

**DE: FACHINFORMATION**  
**AT: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Midazolam-hameln 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Midazolam-hameln 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Midazolam-hameln 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Midazolam-hameln 1 mg/ml enthält:

Midazolamhydrochlorid 1,11 mg (entspricht 1 mg Midazolam).

Jede Ampulle/Durchstechflasche mit 2 ml, 5 ml, 10 ml und 50 ml enthält jeweils 2 mg, 5 mg, 10 mg und 50 mg Midazolam.

1 ml Midazolam-hameln 2 mg/ml enthält:

Midazolamhydrochlorid 2,22 mg (entspricht 2 mg Midazolam).

Jede Ampulle/Durchstechflasche mit 5 ml, 25 ml und 50 ml enthält jeweils 10 mg, 50 mg und 100 mg Midazolam.

1 ml Midazolam-hameln 5 mg/ml enthält:

Midazolamhydrochlorid 5,56 mg (entspricht 5 mg Midazolam).

Jede Ampulle mit 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml und 18 ml enthält jeweils 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg und 90 mg Midazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektions-/Infusionslösung

Das Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

pH 2,9 - 3,7

Osmolalität 275-305 mOsmol/kg

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Midazolam-hameln 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 (Allgemeinanästhesie):
  - 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**

Dosierung

**Standarddosierung**

Midazolam ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, das einschleichende Dosierung und langsame Anwendung erfordert. Eine Dosistitrationsphase ist sehr zu empfehlen, um den gewünschten Sedierungsgrad entsprechend den klinischen Bedürfnissen, dem Allgemeinzustand, Alter und der Begleitmedikation des Patienten zu erzielen. Die Dosis bei Patienten über 60 Jahre, 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 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</b>
Analgosedierung	<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 Mon. -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 Mon.</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 Falls erforderlich, einschleichende Dosierung <b>i.m.</b> 0,025 - 0,05 mg/kg	<b>rektal &gt;6 Mon.</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 ohne Prämedikation)	<b>i.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 ohne Prämedikation)	
Sedierende Komponente einer Kombinationsnarkose	<b>i.v.</b> Intermittierende Dosierung mit 0,03 –	<b>i.v.</b> Dosierung niedriger als bei Erwachsenen	

	0,1 mg/kg oder Dauerinfusion mit 0,03 – 0,1 mg/kg/h	<60 Jahre empfohlen	
Sedierung auf der Intensivstation	i.v. Bolusdosis: 0,03 – 0,3 mg/kg in Schritten von 1 – 2,5 mg Erhaltungsdosis: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		<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 Kinder bis 6 Mon.</b> 0,06 mg/kg/h <b>i.v. bei Patienten &gt;6 Mon.</b> Bolusdosis: 0,05 – 0,2 mg/ kg Erhaltungsdosis: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

### Art der Anwendung

#### ***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 körperlicher Verfassung 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 – 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 – 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 – 1 mg-Dosen angewendet werden. Da bei diesen Patienten die maximale Wirksamkeit unter Umständen nicht so schnell erreicht wird, sollten weitere Midazolam-Gaben nur sehr langsam und sorgfältig erfolgen. 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 – 3 Minuten verabreicht werden. Eine Wartezeit von weiteren 2 – 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 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 von 6 bis 12 Jahren: Anfangsdosis 0,025 – 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.
- Kinder von 12 bis 16 Jahren: Dosierung wie Erwachsene

**Rektale Anwendung:** Die Gesamtdosis Midazolam liegt in der Regel zwischen 0,3 und 0,5 mg/kg. Die rektale Anwendung der Ampullen-/Durchstechflaschen-Lösung 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 intramuskulär oder intravenös (in eine große Muskelmasse, 20 – 60 Minuten vor Einleitung der Narkose) bzw. bei Kindern vorzugsweise rektal (s.u.) 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. nach Bedarf wiederholt oder intramuskulär eine Dosis von 0,07 – 0,1 mg/kg 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 je nach Bedarf langsam zu steigern. Empfohlen wird eine i.m. Dosis von 0,025 bis 0,05 mg/kg. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Narkosemitteln muss die Midazolam-Dosis reduziert werden. In der Regel beträgt die Dosis 2 – 3 mg.

#### ***Pädiatrische Patienten***

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

Die Anwendung bei Kindern unter 6 Monate wird aufgrund der begrenzt verfügbaren Daten nicht empfohlen.

