

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Dormicum® V 5 mg/5 ml  
Dormicum® 5 mg/1 ml  
Dormicum® 15 mg/3 ml

Wirkstoff: Midazolamhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig.

**3. Zusammensetzung der Arzneimittel**
**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Hypnotikum/Sedativum.

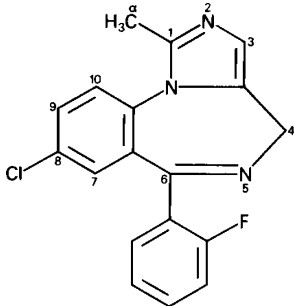
**3.2 Wirksame Bestandteile nach Art und Menge**

**Dormicum V 5 mg/5 ml** enthält als Wirkstoff in 1 Ampulle (5 ml) 5,56 mg Midazolamhydrochlorid (entspr. 5 mg Midazolam).  
1 ml Dormicum V 5 mg/5 ml entspr. 1 mg Midazolam.

**Dormicum 5 mg/1 ml** enthält als Wirkstoff in 1 Ampulle (1 ml) 5,56 mg Midazolamhydrochlorid (entspr. 5 mg Midazolam).

**Dormicum 15 mg/3 ml** enthält als Wirkstoff in 1 Ampulle (3 ml) 16,68 mg Midazolamhydrochlorid (entspr. 15 mg Midazolam).

Midazolam



8-Chlor-6-2-(fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin

**3.3 Sonstige Bestandteile**

Dormicum V 5 mg/5 ml, Dormicum 5 mg/1 ml und Dormicum 15 mg/3 ml enthalten jeweils als weitere Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke; Natriumchlorid; Salzsäure.

**4. Anwendungsgebiete**

- Zur Operationsvorbereitung vor chirurgischen und diagnostischen Eingriffen.
- Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung.
- In Kombination mit Ketamin zur Ataranalgesie.
- Zur Langzeitsedierung von künstlich beatmeten Patienten, z. B. als Bestandteil einer Analgosedierung (in der Intensivtherapie).
- Zur notfallmäßigen Behandlung gehäuft auftretender epileptischer Krampfanfälle (Status epilepticus).

**5. Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Myasthenia gravis.

- Dormicum darf bei akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln sowie Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium nicht verabreicht werden.
- Bei Frühgeborenen und Neugeborenen (bis 4. Lebensmonat) darf Dormicum nicht angewendet werden.
- Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde bisher bei parenteraler Verabreichung von Midazolam nur in begrenztem Umfang untersucht. Therapieerfolg und mögliche Risiken sollten sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.
- Die Anwendung bei älteren Patienten oder Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand muss unter besonderer Vorsicht erfolgen.
- Da die Exazerbation einer akuten Psychose nicht völlig ausgeschlossen werden kann, ist bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen bei Patienten mit Schizophrenie oder endogener Depression in der Vorgesichte besondere Vorsicht geboten.
- Die Anwendung bei akutem Engwinkelglaukom ist kontraindiziert. Eine Anwendung bei Patienten mit Weitwinkelglaukom kann mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen und Beibehaltung deren Therapie erfolgen.
- Ein bestehender Volumenmangel muss durch Infusion zu Beginn der Narkose nach Möglichkeit ausgeglichen werden.
- Bei Patienten mit Störungen der Atmung (respiratorischer Insuffizienz, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen) darf das Präparat nur unter entsprechender Überwachung (Notfallbereitschaft) gegeben werden.
- Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz darf Midazolam nur unter Vorsicht angewendet werden. Im Falle schwerster (dekompensierter) Leberschädigung ist mit einer stärkeren und länger andauernden Wirkung des Präparates zu rechnen (siehe Abschnitt 10. „Dosierung“).

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:**

Midazolam sollte in der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine angewendet haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Die Anwendung von Midazolam im letzten Trimenon oder in hohen Dosen während der Geburt kann zu unregelmäßiger Herzfrequenz des Fetus und zu Hypotonie, Hypothermie und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) sowie zu mäßiger Atemdepression beim Neugeborenen führen.

Falls Midazolam einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Anwendung therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Da keine ausreichenden Erfahrungen mit dem Präparat in der Geburtshilfe vorliegen, ist auf seine Anwendung in dieser Indikation zu verzichten.

