von 1 - 2,5 mg wird über einen Zeitraum von 20 - 30 Sekunden injiziert, zwischen den einzelnen Dosisschritten sollten 2 Minuten liegen. Bei Patienten mit Hypovolämie, Vasokonstriktion oder Hypothermie ist die Bolusdosis zu reduzieren oder ganz auszulassen.

Wird Midazolam mit 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 - 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 6 Monate*

Die Anfangsdosis von Midazolam als i.v. Dauerinfusion sollte bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter  $\leq 32$  Wochen 0,03 mg/kg/h (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) bzw. bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter  $>32$  Wochen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten 0,06 mg/kg/h (1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) betragen.

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, wiederholt und sorgfältig engmaschig zu beurteilen, 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. Bolusdosis 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 verabreicht werden. Auf die Bolusdosis folgt eine i.v. Dauerinfusion von 0,06 - 0,12 mg/kg/h (1 - 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Die Infusionsgeschwindigkeit kann bei Bedarf erhöht oder reduziert werden (i.d.R. um ein Viertel der anfänglichen oder darauffolgenden Infusionsgeschwindigkeit). Ebenso ist es möglich, zur Erhöhung oder Aufrechterhaltung des gewünschten Effekts Midazolam zusätzlich intravenös 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 darf die Konzentration der Midazolamlösung 1 mg/ml nicht überschreiten. Höhere Konzentrationen sind auf 1 mg/ml zu verdünnen.

#### ***Anwendung in speziellen Patientengruppen***

##### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance unter 30 ml/min) kann Midazolam mit einer stärker ausgeprägten und längeren Sedierung einschließlich einer klinisch relevanten Atem- und kardiovaskulären Depression einhergehen. Bei dieser Patientengruppe muss Midazolam sorgfältig dosiert und bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung titriert werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance  $< 10$  ml/min) entspricht die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer intravenösen Einzeldosis der von gesunden Probanden. Nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei Patienten mit

Niereninsuffizienz deutlich erhöht. Dies ist wahrscheinlich auf die Anreicherung von 1'-Hydroxymidazolam-Glucuronid zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz verringert die Clearance von Midazolam i.v. mit einem nachfolgenden Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Aus diesem Grund kann sich die klinische Wirkung bei Patienten mit Leberinsuffizienz verstärken und verlängern. Die erforderliche Dosis Midazolam kann ggf. reduziert werden und die Vitalparameter sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Analgosedierung 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, sofern die entsprechenden Geräte zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktionen vorhanden sind, sowie von speziell geschultem Personal für das Erkennen und Behandeln erwarteter gesundheitsschädlicher Ereignisse wie etwa Herz-Lungen-Reanimation.

Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden berichtet. Hierzu zählten u.a. Atemdepression, Apnoe, Atem- bzw. 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).

Benzodiazepine werden nicht zur Primärbehandlung von psychotischen Erkrankungen empfohlen.

Besondere Vorsicht ist bei der Analgosedierung bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion erforderlich.

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 sein kann und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

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

- Erwachsene über 60 Jahre
- Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder chronischer Erkrankung

- Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen (bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz können Benzodiazepine eine Enzephalopathie begünstigen oder verstärken)
- Patienten mit kardialen Funktionsstörungen
- pädiatrische Patienten und dabei 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 bzw. 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 ebenfalls erhöht bei Patienten, bei denen ein Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch bekannt ist (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, Durchfall, Muskelschmerzen, extreme Angst, Spannung, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen und Krämpfe. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Depersonalisierung, Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegen Licht, Geräusche und körperliche Berührung. Da die Gefahr von Entzugserscheinungen nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung größer ist, wird ein allmähliches Ausschleichen des Arzneimittels empfohlen.

#### *Amnesie*

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

#### *Paradoxe Reaktionen*

Paradoxe Reaktionen wie z.B. Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wahnvorstellungen, Wut, Aggressivität, Angst, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere negative

Verhaltenseffekte, paroxysmale Erregung und Tätlichkeiten wurden unter Midazolam berichtet. Diese Reaktionen können unter hohen Dosen bzw. bei rascher Injektion auftreten. Die höchste Inzidenz dieser Reaktionen wurde bei Kindern und älteren Menschen beobachtet. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte eine Absetzung des Arzneimittels erwogen werden.