### *Kinder über 6 Monate*

Rektale Anwendung: Die gesamte Midazolamdosis, die im Normalfall 0,3 – 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 – 0,2 mg/kg i.m. 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 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 Anästhetika angewendet, so ist das Ansprechen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Die Dosis ist bis zur gewünschten Wirkung je nach Alter und klinischem Zustand des Patienten zu steigern. Soll die 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 Sedierungsgrad 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 – 0,2 mg/kg aus. Bei Patienten <60 Jahre ohne Prämedikation kann die Dosis höher sein (0,3 bis 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 intravenöser Verabreichung über 20 – 30 Sekunden, wobei bis zum Wirkungseintritt 2 Minuten vergehen können. 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 Kombinationsanästhesie**

#### **Erwachsene**

Soll Midazolam die sedative Komponente einer Kombinationsanästhesie 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 bis 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 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 zu 6 Monate**

Die Anfangsdosis von Midazolam als i.v. Dauerinfusion sollte bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter <32 Wochen 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/Min) bzw. bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter >32 Wochen und Kindern bis zu einem Alter von 6 Monaten 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/Min) betragen.

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

Bei Einleitung einer Midazolaminfusion bei kreislaufgeschwächten Patienten sollte die übliche Bolusdosis in kleinen Schritten angehoben und der Patient auf hämodynamische Instabilitäten wie z.B. Hypotonie überwacht werden. 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 Risikogruppen***

Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kann Midazolam mit einer stärkeren und längeren Sedierung, einschließlich möglicherweise klinisch relevanter Atem- und Herz-Kreislauf-Depression, assoziiert sein. Daher sollte Midazolam in dieser Patientenpopulation sorgfältig dosiert und auf die gewünschte Wirkung titriert werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10ml/min) ist die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam nach einer intravenösen Einzeldosis vergleichbar mit der von gesunden Freiwilligen. Nach längerer Infusion bei Patienten auf der Intensivstation war die mittlere Dauer der sedierenden Wirkung bei der Patientengruppe mit Niereninsuffizienz jedoch beträchtlich höher, vermutlich aufgrund der Akkumulation von 1'-Hydroxymidazolamglucuronid. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Leberinsuffizienz

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

#### Kinder

Siehe oben und Abschnitt 4.4.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Analgesedierung bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz oder akuter Atemdepression.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Midazolam darf nur von erfahrenen Ärzten verabreicht werden, die über eine vollständige Einrichtung zur Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herzkreislauf-Funktion verfügen, sowie von Personen, die im Erkennen und in der Behandlung von erwarteten unerwünschten Ereignissen einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation besonders geschult wurden. Schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen wurden berichtet, u. a. Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens dieser lebensbedrohlichen Ereignisse ist erhöht, wenn die Injektion zu rasch erfolgt, oder eine hohe Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung als Analgesedierung bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion.

Benzodiazepine werden nicht zur Primärbehandlung von psychotischen Störungen empfohlen.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegobstruktion 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
  - Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Benzodiazepine können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Enzephalopathie verursachen oder verschlimmern)
  - Patienten mit Herzinsuffizienz
  - Kinder, vor allem Kinder mit Herz-Kreislaufschwäche

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

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

### **Gewöhnung**

Es liegen Berichte über einen gewissen Wirksamkeitsverlust vor, wenn Midazolam zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen 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 und ist außerdem höher bei Patienten mit einer Anamnese von Alkohol- bzw. Drogenabusus (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. Bei schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Depersonalisierung, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Körperkontakt. Da die Gefahr von Entzugserscheinungen nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung größer ist, wird ein allmähliches Reduzieren der Arzneimitteldosis empfohlen.

### **Amnesie**

Unter 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, und für die das Risiko unter höheren Dosen zunimmt. 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. Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wahnvorstellungen, Wut, Aggressivität, Angstzustände, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte Verhaltensweisen, paroxysmale Erregung und Tötlichkeiten 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 diese Reaktionen auftreten, sollte ein Abbruch der Behandlung mit dem Medikament in Betracht gezogen werden.

## **Veränderte Ausscheidung von Midazolam**

Die Ausscheidung von Midazolam kann bei Patienten verändert sein, die CYP3A4-hemmende oder -induzierende Arzneimittel erhalten. Es kann daher eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis 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 sollte bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom mit äußerster Vorsicht angewendet werden, und die Patienten sollten regelmäßig überwacht werden.

## *Früh- und Neugeborene:*

Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Apnoe 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 Atemwegseffekte von Midazolam. Bei Kindern mit Herzkreislaufschwäche wurden unerwünschte hämodynamische Wirkungen beobachtet; bei dieser Patientengruppe ist deshalb eine rasche intravenöse Gabe zu vermeiden.