Midazolam geht aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bis zu 4 Stunden nach Anwendung von Midazolam sollte nicht gestillt werden. Midazolam sollte in der Stillzeit nicht in hohen Dosen und nicht über einen längeren Zeitraum angewendet werden.

**6. Nebenwirkungen**

Am häufigsten traten nach parenteraler Gabe von Midazolam Fluktuationen in den lebenswichtigen Funktionen auf, insbesondere Abnahme des Atemzugvolumens und/oder Minderung der Atemfrequenz (nach intravenöser Gabe bei 23,3 % der Patienten) und Apnoe (Atemstillstand) nach intravenöser Gabe bei 15,4 % der Patienten sowie Blutdruckschwankungen und Änderungen des Pulsschlages.

Nach intramuskulärer Gabe wurden folgende Reaktionen berichtet: Kopfschmerzen (1,3 %) und lokale Begleiterscheinungen wie Schmerzen (3,7 %), Verhärtung (0,5 %), Rötung (0,5 %), Muskelsteifigkeit (0,3 %) an der Injektionsstelle.

Nach intravenöser Gabe wurden folgende Reaktionen berichtet: Singultus (3,9 %), Nausea (2,8 %), Erbrechen (2,6 %), Hustenreiz (1,3 %), starke Sedation (1,6 %), Kopfschmerzen (1,5 %), Schläfrigkeit (1,2 %) und lokale Begleiterscheinungen wie Empfindlichkeit (5,6 %), Rötung (2,6 %), Verhärtung (1,7 %) an der Injektionsstelle, Schmerzen während der Injektion (5 %), Venenentzündung (0,4 %).

In weniger als 1 % der berichteten Reaktionen traten folgende Nebenwirkungen nach intravenöser Gabe auf:

**Atmungssystem:**

Laryngospasmus, Bronchospasmus, Dyspnoe, Hyperventilation, ziehendes Atmen, flache Atmung, Atemwegsobstruktion, schnelle Atmung.

**Kardiovaskuläres System:**

Bigeminie, vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, vasovagale Episode, Tachykardie, nodaler Rhythmus.

**Gastrointestinaler Trakt:**

Saurer Geschmack, übermäßiger Speichelfluss, Brechreiz.

**ZNS/Neuromuskulär:**

Retrograde Amnesie, Euphorie, Verwirrtheit, Streitsüchtigkeit, Nervosität, Angst, Trunkenheitsgefühl, Unruhe, plötzlich auftretendes Delir oder Agitation, Halluzination, verlängerte Anästhesiewirkung und Träume, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Alpträume, atetoide Bewegungen, Muskelzittern, tonisch-klonische Krämpfe, Ataxie, Schwindelgefühl, Dysphorie, verwaschene Sprache, Dysphonie, Parästhesie.

**Sonstige Sinnesorgane:**

Verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Nystagmus, verengte Pupillen, Lidzittern, Visusstörungen, Konvergenzstörungen, Hörminderung, Gleichgewichtsverlust, Benommenheit.

**Haut:**

Nesselsucht, Anschwellen oder Brennen der Haut, Wärme- oder Kältegefühl, fleckige Hautrötung, Pruritus, insbesondere an der Injektionsstelle.

**Sonstige:**

Gähnen, Lethargie, Frösteln, körperliches Schwächegefühl, Zahnschmerzen, Ohnmachtsgefühl, Hämatome.

Selten wurde über generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen — einschließlich schockartigen Verlaufs — berichtet. In Einzelfällen ist es, insbesondere bei Frühgeborenen, zum Auftreten von zerebralen Krampfanfällen gekommen. Amnesie nach Gabe des Präparates kann auftreten. Dieser Tatsache ist bei der Aufklärung der Patienten Rechnung zu tragen.

Nach länger dauernder Verabreichung (länger als 3 bis 5 Tage) von Midazolam im Rahmen einer Analgosedierung wurden nach abruptem Absetzen Entzugserscheinungen beobachtet. Eine abrupte Beendigung der Therapie sollte daher vermieden werden, es sollte eine allmähliche Dosisreduktion erfolgen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn während der Wehen und unter der Geburt Benzodiazepine verwendet werden, da hohe Einzeldosen beim Fetus zu unregelmäßiger Herzfrequenz und Hypotonie führen können und beim Neugeborenen unter Umständen mangelhaftes Saugen sowie Hypothermie bewirken.