#### *Veränderte Ausscheidung von Midazolam*

Die Ausscheidung von Midazolam kann bei Patienten verändert sein, die CYP3A4-hemmende oder -induzierende Arzneimittel erhalten. Entsprechend ist die Midazolam-Dosis anzupassen (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*

Bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom sind die Midazolam-Ampullen mit äußerster Vorsicht anzuwenden und die Patienten regelmäßig zu überwachen.

#### *Früh- und Neugeborene*

Aufgrund eines erhöhten Apnoerisikos ist äußerste Vorsicht geboten, wenn nicht intubierte Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene sediert werden sollen. Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung müssen sorgfältig überwacht werden.

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 Monate*

*Bei dieser Patientengruppe darf Midazolam ausschließlich bei der Sedierung auf der Intensivstation verwendet werden.*

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 (siehe oben Abschnitt „Früh- und Neugeborene“).

#### *Gleichzeitige Einnahme/Anwendung von Alkohol / ZNS-dämpfenden Mitteln*

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Alkohol und/oder ZNS-dämpfenden Mitteln ist zu vermeiden. Der gleichzeitige Gebrauch kann die klinische Wirkung von Midazolam verstärken. Dies kann zu schwerer Sedierung bis hin zum Koma oder Tod oder klinisch relevanter Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese*

Midazolam darf wie andere Benzodiazepine nicht bei Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch verabreicht werden.

#### *Entlassungskriterien*

Nach Verabreichung von Midazolam sollten die Patienten deshalb nur auf Empfehlung des behandelnden Arztes und in Begleitung aus dem Krankenhaus oder der ärztlichen Praxis

entlassen werden. Es wird empfohlen, dass der Patient nach seiner Entlassung von jemandem nach Hause begleitet wird.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

##### *Pharmakokinetische Wechselwirkungen*

Midazolam wird über CYP3A4 und CYP3A5 abgebaut.

CYP3A-Hemmer und -Induktoren können die Plasmakonzentration bzw. die Wirksamkeit von Midazolam erhöhen bzw. reduzieren. Entsprechend ist die Dosierung anzupassen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern bzw. -Induktoren sind bei einer oralen Verabreichung von Midazolam stärker ausgeprägt als bei einer intravenösen. Das liegt vor allem daran, dass CYP3A4 ebenfalls im oberen Verdauungsstrakt vorhanden ist. Aus diesem Grund wird bei der oralen Verabreichung sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit verändert, während bei der parenteralen Verabreichung lediglich die systemische Clearance zum Tragen kommt.

Nach einer intravenösen Einzeldosis Midazolam sind die Auswirkungen auf die maximale klinische Wirkung aufgrund der CYP3A4-Hemmung gering, während sich die Wirkungsdauer verlängern kann. Bei einer Dosierung von Midazolam über einen längeren Zeitraum können sich dagegen die Intensität und die Dauer der Wirkung durch CYP3A4-Hemmung erhöhen.

Es liegen keine Studien zur CYP3A4-Modulation auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Midazolam bei rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Man geht davon aus, dass diese Interaktionen bei rektaler Anwendung weniger ausgeprägt sind als bei oraler Verabreichung, da der Verdauungsstrakt umgangen wird, während bei intramuskulärer Anwendung die Auswirkungen der CYP3A4-Modulation kaum von denen der intravenösen Verabreichung von Midazolam abweichen dürften.