## *Kinder unter 6 Monaten:*

In dieser Altersgruppe ist Midazolam nur zur Sedierung auf der Intensivstation angezeigt.

Kinder unter 6 Monaten sind besonders anfällig für Atemwegsobstruktion und Hypoventilation, daher muss die Dosiserhöhung bis zur klinischen Wirkung in kleinen Schritten erfolgen. Außerdem ist eine sorgfältige Überwachung der Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung unerlässlich (siehe auch Abschnitt „Früh- und Neugeborene“ weiter oben).

## *Gleichzeitige Einnahme von Alkohol / ZNS-dämpfenden Substanzen:*

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit Alkohol bzw. ZNS-dämpfenden Substanzen sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Midazolam verstärken und möglicherweise zu schwerer Sedierung, die Koma oder Tod auslösen kann, oder klinisch relevanter Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

## *Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese:*

Bei Patienten mit einer Anamnese von Alkohol- oder Drogenabusus ist die Anwendung von Midazolam, wie auch von anderen Benzodiazepinen, zu vermeiden.

## *Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:*

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam-hameln und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Midazolam-hameln zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine

gleichzeitige Verschreibung von Midazolam-hameln zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Entlassungskriterien:*

Nach Verabreichung von Midazolam sollten Patienten das Krankenhaus oder die Arztpraxis erst verlassen, wenn es der behandelnde Arzt für angebracht hält und auch nur, wenn sie von einem Betreuer begleitet werden. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung nach Hause begleitet wird.

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

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

### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Midazolam wird durch CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert.

CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren haben die Fähigkeit, die Plasmakonzentrationen zu erhöhen bzw. zu erniedrigen, weshalb die Wirkungen von Midazolam entsprechende Dosisanpassungen erfordern.

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam im Vergleich zur i.v. Anwendung stärker ausgeprägt, vor allem da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorhanden ist. Beim oralen Applikationsweg werden sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert, während beim parenteralen Applikationsweg nur eine Änderung in der systemischen Clearance erfolgt.

Nach einer intravenösen Einzelgabe von Midazolam wird die Auswirkung auf die maximale klinische Wirkung aufgrund der CYP3A4-Hemmung gering sein, während es zu einer längeren Wirkungsdauer kommen kann. Nach länger dauernder Verabreichung von Midazolam sind jedoch bei Vorliegen einer CYP3A-Hemmung sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Wirkung erhöht.

Es liegen keine Studien zur CYP3A4-Modulierung der Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler und intramuskulärer Anwendung vor. Es ist davon auszugehen, dass die 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.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem CYP3A4-Hemmer kann die klinische Wirkung von Midazolam stärker und auch länger anhaltend sein, und es kann eine geringere Dosis erforderlich sein. Es wird daher empfohlen, die klinischen Wirkungen und Vitalzeichen während der Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überwachen, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie nach gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Hemmers ausgeprägter sein und länger anhalten können. Es ist auch zu beachten, dass die Verabreichung höherer Dosierungen oder Dauerinfusionen von Midazolam bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Hemmern behandelt werden – z.B. auf der Intensivstation – zu lang andauernden hypnotischen Effekten, verzögerter Genesung und Atemdepression führen kann, weshalb Dosisanpassungen erforderlich sind. Wenn Midazolam gleichzeitig mit einem CYP3A-Induktor verabreicht wird, kann seine Wirkung schwächer und kürzer sein, und eine höhere Dosis kann benötigt werden.

Hinsichtlich der Induktion ist zu beachten, dass der Prozess der Induktion mehrere Tage benötigt, um seine maximale Wirkung zu erreichen, und auch wieder einige Tage, um abzuklingen. Man geht davon aus, dass eine kurzfristige Behandlung mit einem Induktor zu weniger offensichtlichen Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führt. Bei starken Induktoren kann jedoch selbst nach kurzzeitiger Behandlung eine deutliche Induktion nicht ausgeschlossen werden.

Eine Veränderung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Midazolam ist nicht bekannt.

#### *Arzneimittel, die CYP3A hemmen*

##### Azol-Antimykotika

- Ketoconazol bewirkte eine fünffache Erhöhung der Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam, während die terminale Halbwertszeit um etwa das Dreifache zunahm. Parenteral sollte Midazolam nur auf einer Intensivstation oder ähnlicher Einrichtung zusammen mit dem starken CYP3A-Hemmer Ketoconazol verabreicht werden, damit die engmaschige klinische Überwachung im Falle einer Atemdepression bzw. verlängerten Sedierung sichergestellt ist. Besonders wenn mehr als eine intravenöse Dosis Midazolam verabreicht wird, ist eine stufenweise Dosierung und Dosisanpassung in Betracht zu ziehen. Die gleiche Empfehlung gilt auch für andere Azol-Antimykotika (siehe unten), da eine erhöhte sedierende Wirkung von Midazolam i.v., wenngleich weniger ausgeprägt, gemeldet wurden.
- Voriconazol bewirkte eine dreifache Erhöhung der Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam, während seine Eliminations-Halbwertszeit um etwa das Dreifache zunahm.
- Sowohl Fluconazol als auch Itraconazol erhöhten die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um das Zwei- bis Dreifache, bei gleichzeitigem Anstieg der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-fache für Itraconazol und 1,5-fache für Fluconazol.
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um etwa das Zweifache.