**Warnhinweise**

**Da eine rasche und hoch dosierte Injektion von Dormicum, insbesondere bei älteren oder respiratorisch vorgeschädigten Patienten oder Patienten mit Herzinsuffizienz, zu einer Beeinträchtigung der Atmung bis hin zu lebensbedrohlichem Atemstillstand und dadurch bedingtem Herzstillstand führen kann, ist Notfallbereitschaft erforderlich. Risikopatienten und Patienten, die schmerzstillende Mittel erhielten, sind anschließend zu überwachen.**

**Eine intraarterielle Injektion ist unter allen Umständen zu vermeiden, weil sie Gewebsschäden, unter Umständen sogar Nekrosebildung, verursachen kann.**

Wie bei anderen parenteralen Hypnotika auch, soll bei intravenöser Applikation von Dormicum ein venöser Zugang (mindestens für die Dauer des Eingriffes bei Basis sedation) sichergestellt werden.

Eine verstärkte und verlängerte Wirkung des Präparates wurde bei älteren Patienten, bei Herzinsuffizienz, chronischem Nierenversagen, verminderter Leberdurchblutung, Adipositas und einigen Intensivpatienten beobachtet. Dem ist bei der Dosierung Rechnung zu tragen (siehe Abschnitt 10. „Dosierung“).

Nach Gabe von höheren Dosen als 0,1 mg pro kg Körpergewicht kann unerwünscht starke Sedation auftreten; die Patienten sind deshalb nach Injektion zu überwachen.

**Bei starker Sedation kann es zu einer mechanischen Atemwegsverlegung kommen.**

Hinweis für Verkehrsteilnehmer

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen sowie zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Die Patienten, denen die Injektionslösung von Dormicum verabreicht wurde, sollten deshalb frühestens 3 Stunden nach der Injektion und nach Möglichkeit mit einer Begleitperson entlassen werden. Sie sind ferner darauf aufmerksam zu machen, dass sie während mindestens 12 Stunden kein Fahrzeug lenken und keine Maschine bedienen und keinen Alkohol trinken dürfen.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Der Metabolismus von Midazolam wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P-450-3A4(CYP3A4)-Isozym gesteuert. Annähernd 25 % des gesamten Cytochrom-P-450-Systems in der erwachsenen Leber bestehen aus dem CYP3A4-Subtypus. Inhibitoren und Induktoren dieses Isozyms können daher Wechselwirkungen mit Midazolam verursachen.

*Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Dormicum-Ampullen*

*Inhibitoren des CYP3A4-Isozyms*

*Itraconazol und Fluconazol*

Die gleichzeitige Gabe von Dormicum und Itraconazol oder Fluconazol verlängerte die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam von 2,9 auf 7,0 Stunden (Itraconazol) bzw. von 2,9 auf 4,4 Stunden (Fluconazol). Nach Bolusgaben von Midazolam zur Kurzzeit sedierung wurde die Wirkung von Midazolam durch Itraconazol und Fluconazol nicht klinisch signifikant verstärkt, aber es wurde eine deutlich verlängerte Wirkdauer beobachtet. Gaben von höheren Dosen sind deshalb nicht angezeigt. Die Langzeitinfusion von Midazolam bei Patienten, die systemisch wirkende Antimykotika erhalten, z. B. in der Intensivpflege, kann zu lang andauernden hypnotischen Wirkungen führen, wenn die Dosis nicht entsprechend der Wirkung angepasst wird.

*Erythromycin*

Die gleichzeitige Gabe von Dormicum und Erythromycin verlängerte die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam von 3,5 auf 6,2 Stunden. Von höheren Dosen Midazolam unter Erythromycin ist abzusehen.

*Cimetidin und Ranitidin*

Cimetidin erhöhte die Plasmakonzentration von Midazolam im steady state um 26 %, wohingegen Ranitidin keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentration hatte. Die gemeinsame Gabe von Midazolam und Cimetidin oder Ranitidin hatte keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Midazolam. Diese Daten weisen darauf hin, dass Midazolam intravenös in den üblichen Dosierungen mit Cimetidin und Ranitidin verabreicht werden kann und eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

*Cyclosporin*

Es gibt keine pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Cyclosporin und Midazolam. Deshalb ist keine Dosisanpassung von Midazolam notwendig, wenn dieses zusammen mit Cyclosporin verabreicht wird.