Bei gleichzeitiger Verabreichung eines CYP3A4-Hemmers können die klinischen Wirkungen von Midazolam stärker ausfallen und länger anhalten, und es kann eine niedrigere Dosierung erforderlich sein. Zu bedenken ist, dass die Verabreichung von hohen Dosierungen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten die starke CYP3A4-Hemmer erhalten, wie etwa auf der Intensivstation, zu langdauernden hypnotischen Effekten, einer verlängerten Aufwachzeit und Atemdepression führen kann und daher Dosisanpassungen erforderlich sind. Daher wird empfohlen, die klinischen Wirkungen und Vitalparameter während der Anwendung von Midazolam zusammen mit einem CYP3A4-Hemmer sorgfältig zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung eines CYP3A4-Induktors kann die Wirkung von Midazolam schwächer ausfallen und kürzer anhalten, und es kann eine höhere Dosierung erforderlich sein.

Es muss damit gerechnet werden, dass der Einleitungsprozess mehrere Tage dauern kann, bis die maximale Wirkung erreicht wird bzw. mehrere Tage bis sie nachlässt. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor ist bei einer kurzfristigen Behandlung mit weniger ausgeprägten pharmakodynamischen Arzneistoffinteraktionen mit Midazolam zu rechnen. Bei starken Induktoren kann selbst bei einer kurzfristigen Behandlung eine relevante Induktion nicht ausgeschlossen werden.

Es ist nicht bekannt, dass Midazolam die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneimittel verändert.

#### Arzneimitteln, die CYP3A hemmen

##### *Antimykotika aus der Gruppe der Azole:*

- Ketoconazol und Voriconazol erhöhten die Plasmakonzentration bei intravenöser Gabe von Midazolam um das 5-Fache bzw. das 3- bis 4-Fache, während sich die Eliminationshalbwertzeit etwa verdreifacht. Wird parenterales Midazolam zusammen mit diesen starken CYP3A-Hemmern Ketoconazol verabreicht, so muss dies auf einer Intensivstation oder in einer Umgebung mit vergleichbarer Ausstattung erfolgen, um eine gründliche Überwachung sowie eine angemessene medizinische Behandlung bei einer Atemdepression bzw. einer verlängerten Sedierung gewährleisten zu können. Es sollte eine gestaffelte Dosierung oder Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere, wenn mehr als eine intravenöse Dosis Midazolam verabreicht wird. Dieselben Empfehlungen kommen bei anderen Antimykotika aus der Gruppe der Azole (siehe weiter) in Frage, da eine erhöhte sedative Wirkung von intravenösem Midazolam, wenn auch in geringerem Umfang, bekannt ist.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beiden die Plasmakonzentration von intravenös angewendetem Midazolam um das 2- bis 3-Fache, und dies ging mit einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-Fache bei Itraconazol und um das 1,5-Fache bei Fluconazol einher.
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um das 2-Fache.

Es ist zu bedenken, dass bei oraler Verabreichung von Midazolam die Exposition drastisch höher ist als bei den oben genannten, insbesondere bei Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol.

Die Midazolam-Ampullen sind nicht zur oralen Anwendung bestimmt.

##### *Makrolid-Antibiotika*

- Erythromycin erhöhte die Plasmakonzentration bei intravenöser Gabe von Midazolam um ca. das 1,6- bis 2-Fache bei gleichzeitiger Erhöhung der Eliminationshalbwertzeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-Fache.
- Clarithromycin erhöhte die Plasmakonzentration von Midazolam um das bis zu 2,5-Fache bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Eliminationshalbwertzeit um das 1,5- bis 2-Fache.

##### Zusätzliche Informationen für die orale Verabreichung von Midazolam

- Telithromycin erhöhte die Plasmakonzentration bei oraler Gabe von Midazolam um das 6-Fache.
- Roxithromycin: Es liegen keine Informationen über die gleichzeitige Verabreichung von Roxithromycin mit i.v. Midazolam vor. Die geringe Auswirkung auf die Eliminationshalbwertzeit bei der oralen Gabe von Midazolam-Tabletten mit einem Anstieg von 30 % ist ein Hinweis darauf, dass die

Auswirkungen von Roxithromycin auf intravenösem verabreichtes Midazolam gering sein könnten.

#### *Intravenöse Anästhetika*

Die Disposition von intravenösem Midazolam wurde auch durch intravenöses Propofol verändert, dessen AUC und Halbwertszeit um das 1,6-Fache erhöht wurde.