Es sollte bedacht werden, dass bei oraler Gabe von Midazolam dessen Aufnahme wesentlich höher ist als oben angegeben, vor allem bei Verabreichung zusammen mit Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol.

**Midazolam-Ampullen/Durchstechflaschen sind nicht für die orale Verabreichung geeignet.**

##### Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin führte zu einer etwa 1,6- bis 2-fachen Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenös verabreichtem Midazolam bei gleichzeitiger Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-fache.
- Clarithromycin erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um das bis zu 2,5-fache, verbunden mit einer 1,5- bis 2-fachen Erhöhung der Halbwertszeit.

##### Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

- Telithromycin erhöhte die Plasmaspiegel von oralem Midazolam um das 6-fache.
- Roxithromycin: Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Roxithromycin mit Midazolam i.v. vor. Die geringe Wirkung auf die terminale Halbwertszeit von oral verabreichten Midazolam-Tabletten, nämlich eine Erhöhung um 30%, lässt jedoch vermuten, dass die Wirkung von Roxithromycin auf intravenös verabreichtes Midazolam gering ist.

##### [Intravenöse Anästhetika](#)

- Intravenöses Propofol erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von intravenösem Midazolam um das 1,6-fache.

#### Protease-Hemmer

- Saquinavir und andere Protease-Hemmer des humanen Immundefizienzvirus (HIV): Die gleichzeitige Verabreichung mit Protease-Hemmern kann zu einem deutlichen Anstieg der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ritonavir verstärktem Lopinavir nahm die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um das 5,4-fache zu, mit einem ähnlichen Anstieg der terminalen Halbwertszeit. Wenn Midazolam parenteral als Begleitmedikation zu HIV-Protease-Hemmern verabreicht wird, sollte die Behandlung entsprechend der Beschreibung für Azol-Antimykotika (siehe Ketoconazol) im vorherigen Abschnitt erfolgen.
- Protease-Hemmer des Hepatitis-C-Virus (HCV): Boceprevir und Telaprevir verringern die Midazolam-Clearance. Dieser Effekt führte zu einem 3,4-fachen Anstieg der AUC von Midazolam nach i. v.-Verabreichung und verlängerte seine Eliminationshalbwertszeit von Midazolam um das 4-fache.

#### Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

Basierend auf den Daten für andere CYP3A4-Hemmer geht man davon aus, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam nach oraler Gabe erheblich höher sind. Protease-Hemmer dürfen daher nicht gleichzeitig mit oral gegebenem Midazolam angewendet werden.

#### Kalziumkanalblocker

• Diltiazem: Eine Einzelgabe Diltiazem an Patienten, die sich einer Koronararterienbypass-Operation unterziehen, erhöht die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam um etwa 25% und verlängert die terminale Halbwertszeit um 43%. Dieser Wert war kleiner als die 4-fache Zunahme, die nach oraler Einnahme von Midazolam beobachtet wurde.

#### Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

• Verapamil erhöhte die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Midazolam um das 3-fache. Die terminale Halbwertszeit von Midazolam erhöhte sich um 41%.

#### Sonstige Arzneimittel/Phytopharmaka

- Atorvastatin führte zu einem 1,4-fachen Anstieg der Plasmakonzentration von Midazolam i.v. im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Intravenöses Fentanyl ist ein schwacher Inhibitor der Midazolam-Elimination: AUC und Halbwertszeit von IV-Midazolam zeigten unter Fentanyl eine Erhöhung um das 1,5-fache.

#### Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

- Nefazodon erhöhte die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um das 4,6-fache, verbunden mit einer 1,6-fachen Erhöhung der Halbwertszeit.
- Aprepitant erhöhte ab 80 mg/Tag dosisabhängig die Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um das 3,3-fache, verbunden mit einer 2-fachen Erhöhung der Halbwertszeit.

#### Arzneimittel, die CYP3A induzieren

- Rifampicin senkte die Plasmakonzentration von intravenös verabreichtem Midazolam nach 7-tägiger Behandlung mit Rifampicin 600mg/Tag um etwa 60%. Die terminale Halbwertszeit nahm um etwa 50–60% ab.