*Nitrendipin*

Nitrendipin beeinflusste nicht die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Midazolam. Beide Arzneimittel können gemeinsam verabreicht werden, und eine Dosisanpassung von Midazolam ist nicht erforderlich.

*Saquinavir*

Die gleichzeitige Anwendung einer einmaligen intravenösen Dosis von 0,05 mg/kg Midazolam, nach 3 oder 5 Tagen einer Gabe von dreimal täglich 1200 mg Saquinavir bei 12 gesunden Probanden, erniedrigte die Midazolam-Clearance um 56 % und erhöhte die Eliminationshalbwertszeit von 4,1 auf 9,5 Stunden. Es wurden nur die subjektiven Empfindungen auf Midazolam durch Saquinavir verstärkt (visuelle analoge Skalen mit dem Punkt „Gesamtwirkung des Arzneimittels“). Deshalb können Bolusgaben von intravenösem Midazolam in Kombination mit Saquinavir gegeben werden. Während einer Langzeitinfusion von Midazolam wird eine 50%ige Reduktion der Initialdosis empfohlen.

*Orale Kontrazeptiva*

Die Pharmakokinetik von intramuskulär verabreichtem Midazolam wurde durch die gleichzeitige Anwendung oraler Kontrazeptiva nicht beeinflusst. Beide Arzneimittel können gemeinsam verabreicht werden und eine Dosisanpassung von Midazolam ist nicht erforderlich.

*Andere Wechselwirkungen*

*Natriumvalproat*

Die Verdrängung von Midazolam aus der Plasmaproteinbindung durch Natriumvalproat kann die Wirkung von Midazolam verstärken. Deshalb sollte auf eine Dosisanpassung von Midazolam bei Patienten mit Epilepsie geachtet werden.

*Lidocain*

Midazolam hatte keinen Effekt auf die Plasmaproteinbindung von Lidocain bei Patienten unter einer antiarrhythmischen Therapie oder einer Regionalanästhesie mit Lidocain.



- Bei gleichzeitiger Anwendung von Opioid-Analgetika ist das Risiko einer Atemdepression durch Benzodiazepine besonders groß.
- Die gegenseitige Potenzierung der Wirkung von Alkohol und Midazolam kann im Einzelfall unvorhergesehene Reaktionen bewirken; alkoholische Getränke sind deshalb vor und während mindestens 12 Stunden nach der Injektion zu meiden.
- Bei Patienten, die mit Theophyllin behandelt werden, muss mit einer verminderten Wirkung von Midazolam gerechnet werden.
- Die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertonika und Vasodilantia kann durch Dormicum verstärkt werden.

**8. Warnhinweise**

Siehe Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“!  
 Siehe Abschnitt 10. „Dosierung“!

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Midazolam liegt in einer schwach sauren Lösung vor (pH 3,3) und kann insbesondere mit alkalischen Injektabilia Mischinkompatibilitäten aufweisen. Hierzu gehören auch alkalische Ernährungsinfusionslösungen.

Midazolam darf nicht mit alkalischen Injektionslösungen gemischt werden. Durch hydrogencarbonathaltige Lösungen wird Midazolam ausgefällt.

Midazolam darf nicht mit Macrodex 6 % in Dextrose verdünnt werden.

*Es liegen Literaturberichte über Mischinkompatibilitäten mit folgenden injizierbaren Arzneistoffen vor:*

Acetazolamid-Na	Fluorouracil	Phenobarbital-Na
Aciclovir	Folsäure	Phenytoin-Na
Albumin	Foscarnet-Na	Ranitidin-HCl
Alteplase (Plasminogen-human-Aktivator)	Furosemid-Na	Sulbactam-Na/ Ampicillin-Na
Amoxicillin-Na	Hydrocortison-21-hydrogensuccinat, Na	Theophyllin
Bumetanid	Imipenem	Thiopental-Na
Dexamethason-21-dihydrogenphosphat	Kaliumcanrenolat	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Diazepam	Methotrexat-Dinatrium	Trometamol
Dimenhydrinat	Mezlocillin-Na	Urokinase
Enoximon	Omeprazol-Na	
Flecainidacetat	Perphenazin-enantat	

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

● **Prämedikation vor Eingriffen in Narkose:**

3,5 bis 7 mg Midazolam (0,05 bis 0,1 mg Midazolam pro kg Körpergewicht) **intramuskulär** 20 bis 30 Minuten vor Narkosebeginn.