#### *Proteasehemmer*

- Saquinavir und andere HIV- Proteasehemmer: Die gleichzeitige Verabreichung von Protease-Hemmern kann zu einer deutlich erhöhten Konzentration von Midazolam führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von mit Ritonavir geboostertem Lopinavir stieg die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das 5,4-Fache bei in etwa derselben Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit. Wird parenterales Midazolam zusammen mit HIV-Protease-Hemmern verabreicht, sind die oben genannten Hinweise für die Antimykotika aus der Gruppe der Azole, Ketoconazol zu beachten.
- Hepatitis-C-Virus (HCV)-Proteasehemmer: Boceprevir und Telaprevir reduzieren die Clearance von Midazolam. Dieser Effekt führte nach i.v. Verabreichung zu einer 3,4-fachen Erhöhung der AUC von Midazolam und verlängerte die Eliminationshalbwertszeit um das 4-Fache.

#### *Zusätzliche Informationen für die orale Verabreichung von Midazolam*

- Auf der Grundlage von Daten von anderen CYP3A4-Inhibitoren ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam deutlich höher ist, wenn Midazolam oral verabreicht wird. Daher sollten Proteasehemmer nicht zusammen mit oral verabreichtem Midazolam verabreicht werden.

#### *Calciumkanalblocker*

- Diltiazem: Eine Einzeldosis Diltiazem erhöhte bei Patienten, die einen Koronararterien-Bypass erhielten, die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um ca. 25 % und die Eliminationshalbwertszeit verlängerte sich um 43 %. Dies war weniger als die 4-fache Zunahme nach oraler Verabreichung von Midazolam.

#### *Zusätzliche Informationen für die orale Verabreichung von Midazolam*

- Verapamil erhöhte die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Midazolam um das 3-Fache. Die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam erhöhte sich um 41 %.

#### *Histamin-2-Rezeptorantagonisten*

- Cimetidin erhöhte die Steady-State-Plasmakonzentration von Midazolam um 26 %.

#### *Verschiedene Arzneimittel/ Phytopharmaka*

- Atorvastatin erhöhte die Plasmakonzentration von i.v. Midazolam um das 1,4-Fache im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Intravenöses Fentanyl ist ein schwacher Inhibitor der Midazolam-Ausscheidung: Die AUC und Halbwertszeit von i.v. Midazolam waren in Gegenwart von Fentanyl um das 1,5-Fache erhöht.

#### Zusätzliche Informationen für die orale Verabreichung von Midazolam

- Nefazodon erhöhte die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Midazolam um das 4,6-Fache bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Eliminationshalbwertzeit um das 1,6-Fache.
- Tyrosinkinasehemmer haben sich *in vitro* (Imatinib, Lapatinib) oder *in vivo* (Idelalisib) als potente CYP3A4-Hemmer erwiesen. Nach gleichzeitiger Verabreichung von Idelalisib war die Verfügbarkeit von oral verabreichtem Midazolam durchschnittlich um das 5,4-Fache erhöht.
- NK1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant, Netupitant, Casoprepitant) erhöhten die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam dosisabhängig um das bis zu 2,5- bis 3,5-Fache und erhöhten die Eliminationshalbwertzeit um etwa das 1,5- bis 2-Fache.
- Bei verschiedenen Arzneimitteln oder pflanzlichen Mittel wurde eine schwache Wechselwirkung in Bezug auf die Elimination von Midazolam mit gleichzeitigen Veränderungen in der Verfügbarkeit (< 2-fache Veränderung der AUC) (Everolimus, Cyclosporin, Simeprevir, Propiverin) beobachtet. Diese schwachen Wechselwirkungen sind nach intravenöser Anwendung vermutlich weiter abgeschwächt.
- Fluvoxamin erhöhte die Plasmakonzentration bei oraler Verabreichung von Midazolam geringfügig (28 %), bei Verdoppelung der Halbwertzeit.
- Chlorzoxazon verringerte das Verhältnis des CYP3A-generierten Metaboliten 1-Hydroxy-midazolam (auch als  $\alpha$ -Hydroxymidazolam bezeichnet) zu Midazolam durch seine CYP3A-hemmende Wirkung.