- Ticagrelor ist ein schwacher CYP3A-Induktor und hat nur geringe Auswirkungen auf die Exposition gegenüber intravenös verabreichtem Midazolam (-12%) und 4-Hydroxymidazolam (-23%).

#### Zusätzliche Information für oral verabreichtes Midazolam

- Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Midazolam bei gesunden Probanden um 96 %, seine psychomotorischen Effekte waren fast völlig verschwunden.
- Carbamazepin / Phenytoin: Wiederholte Gaben von Carbamazepin oder Phenytoin führten zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von oral verabreichtem Midazolam um bis zu 90% und einer Verkürzung der Halbwertszeit von 60%.
- Die sehr starke CYP3A4-Induktion nach Mitotan oder Enzalutamid führte zu einer ausgeprägten und langanhaltenden Senkung des Midazolamspiegels bei Krebspatienten. Die AUC von oral verabreichtem Midazolam wurde auf 5% und 14% der Normalwerte verringert.
- Clobazam und Efavirenz sind schwache Induktoren des Midazolam-Stoffwechsels und verringern die AUC der Ausgangsverbindung um etwa 30%. Daraus ergibt sich eine 4–5-fache Erhöhung des Verhältnisses des aktiven Metaboliten (1'-Hydroxymidazolam) zur Ausgangsverbindung, deren klinische Bedeutung jedoch unbekannt ist.
- Vermurafenib moduliert CYP-Isoenzyme und führt zu einer geringfügigen Induktion von CYP3A4: Die Verabreichung von Mehrfachdosen führte zu einem mittleren Rückgang der oralen Midazolam-Exposition um 32% (bis zu 80% bei einzelnen Personen).

#### *Phytopharmaka und Lebensmittel*

- Johanniskraut senkte die Plasmakonzentration von Midazolam um etwa 20-40%, verbunden mit einer Verkürzung der terminalen Halbwertszeit von etwa 15-17%. Die Induktion von CYP3A4 variiert je nach Johanniskrautextrakt.

#### Zusätzliche Informationen über orales Midazolam

*Quercetin (auch in Ginkgo biloba enthalten) und Panax-Ginseng besitzen beide eine schwache enzyminduzierende Wirkung und reduzierten die Exposition gegenüber Midazolam nach der oralen Verabreichung um etwa 20-30%.*

#### *Akute Proteinverdrängung*

- Valproinsäure: Eine erhöhte Konzentration von freiem Midazolam durch Verdrängung von Plasmaproteinbindungsstellen durch Valproinsäure kann nicht ausgeschlossen werden, doch die klinische Relevanz einer solchen Interaktion ist unbekannt.

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Verabreichung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, führt voraussichtlich zu verstärkter Sedierung und kardiorespiratorischer Depression.

Beispiele hierfür 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. Es wird dringend empfohlen, den Konsum von Alkohol während der Einnahme von Midazolam zu meiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Opioide:

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Beurteilung der Sicherheit von Midazolam während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Fetotoxizität beobachtet.

Es liegen keine Daten über exponierte Schwangerschaften für die beiden ersten Schwangerschaftstrimester vor. Es wird vermutet, dass die Anwendung von Benzodiazepinen im ersten Trimester der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden ist.

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

Zudem können Säuglinge von Müttern, die während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig Benzodiazepine erhalten haben, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben und daher einem gewissen Risiko Entzugserscheinungen nach der Geburt zu entwickeln, ausgesetzt sein.

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

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

##### Stillzeit

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

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

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

Bei Schlafmangel oder Alkoholkonsum kann die Wahrscheinlichkeit einer Beeinträchtigung der Wachsamkeit erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1000 bis <1/100
Selten	≥1/10 000 bis <1/1 000
Sehr selten	<1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nach Injektion von Midazolam wurde sehr selten über das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet.