Bei schwer erkrankten Patienten, bei denen insbesondere reduzierter Allgemeinzustand oder hohes Alter vorliegen, ist die Dosis zu halbieren.

● **Prämedikation bzw. Basissedation bei Eingriffen in Lokalanästhesie oder diagnostischen Eingriffen:**

**1. Dosierung bei Patienten über 60 Jahren, Patienten mit Einschränkung der kardiorespiratorischen Funktionen, insbesondere mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, debilen Patienten, Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen des ZNS, Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, Patienten in schlechtem Allgemeinzustand bzw. sonstigen Risikopatienten:**

- Initialdosis: 1 mg langsam intravenös. Eine Initialdosis von 1 mg kann unter Umständen ausreichend sein.
- Nach 2 Minuten kann eine weitere Dosis von 1 mg gegeben werden.
- Die Dosis titration kann in 1-mg-Schritten alle 2 Minuten bis zum Auftreten der gewünschten Sedierung (Anzeichen: verwaschene Sprache) vorgenommen werden.
- Eine Gesamtdosis von 3,5 mg intravenös soll nicht überschritten werden.

**2. Erwachsene unter 60 Jahren ohne die unter 1. genannten Risiken:**

- Initialdosis: 1 bis 2,5 mg langsam intravenös. Eine Initialdosis von 1 mg kann unter Umständen ausreichend sein.
- Nach 2 Minuten kann eine weitere Dosis von 1 mg gegeben werden.
- Die Dosis titration kann in 1-mg-Schritten alle 2 Minuten bis zum Auftreten der gewünschten Sedierung (Anzeichen: verwaschene Sprache) vorgenommen werden.
- Eine Gesamtdosis von mehr als 5,0 mg intravenös ist im Allgemeinen nicht notwendig.

Zur Erleichterung einer individuellen Dosis titration sollte für diese Indikation Dormicum V 5 mg/5 ml verwendet werden.

● **Narkoseeinleitung:**

10 bis 15 mg Midazolam (0,15 bis 0,2 mg pro kg Körpergewicht) **langsam** intravenös (gegebenenfalls auch intramuskulär).

● **Narkoseeinleitung bei Kombination mit Ketamin (Ataralgesie) in der Kinderanästhesie (ab 4. Monat):**

0,15 bis 0,2 mg Midazolam pro kg Körpergewicht intramuskulär in Kombination mit 4 bis 8 mg Ketamin pro kg Körpergewicht, ebenfalls intramuskulär.

● **Narkoseeinleitung bei Kombination mit Ketamin (Ataralgesie) bei Erwachsenen:**

10 bis 15 mg Midazolam (0,15 bis 0,2 mg pro kg Körpergewicht) **langsam** intravenös in Kombination mit 2 mg Ketamin pro kg Körpergewicht, ebenfalls **langsam** intravenös.

● **Aufrechterhaltung der Narkose:**

Zur Erhaltung der gewünschten Schlaftiefe weitere kleine Dosen langsam intravenös. Dosis und Dosisintervalle sind individuell verschieden und müssen nach der Wirkung bestimmt werden.

● **Sedierung künstlich beatmeter Patienten:**

Hinweis:

Zu den möglichen Risiken einer Langzeit-sedierung, insbesondere für bestimmte Patientengruppen, siehe Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“ und 6. „Nebenwirkungen“.

Zu Beginn der Sedierung kann eine Bolusgabe von 0,03 bis 0,2 mg pro kg Körpergewicht (KG) (2,0 bis 15 mg Midazolam) zweckmäßig sein. Für die Fortführung mittels kontinuierlicher intravenöser Infusion sind die Dosierungen individuell anzupassen. Sie liegen in der Regel zwischen 0,03 und 0,2 mg pro kg KG pro Stunde (2,5 bis 20 mg pro Stunde). Die kontinuierliche intravenöse Infusion kann unverdünnt mittels automatischer Spritzenpumpen erfolgen.