#### Arzneimitteln, die CYP3A induzieren

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam nach 7 Tagen mit oraler Gabe von 600 mg Rifampicin um ca. 60 %. Die Eliminationshalbwertzeit sank um 50-60 %.
- Ticagrelor ist ein schwacher CYP3A-Induktor und hat nur einen geringen Effekt auf die Exposition von intravenös verabreichtem Midazolam (-12 %) und 4-Hydroxymidazolam (-23 %).

#### Zusätzliche Informationen für die orale Verabreichung von Midazolam

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentration bei oral verabreichtem Midazolam bei gesunden Patienten um 96 % und die psychomotorischen Wirkungen gingen fast vollständig verloren.
- Carbamazepin/Phenytoin: Wiederholte Dosen von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer verringerten Plasmakonzentration von oral verabreichtem Midazolam um bis zu 90 % und zu einer Verkürzung der Eliminationshalbwertzeit um 60 %.
- Die nach Gabe von Mitotan oder Enzalutamid beobachtete sehr starke CYP3A4-Induktion führte bei Krebspatienten zu einer starken und langanhaltenden Senkung der Midazolam-Konzentrationen. Die AUC von oral verabreichtem Midazolam war auf 5% bzw. 14% des normalen Werts reduziert.
- Clobazam und Efavirenz sind schwache Induktoren des Midazolam-Metabolismus

und reduzieren die AUC der Ausgangsverbindung um etwa 30 %. Hieraus resultiert eine 4- bis 5-fache Erhöhung des Verhältnisses des aktiven Metaboliten ( $\alpha$ -Hydroxymidazolam) zur Ausgangsverbindung, die klinische Signifikanz dieser Erhöhung ist jedoch nicht bekannt.

- Vemurafenib moduliert CYP-Isoenzyme und ist ein leichter CYP3A4-Induktor: Wiederholte Dosen führten zu einer mittleren Abnahme der Verfügbarkeit von oralem Midazolam um 32 % (bis zu 80 % bei einzelnen Patienten).

#### *Phytopharmaka und Nahrungsmittel*

- Johanniskraut verringerte die Plasmakonzentration von Midazolam um ca. 20-40 % und die Eliminationshalbwertzeit sank um 15-17 %. Abhängig vom spezifischen Johanniskrautextrakt kann die CYP3A4-induzierende Wirkung variieren.
- Wurzelextrakt von *Echinacea purpurea* reduziert die Plasmakonzentrationen von i.v. Midazolam um 20 % (AUC) und seine Halbwertzeit um etwa 42 %.

#### Zusätzliche Informationen für die orale Verabreichung von Midazolam

- Quercetin (auch in *Ginkgo biloba* enthalten) und *Panax ginseng* haben schwache enzyminduzierende Wirkungen und reduzierten die Exposition von oral verabreichtem Midazolam um etwa 20-30 %.

#### ***Pharmakodynamische Wechselwirkungen***

Die gleichzeitige Verabreichung von Midazolam mit anderen sedierenden und hypnotischen Wirkstoffen und ZNS-dämpfenden Mitteln einschließlich Alkohol bewirkt wahrscheinlich eine erhöhte Sedierung und kardiorespiratorische Depression.

Dazu gehören beispielsweise Opiatderivate (Einsatz als Analgetika, Antitussiva oder substitutive Behandlungen), Antipsychotika, andere Benzodiazepine mit Verwendung als Anxiolytika oder Hypnotika, Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat; sedierende Antidepressiva, ältere H<sub>1</sub>-Antihistamine und zentral wirkende blutdrucksenkende Mittel.

Die sedierende Wirkung von Midazolam wird durch Alkohol merklich erhöht. Alkoholkonsum ist bei der Verabreichung von Midazolam streng untersagt (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam reduziert die minimale alveoläre 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 wird vermutet, dass bei der Einnahme von Benzodiazepinen im ersten Schwangerschaftstrimester ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen besteht.