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Häufigkeit unbekannt	Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufigkeit unbekannt	Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit, emotionale und Stimmungsschwankungen, Libidoveränderungen Körperliche Medikamentenabhängigkeit und Entzugssyndrom Missbrauch Paradoxe Reaktionen* wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit; Nervosität, Feindseligkeit, Wut, Aggressivität, Angstzustände, Alpträume, anomale Träume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte Verhaltensweisen, paroxysmale Erregung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufigkeit unbekannt	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Bewegungen und Muskelzittern)*, Hyperaktivität*. Sedierung (verlängert und postoperativ), verminderte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, anterograde Amnesie**, deren Dauer in direktem Zusammenhang mit der verabreichten Dosis steht Bei Frühgeborenen und Neugeborenen wurde über das Auftreten von Krämpfen berichtet. Entzugsbedingte Krämpfe
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufigkeit unbekannt	Herzstillstand, Bradykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufigkeit unbekannt	Hypotonie, Vasodilation, Thrombophlebitis, Thrombose

<i>Erkrankungen der Atemwege</i>	
Häufigkeit unbekannt	Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, S c h l u c k a u f
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufigkeit unbekannt	Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit
<i>Erkrankungen der Haut und Hautanhangsorgane</i>	
Häufigkeit unbekannt	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufigkeit unbekannt	Müdigkeit, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	
Häufigkeit unbekannt	Stürze, Brüche***
<i>Soziale Umstände</i>	
Häufigkeit unbekannt	Angriff*

\*Diese paradoxen Arzneimittelreaktionen wurden vor allem bei Kindern und älteren Menschen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

\*\* Die anterograde Amnesie kann am Ende des Eingriffs noch vorliegen, und in wenigen Fällen wurde eine verlängerte Amnesie gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

\*\*\*Es gibt Berichte über Stürze und Brüche bei Anwendern von Benzodiazepin. Das Risiko von Stürzen und Brüchen ist bei gleichzeitiger Einnahme von Beruhigungsmitteln (einschließlich alkoholischer Getränke) und bei älteren Menschen erhöht.

#### Abhängigkeit:

Die Anwendung von Midazolam – auch in therapeutischen Dosen – kann zur Entwicklung von körperlicher Abhängigkeit führen. Nach längerer i.v.-Verabreichung kann das Absetzen, insbesondere das abrupte Absetzen des Produkts, mit Entzugserscheinungen einschließlich Entzugskrämpfen assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde über Missbrauch berichtet. Es sind schwere Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen aufgetreten. Lebensbedrohliche Vorfälle treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Erwachsenen über 60 Jahren sowie bei Menschen mit bereits bestehender Ateminsuffizienz oder eingeschränkter Herzfunktion auf, insbesondere wenn die Injektion zu schnell erfolgt oder eine hohe Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).



### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Deutschland:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich:

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

anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### *Symptome*

Wie andere Benzodiazepine führt auch Midazolam häufig zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Midazolam ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, kann aber zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, kardiorespiratorischer Depression und in seltenen Fällen zum Koma führen. Falls es zu einem Koma kommt, dauert dieses in der Regel einige Stunden, kann sich aber auch länger hinziehen und besonders bei älteren Patienten zyklisch verlaufen. Bei Patienten mit vorher bestehenden Atemwegserkrankungen sind die atemdepressiven Wirkungen von Benzodiazepinen schwerwiegender.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer ZNS-dämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

#### *Gegenmaßnahmen*

Überwachung der Vitalzeichen des Patienten und, je nach klinischem Zustand des Patienten, Einleitung unterstützender Maßnahmen. Bei den Patienten kann insbesondere eine symptomatische Behandlung der kardiorespiratorischen oder zentralnervösen Wirkungen erforderlich sein.

Bei oraler Einnahme sollte eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen, z. B. der Gabe von Aktivkohle innerhalb von 1-2 Stunden, verhindert werden. Bei schläfrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege freizuhalten. Bei einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

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

Flumazenil darf nur unter engmaschiger Überwachung verabreicht 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, welche die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. trizyklische Antidepressiva), nur 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: Benzodiazepinderivate  
ATC-Code: N05CD08.

#### Wirkmechanismus

Die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen werden durch eine Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an inhibitorischen Synapsen vermittelt. Unter Benzodiazepinen wird die Affinität des GABA-Rezeptors für den Neurotransmitter durch positive allosterische Modulation erhöht, was zu einer erhöhten Wirkung von freigesetztem GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chloridionenfluss führt.

Chemisch gesehen ist Midazolam ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Obwohl die freie Base eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit ist, ermöglicht der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Ringsystems dem Wirkstoff Midazolam, wasserlösliche Salze mit Säuren zu bilden, wodurch eine stabile und gut verträgliche Injektionslösung entsteht. Dies ist zusammen mit der schnellen metabolischen Transformation der Grund für das schnelle Eintreten der Wirkung und die kurze Wirkungsdauer. Aufgrund seiner geringen Toxizität verfügt Midazolam über einen breiten therapeutischen Bereich.