Bei der Aufrechterhaltung der Sedierung mittels intermittierender Bolusgaben werden 0,1 bis 0,2 mg pro kg KG (5 bis 15 mg) bei Bedarf intravenös verabreicht.

Warnhinweis:

**Die Sedierungstiefe ist regelmäßig spezifisch zu kontrollieren. Das Sedierungsmonitoring soll eine unnötig tiefe Sedierung vor allem bei Kombination mit anderen Arzneimitteln vermeiden und die Erholungs-dauer abschätzbar machen.**

● **Notfallmäßige Behandlung des Status epilepticus:**

10 bis 15 mg Midazolam (0,15 bis 0,2 mg pro kg Körpergewicht) intramuskulär. Da insbesondere nach Vorbehandlung mit anderen zentral dämpfenden Mitteln mit einer Verstärkung des atemdepressorischen Effektes zu rechnen ist, sollte eine Injektion nur unter Notfallbereitschaft erfolgen.

**Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, älteren Patienten — insbesondere denen mit hirnorganischen Veränderungen — oder Patienten mit Beeinträchtigung der Herz- oder Atmungsfunktionen ist vorsichtig zu dosieren, d. h. die unteren Grenzwerte der angegebenen Dosen sind zu verwenden. Bei Begleitmedikation mit zentral wirksamen Substanzen ist die Dosis von Dormicum um ein Drittel zu reduzieren und langsam zu injizieren. Siehe Umrechnungstabelle Seite 4.**



Umrechnung der Dosierungsangaben von Midazolam (mg) in ml Injektionslösung			
		ml Injektionslösung	
mg/kg Körpergewicht	mg Midazolam	Dormicum 5 mg/1 ml Dormicum 15 mg/3 ml	Dormicum V 5 mg/5 ml
0,03–0,1	2–7	0,4–1,5	2–7
0,15–0,2	10–15	2–3	10–15

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Bei der intravenösen Anwendung ist **langsam** (ca. 5 mg pro 10 Sekunden zur Narkoseeinleitung und 1 mg pro Minute zur Basis-sedation) zu injizieren. Die Wirkung tritt ca. 2 Minuten nach Injektionsbeginn ein.

Die Injektionslösung von Dormicum kann durch Injektion in den Muskel oder die Vene verabreicht werden. Während die gute Gewebs- bzw. Venenverträglichkeit des Präparates nachgewiesen ist, bestehen solche Erfahrungen für die Injektion in die Arterie nicht. Da durch eine versehentliche Injektion von Dormicum in eine Arterie Gefäßschäden mit ihren Folgen möglich sind, ist eine intraarterielle Injektion auf jeden Fall zu vermeiden.

Da Dormicum keine schmerzstillenden Eigenschaften besitzt, sollte bei Patienten mit Schmerzen und in der Narkoseeinleitung immer mit Analgetika kombiniert werden. Ebenso ist im Rahmen der Prämedikation die Kombination mit den in der Anästhesie üblichen Anticholinergika möglich. Risikopatienten und Patienten, die schmerzstillende Mittel erhielten, sind anschließend zu überwachen.

Bei Entnahme von Teilmengen aus der Ampulle von Dormicum V 5 mg/5 ml, Dormicum 5 mg/1 ml oder Dormicum 15 mg/3 ml ist der Rest sofort zu verwerfen (die Injektionslösungen enthalten kein Konservierungsmittel).

Kompatibilität mit Infusionslösungen:

Die Dormicum-Injektionslösungen können mit NaCl 0,9 %, Dextrose 5 %, Dextrose 10 %, Ringer-Lösung und Hartmann-Lösung in einem Mischverhältnis von 15 mg Midazolam pro 100 bis 1000 ml Infusionslösung verdünnt werden. Diese Lösungen bleiben physikalisch und chemisch über 24 Stunden bei Raumtemperatur bzw. 3 Tage bei 5 °C stabil.

Hinweis:

Aus mikrobiologischen Gründen sollten die Verdünnungen jedoch sofort verwendet werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Gegebenheiten von Prämedikation, Narkose oder Langzeitsedierung bzw. der notfallmäßigen Behandlung des Status epilepticus und ist vom behandelnden Arzt entsprechend zu bestimmen.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

Symptome:

Benommenheit, Müdigkeit, ataktische Erscheinungen, Erschlaffung der Muskulatur, paradoxe Reaktionen, Areflexie, Sehstörungen, bei hohen Dosen Tiefschlaf bis zur Bewusstlosigkeit, Atemdepression, Kreislaufkollaps.