Die Anwendung von hochdosiertem Midazolam im letzten Trimenon, 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, Hypotonus, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) geführt.

Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, können darüber hinaus eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und daher dem Risiko von Entzugserscheinungen 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 Midazolamgabe berücksichtigt werden.

#### Stillzeit

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**

Midazolam hat erhebliche Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Vor der Gabe von Midazolam muss der Patient ausdrücklich darauf hingewiesen werden, bis zu seiner vollständigen Genesung kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen. Der Arzt entscheidet darüber, wann diese Aktivitäten wiederaufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient nach seiner Entlassung von jemandem nach Hause begleitet wird.

Bei Schlafmangel oder Alkoholkonsum kann die Wahrscheinlichkeit einer beeinträchtigten Aufmerksamkeit erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.8 Nebenwirkungen**

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Injektion von Midazolam berichtet wurden (Häufigkeit 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)

### **Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
--------------------------------------	--

Häufigkeit nicht bekannt	Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufigkeit nicht bekannt	Verwirrheitszustände, Desorientierung, emotionelle Störungen und Stimmungsschwankungen, veränderte Libido; Körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen; Missbrauch Paradoxe Reaktionen* einschließlich; Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Nervosität, Feindseligkeit, Wut, Aggressionen, Angst, Albträume, abnormale Träume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere negative Verhaltenseffekte, paroxysmale Erregung
<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, Kounis-Syndrom****
<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 Unterhautgewebes</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).

\*\*\* Es gibt Berichte über Stürze und Frakturen bei Personen, die Benzodiazepin anwenden. Das Risiko für Stürze und Knochenbrüche ist erhöht bei Personen, die gleichzeitig Sedativa (einschließlich alkoholischer Getränke) einnehmen und bei älteren Personen.

\*\*\*\* insbesondere nach parenteraler Anwendung

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

Abhängigkeit: Die Anwendung von Midazolam, auch in therapeutischer Dosierung, kann zu einer körperlichen Abhängigkeit führen. Nach längerer intravenöser Gabe, kann insbesondere ein abruptes Absetzen des Arzneimittels von Entzugserscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von Missbrauch berichtet.

In seltenen Fällen kam es zu schweren kardiorespiratorischen Nebenwirkungen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse ist bei Erwachsenen über einem Alter von 60 Jahren und bei Patienten mit vorbestehender Atemwegsinsuffizienz oder beeinträchtigter Herzfunktion höher, 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 Überdosis Midazolam ist selten lebensbedrohlich, wenn nur dieses Arzneimittel angewendet wird. Sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zu Koma führen. Tritt ein Koma ein, dauert dies i.d.R. wenige Stunden, kann jedoch insbesondere bei älteren Patienten langwieriger und zyklischer sein. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen ist bei Patienten mit Atemwegserkrankungen ausgeprägter.

Benzodiazepine steigern die Wirkungen anderer ZNS-dämpfender Mittel einschließlich Alkohol.

### *Gegenmaßnahmen*

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen entsprechend dem Gesundheitszustand des Patienten durchzuführen. Besonderes Augenmerk kommt der symptomatischen Behandlung bei respiratorischen, kardiovaskulären und Störungen des ZNS zu.

Bei oraler Einnahme sollte die weitere Resorption verhindert werden durch geeignete Maßnahmen wie z.B. die Behandlung mit Aktivkohle innerhalb von 1-2 Stunden. Bei der Verwendung von Aktivkohle ist der Schutz der Atemwege bei schläfrigen Patienten zwingend erforderlich. Bei gemischter Aufnahme kommt auch eine Magenspülung in Betracht. Dabei handelt es sich aber nicht um eine Routinemaßnahme.

Bei schwerer ZNS-Dämpfung ist die Anwendung von Flumazenil (ein Benzodiazepin-Antagonist) in Betracht zu ziehen.