#### Pharmakodynamische Wirkung

Midazolam hat eine hypnotisierende und sedierende Wirkung, die einen schnellen Eintritt und eine kurze Dauer aufweist. Es besitzt darüber hinaus eine anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung. Eine Einzeldosis und mehrere Dosen Midazolam beeinträchtigen die psychomotorische Funktion, es 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 geschahen).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

##### Resorption nach intramuskulärer Injektion

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

##### 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. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in geringen Mengen in den Liquor über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den Fetuskreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden. Midazolam ist kein Substrat für Arzneistofftransporter.

## **Biotransformation**

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

## **Elimination**

Bei jungen gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam 1,5 – 2,5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten ist kürzer als 1 Stunde; daher sinkt nach der Midazolam-Verabreichung die Konzentration der Ausgangsverbindung und des Hauptmetaboliten parallel ab. Die Plasma-Clearance liegt bei 300 – 500 ml/Min. Die Metaboliten von Midazolam werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden (60 – 80% der injizierten Dosis) und als Glucuronid-konjugiertes 1'-Hydroxy-Midazolam wiedergefunden. Weniger als 1% der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wieder gefunden. Die Eliminationskinetik von Midazolam ist für die i.v. Infusion die gleiche wie nach Bolusinjektion. Wiederholte Verabreichungen von Midazolam induzieren keine Stoffwechselenzyme, die an der Biotransformation beteiligt sind.

## **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 bis 18%). Die Eliminationshalbwertszeit nach i.v. und rektaler Applikation ist bei Kindern im Alter von 3 – 10 Jahren (1 bis 1,5 Stunden) kürzer verglichen mit Erwachsenen. Der Unterschied entspricht der erhöhten Stoffwechsel-Clearance bei Kindern.

### *Neugeborene*

Die Eliminationshalbwertszeit bei Früh- und Neugeborenen beträgt durchschnittlich 6 – 12 Stunden, vermutlich wegen der Leberunreife, außerdem ist die Clearance verringert. Bei Neugeborenen mit durch Asphyxie bedingter Leber- und Niereninsuffizienz besteht aufgrund einer deutlich verminderten und unterschiedlichen Clearance das Risiko einer unerwartet hohen Serum-Midazolam-Konzentration (siehe Abschnitt 4.4).

### *Übergewicht*

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

### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten verlängert und die Clearance kürzer sein als bei gesunden Probanden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht verändert. Der pharmakologisch leicht aktive Haupt-Midazolam-Metabolit, 1'-Hydroxymidazolam-Glucuronid, der über die Niere ausgeschieden wird,

akkumuliert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Diese Akkumulation führt zu einer verlängerten Sedierung. Midazolam sollte daher sorgfältig verabreicht und auf die gewünschte Wirkung titriert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Schwerkranke*

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

#### *Patienten mit Herzinsuffizienz*

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Wasser für Injektionszwecke  
Natriumchlorid  
Salzsäure

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

Wenn eine Mischung mit anderen Arzneimitteln beabsichtigt wird, muss vor der Verabreichung die Kompatibilität geprüft werden.

Midazolam fällt in Hydrogencarbonat-haltigen Lösungen aus. Theoretisch ist die Midazolam-Injektionslösung in Lösungen mit einem neutralen oder basischen pH-Wert wahrscheinlich instabil. Wird Midazolam mit Albumin, Amoxicillin-Natrium, Ampicillin-Natrium, Bumetanid, Dexamethason-Natriumphosphat, Dimenhydrinat, Floxacillin-Natrium, Furosemid, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Pentobarbital-Natrium, Perphenazin, Prochlorperazinedisilat, Ranitidin, Thiopental-Natrium oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol gemischt, bildet sich sofort ein weißer Niederschlag.

Mit Nafcillin-Natrium bildet sich ein Schleier, dem sofort ein weißer Niederschlag folgt. Mit Cefazidim bildet sich ein Schleier.

Mit Methotrexat-Natrium bildet sich ein gelber Niederschlag. Mit Clonidinhydrochlorid entsteht eine orange Verfärbung. Mit Omeprazol-Natrium entsteht eine braune Verfärbung, auf die ein brauner Niederschlag folgt. Mit Foscarnet-Natriumbildet sich ein Gas. Des Weiteren sollte Midazolam nicht mit Aciclovir, Albumin, Alteplase, Acetazolam-Dinatrium, Diazepam, Enoximon, Flecainidacetat, Fluorouracil, Imipenem, Mezlocillin-Natrium, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Kaliumcanrenoat, Sulbactam-Natrium, Theophyllin, Trometamol und Urokinase gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Haltbarkeit vor dem ersten Öffnen

3 Jahre

### Haltbarkeit nach Anbruch:

Midazolam-hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml oder 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen

### Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität in Gebrauch befindlicher Verdünnungen (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 72 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt sofort verbraucht werden, es sei denn, die Methodik zur Öffnung/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Der Anwender trägt die Verantwortung für Lagerzeiten und Lagerbedingungen in Gebrauch befindlicher Lösungen, sofern diese nicht sofort verbraucht werden.