Therapie:

Patienten mit leichteren Intoxikationsercheinungen unter Kontrolle ausschlafen lassen. Bei Bedarf Kreislaufhilfe durch periphere Kreislaufmittel vom Noradrenalin-Typ und Volumensubstitution. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, assistierte Beatmung. Infektprophylaxe. Forcierte Diurese. Hämo- und Peritonealdialyse können, wenn Mischintoxikationen nicht auszuschließen sind, sinnvoll sein. Über den Effekt der Hämo-perfusion über Aktivkohle liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Hinweis:

Flumazenil ist für die Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt. Es wird daher (u. a.) bei folgender Indikation verwendet:

- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedation im Rahmen therapeutischer Maßnahmen bei stationären Patienten.

Im Falle einer durch verschiedene Arzneimittel hervorgerufenen Überdosierung und bei Patienten mit Epilepsie, die mit Benzodiazepinen behandelt werden, sollte die Anwendung von Flumazenil mit Vorsicht erfolgen.

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Midazolam, der Wirkstoff von Dormicum, ist der erste Vertreter der Imidazobenzodiazepine und zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt und kurze Wirkungs-dauer aus, da u. a. Midazolam im Organismus schnell abgebaut wird. Pharmakologisch wirkt Midazolam schlafanstoßend, anxiolytisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Midazolam potenziert wie die anderen Benzodiazepine die zentral depressiven Effekte von Alkohol, Barbituraten und Neuroleptika.

Die im Tierversuch experimentell festgestellte stressbedingte Ausschüttung von Katecholaminen wie Noradrenalin und Adrenalin wird durch Midazolam verhindert. Midazolam verstärkt wie andere Benzodiazepinagonisten prä- und postsynaptische Hemmmechanismen über benzodiazepinspezifische Rezeptoren an Synapsen mit GABA (γ-Aminobuttersäure) als inhibitorischem Transmitter.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

**Akute Toxizität**

Intravenöse Verabreichung:

Akute Toxizität nach Midazolam i.v. bei der Maus und der Ratte (LD <sub>50</sub> )		
	6 Stunden	14 Tage
Maus	37,0 ± 3,9 mg/kg	37,0 ± 3,9 mg/kg
Ratte	83,0 ± 4,5 mg/kg	83,0 ± 4,5 mg/kg

Intramuskuläre Verabreichung:

Akute Toxizität nach Midazolam i.m. bei der Maus und der Ratte (LD <sub>50</sub> )	
Maus	> 50 mg/kg
Ratte	> 10 mg/kg

**Chronische Toxizität:**

Untersuchungen zur chronischen Toxizität am Tier ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

Mutagenes und tumorigenes Potenzial:

In Langzeituntersuchungen an Mäusen und Ratten traten Leber- bzw. Schilddrüsentumore auf. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen nicht gegeben.

Die Ergebnisse der *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität zeigen, dass mutagene, klastogene oder aneugene Effekte bei der vorgesehenen klinischen Anwendung von Midazolam nicht zu erwarten sind.

Reproduktionstoxikologie:

Midazolam passiert die Plazenta. Eine halbe bis eine Stunde nach Applikation einer oralen Dosis von 15 mg war das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration (Nabelschnurblut) 0,6–1,0. Die Halbwertszeit von Midazolam und seiner Hauptmetaboliten im Neugeborenen beträgt ca. 6,3 Stunden.

Ergebnisse aus Tierversuchen:

Midazolam zeigte bei Untersuchungen an Ratte und Maus keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften.

Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

**13.3 Pharmakokinetik**

**Resorption**

Nach intravenöser Verabreichung von Midazolam fällt die Plasmakonzentration innerhalb der ersten Viertelstunde auf 10 bis 20 % des ursprünglichen Wertes ab (siehe Abbildung Seite 5).