Die Verabreichung darf nur unter strenger Überwachung erfolgen. Das Mittel hat eine kurze Halbwertszeit (ca. 1 Stunde) und daher müssen Patienten, denen Flumazenil verabreicht wurde, nach Abklingen der Wirkung überwacht werden. Die Anwendung von Flumazenil muss mit größter Vorsicht erfolgen bei der gleichzeitigen Verwendung von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken (z.B. tricyclische Antidepressiva). Weitere Informationen zur korrekten Verwendung dieses Arzneimittels sind der Fachinformation für Flumazenil zu entnehmen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Die zentrale Wirkung von Benzodiazepinen wird durch Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an den inhibitorischen Synapsen vermittelt. Bei Vorhandensein von Benzodiazepinen wird die Affinität der GABA-Rezeptoren für den Neurotransmitter durch positive allosterische Modulation verstärkt, was zu einer verstärkten Wirkung des freigesetzten GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chloridionenfluss führt.

Chemisch gesehen ist Midazolam ein Abkömmling der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Obwohl es sich bei der freien Base um eine lipophile Substanz mit geringer Löslichkeit in Wasser handelt, ermöglicht der basische Stickstoff in Position 2 des Imidazobenzodiazepinrings die Bildung von wasserlöslichen Salzen zwischen dem Wirkstoff in Midazolam und Säuren; wodurch eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung entsteht. Bei physiologischem pH-Wert schließt sich der Diazepinring und die freie Base wird gebildet; es entsteht eine lipophile Substanz mit schnellem Wirkungseintritt. Die schnelle metabolische Umwandlung und Umverteilung sind die Hauptgründe für die kurze Wirkungsdauer.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Midazolam besitzt eine hypnotische und sedative Wirkung, die rasch einsetzt und von kurzer Dauer ist. Es hat auch anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkungen. Midazolam beeinträchtigt die psychomotorische Funktion nach einmaliger und/oder wiederholter Gabe, verursacht jedoch nur minimale hämodynamische Veränderungen. 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 auftraten).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

#### Resorption nach intramuskulärer Injektion

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

#### Resorption nach rektaler Applikation

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

#### Verteilung

Nach intravenöser Injektion von Midazolam zeigt die Plasmakonzentrations-Zeitkurve ein oder zwei deutliche Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 0,7 bis 1,2 l/kg. 96-98% des Midazolams sind an Plasmaproteine gebunden. Das Hauptbindungsprotein 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 wurden geringe Mengen Midazolam gefunden. Midazolam ist kein Substrat für die bisher getesteten Wirkstofftransporter (zellulärer Effluxtransporter: P-Glycoprotein; zelluläre Aufnahmetransporter: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 und rOatp1b2, das nur bei Ratten anzutreffen ist).

#### Biotransformation

Midazolam wird fast vollständig durch Biotransformation ausgeschieden. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30 - 60 % geschätzt. Midazolam wird vom Cytochrom P450 CYP3A4 hydroxyliert, der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist 1'-Hydroxymidazolam (auch  $\alpha$ -Hydroxymidazolam genannt). Die Plasmakonzentrationen von 1'-

Hydroxymidazolam beragen 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 liegt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam zwischen 1,5 und 2,5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten liegt unter 1 Stunde; daher nimmt die Konzentration der Ausgangsverbindung und des Hauptmetaboliten nach der Verabreichung von Midazolam parallel ab. Die Plasma-Clearance von Midazolam liegt im Bereich von 300 - 500 ml/Minute. Die Metaboliten von Midazolam werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden (60 - 80 % der injizierten Dosis) und als Glucuronid-konjugiertes 1'-Hydroxymidazolam wiedergefunden. Weniger als 1% der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von  $\alpha$ -Hydroxymidazolam ist kürzer als 1 Stunde. Wenn Midazolam als intravenöse Infusion verabreicht wird, ist die Eliminationskinetik die gleiche wie nach Bolusinjektion. Wiederholte Gaben von Midazolam induzieren keine Enzyme, die den Wirkstoff metabolisieren.

#### *Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen*

##### Ältere Menschen

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten über 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 bis 18 %). Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser und rektaler Applikation ist bei Kindern im Alter von 3 - 10 Jahren (1 bis 1,5 Stunden) kürzer als im Vergleich mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten Stoffwechselclearance bei Kindern.