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

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25° C lagern.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung und Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

### Midazolam-hameln 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 2, 5 oder 10 ml Lösung.

Packungsgrößen:	Packungen mit	5 Amp. à 2 ml
		10 Amp. à 2 ml
		25 Amp. à 2 ml
		50 Amp. à 2 ml
		100 Amp. à 2 ml
	Packungen mit	5 Amp. à 5 ml
		10 Amp. à 5 ml
		25 Amp. à 5 ml
		50 Amp. à 5 ml
		100 Amp. à 5 ml
	Packungen mit	5 Amp. à 10 ml
		10 Amp. à 10 ml
		25 Amp. à 10 ml
		50 Amp. à 10 ml
		100 Amp. à 10 ml

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit einem Brombutyl-Kunststoff-Verschluss und einem Inhalt von 50 ml Lösung.

Packungsgrößen:	Packungen mit	1 Durchstechflasche à 50 ml
		5 Durchstechflaschen à 50 ml
		10 Durchstechflaschen à 50 ml

### Midazolam-hameln 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 5 ml Lösung.

Packungsgrößen:	Packungen mit	5 Amp. à 5 ml
		10 Amp. à 5 ml
		25 Amp. à 5 ml

50 Amp. à 5 ml  
100 Amp. à 5 ml

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 25 ml Lösung.  
Packungsgrößen: Packungen mit  
5 Amp. à 25 ml  
10 Amp. à 25 ml  
10x5 Amp. à 25 ml  
10x10 Amp. à 25 ml

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit Brombutyl-Kunststoff-Verschluss und einem Inhalt von 50 ml Lösung.  
Packungsgrößen: Packungen mit  
1 Durchstechflasche à 50 ml  
5 Durchstechflaschen à 50 ml  
10 Durchstechflaschen à 50 ml

Midazolam-hameln 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:

Ampullen aus farblosem Glas mit einem Inhalt von 1, 2, 3, 5, 10 oder 18 ml Lösung.

Packungsgrößen: Packungen mit  
5 Amp. à 1 ml  
10 Amp. à 1 ml  
25 Amp. à 1 ml  
50 Amp. à 1 ml  
100 Amp. à 1 ml  
Packungen mit  
5 Amp. à 2 ml  
10 Amp. à 2 ml  
25 Amp. à 2 ml  
50 Amp. à 2 ml  
100 Amp. à 2 ml  
Packungen mit  
5 Amp. à 3 ml  
10 Amp. à 3 ml  
25 Amp. à 3 ml  
50 Amp. à 3 ml  
100 Amp. à 3 ml  
Packungen mit  
5 Amp. à 5 ml  
10 Amp. à 5 ml  
25 Amp. à 5 ml  
50 Amp. à 5 ml  
100 Amp. à 5 ml  
Packungen mit  
5 Amp. à 10 ml  
10 Amp. à 10 ml  
25 Amp. à 10 ml  
50 Amp. à 10 ml  
100 Amp. à 10 ml  
Packungen mit  
5 Amp. à 18 ml  
10 Amp. à 18 ml  
25 Amp. à 18 ml  
50 Amp. à 18 ml  
100 Amp. à 18 ml

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

Kompatibel mit folgenden Infusionslösungen

- 0,9% Natriumchloridlösung
- 5% Dextroselösung
- 10% Dextroselösung

- Ringerlösung

Diese Lösungen sind 3 Tage bei Raumtemperatur stabil.

Um Inkompatibilitäten mit anderen Lösungen zu vermeiden, darf Midazolam-hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml oder 5 mg/ml nur mit den oben genannten Infusionslösungen gemischt werden (siehe auch Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten).

Die Injektionslösung soll vor der Anwendung visuell geprüft werden. Nur Injektionslösungen ohne sichtbare Partikel verwenden.

Für die Lagerung von sterilen Produkten, die geöffnet, verdünnt oder rekonstituiert werden siehe Abschnitt 6.3.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln, Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

DE:  
47046.00.00  
47046.01.00  
47046.02.00

AT:  
Midazolam-hameln 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Z.Nr.:  
Midazolam-hameln 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Z.Nr.:  
Midazolam-hameln 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Z.Nr.:

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

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
DE: 28.03.2000  
AT:  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
DE: 10.08.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

08/2022

DE:

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

AT:

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

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