##### Neugeborene

Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen beträgt durchschnittlich 6 – 12 Stunden, vermutlich wegen der Leberunreife, außerdem ist die Clearance verringert. Bei Neugeborenen mit asphyxiebedingter Leber- und Niereninsuffizienz besteht aufgrund der signifikant verringerten und variablen Clearance das Risiko, dass unerwartet hohe Serumkonzentrationen von Midazolam auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### Übergewichtige Patienten

Bei übergewichtigen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit im Vergleich zu nicht-übergewichtigen Personen größer (5,9 gegenüber 2,3 Stunden). Grund dafür ist eine etwa 50%ige Zunahme des um das Körpergesamtwicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance bei Über- und Normalgewichtigen unterscheidet sich nicht wesentlich.

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Zirrhosepatienten kann die Clearance kürzer und die Ausscheidung länger sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam ändert sich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht. Der pharmakologisch leicht aktive Hauptmetabolit von Midazolam,

1'-Hydroxymidazolam-Glucuronid, der über die Nieren ausgeschieden wird, akkumuliert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Diese Akkumulation kann eine verlängerte Sedierung zur Folge haben. Midazolam sollte daher mit Vorsicht angewendet und die Dosis sollte bis zum Erreichen des gewünschten Effekts titriert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Schwerkranke

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

#### Patienten mit Herzinsuffizienz

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Konzentrierte Salzsäure (zur pH-Regelung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Regelung)  
Wasser für Infusionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Midazolam Injektions- oder Infusionslösung darf nicht mit Dextran 6 % w/v (mit 0,9 % Natriumchlorid) in Glucose gelöst werden.

Midazolam Injektions- oder Infusionslösung darf für die Injektion nicht mit alkalischen Lösungen gemischt werden. In hydrogencarbonathaltigen Lösungen fällt Midazolam aus.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

#### Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Verdünnung wurde für 24 Stunden bei Zimmertemperatur (15 bis 25°C) oder 3 Tage bei 2 bis 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sind die Verdünnungen sofort zu verwenden.

Sollte die Anwendung nicht sofort erfolgen, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Üblicherweise beträgt die Lagerungsdauer

nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8° C, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen wurde.

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

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für die Lagerung des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

Für 1 ml:

Midazolam Accord 5 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung ist in klaren 1 ml Typ - I, OPC (One Point Cut) Ampullen/weißen Brechampullen mit weißem Punkt/weißem Ring oder gelbem Ring abgefüllt. Ein Karton enthält 10 Ampullen.

Für 3 ml:

Midazolam Accord 5 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung ist in klaren 3 ml Typ - I, OPC (One Point Cut) Ampullen/weißen Brechampullen mit weißem Punkt/weißem Ring oder blauem Ring abgefüllt. Ein Karton enthält 10 Ampullen.

Für 10 ml:

Midazolam Accord 5 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung ist in klaren 10 ml Typ - I, OPC (One Point Cut) Ampullen/weißen Brechampullen mit weißem Punkt/weißem Ring oder rotem Ring abgefüllt. Ein Karton enthält 1 Ampulle und 10 Ampullen.

Die Ampullen sind in Blisterpackungen/Trays erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

##### **Kompatibel mit folgenden Infusionslösungen**

- 0,9%ige Natriumchloridlösung (9 mg/ml)
- 5%ige Glucoselösung (50 mg/ml)
- 10%ige Glucoselösung (100 mg/ml)
- 5%ige Fructoselösung (50 mg/ml)
- Ringer-Lösung
- Hartmann-Lösung

Midazolam-Ampullen sind für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

Die Injektions- oder Infusionslösung ist vor der Verabreichung sichtzuprüfen. Nur Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.

Bei kontinuierlicher intravenöser Infusion kann die Midazolam-Injektionslösung auf 0,015 bis 0,15 mg/ml mit einer der oben genannten Lösungen verdünnt werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-29828

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.11.2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.03.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2024

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

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