Nach 2 Stunden werden 5 % der ursprünglichen Plasmakonzentration erreicht. Die Plasmakonzentrationskurve zeigt einen triphasischen Verlauf. Während der beiden ersten Phasen  $\pi$  und  $\alpha$  (Halbwertszeit: 4 bzw. 30 Minuten) ist der Konzentrationsabfall durch sehr rasche Verteilungsvorgänge bedingt (Verteilungsphasen). Für die terminale  $\beta$ -Phase (Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2\beta}$ : 1,5 bis 2,2 Stunden) sind ausschließlich Metabolisierungsvorgänge verantwortlich.

Wird Midazolam intramuskulär injiziert, erhält man die in der Abbildung gezeigte Plasmakonzentrationskurve im Vergleich zu derjenigen nach intravenöser Injektion der gleichen Dosis.

Wie man sieht, sind die Plasmakonzentrationen nach intramuskulärer Injektion nach etwa 1,5 Stunden praktisch gleich denen nach intravenöser Applikation. Die Absorption aus dem Muskelgewebe ist rasch und praktisch vollständig. Die Halbwertszeit der Absorption nach i.m. Gabe beträgt rund 10 Minuten; Maximalkonzentrationen im Plasma werden schon nach ca. 20 Minuten erreicht.

**Verteilung**

Das Verteilungsvolumen im steady state beträgt 0,7–1,2 l/kg. 96–98 % des Midazolams werden an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung entfällt auf Albumin. Es erfolgt eine langsame und nicht signifikante Passage von Midazolam in die Zerebrospinalflüssigkeit.

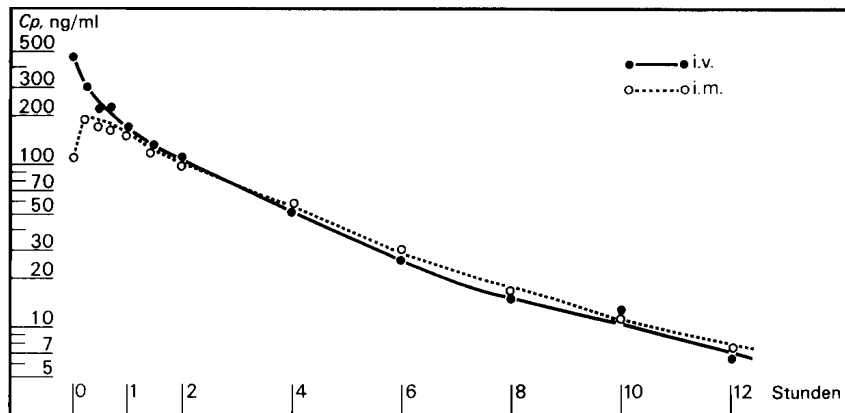
Es konnte gezeigt werden, dass Midazolam beim Menschen langsam die Plazenta passiert und in den fetalen Kreislauf übergeht. In der Muttermilch: Plasma-Ratio betrug nach Applikation von oralen Dosen von 15 mg Midazolam pro Tag im steady state ca. 0,3. Die Halbwertszeit in der Milch betrug weniger als zwei Stunden.

**Metabolismus**

Midazolam wird nahezu vollständig durch Biotransformation eliminiert. Aus dem Urin werden weniger als 1 % einer Dosis als unveränderter Wirkstoff zurückgewonnen. Midazolam wird durch das Cytochrom-P-450-3A4-Isoenzym hydroxyliert.  $\alpha$ -Hydroxymidazolam ist der Hauptmetabolit im Plasma und im Urin. 60–80 % einer Dosis werden als glukuronisiertes  $\alpha$ -Hydroxymidazolam im Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentrationen von  $\alpha$ -Hydroxymidazolam betragen 12 % der Muttersubstanz. Es wurde geschätzt, dass der Anteil der Dosis, die über die Leber ausgeschieden wird, 30–60 % beträgt. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten ist kürzer als 1 Stunde.  $\alpha$ -Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur minimal (zu ca. 10 %) zur Wirkung intravenös verabreichten Midazolams bei. Es gibt keinen Hinweis auf einen genetischen Polymorphismus im oxidativen Metabolismus von Midazolam (siehe Abschnitt 7. „Wechselwirkungen“).

**Eliminierung**

Bei gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 1,5 und 2,5 Stunden. Die Plasmaclearance liegt im Bereich von 300–500 ml/min. Wenn Midazolam als i.v. Infusion gegeben wird, unterscheidet sich die Kinetik der Eliminierung nicht von derjenigen nach einer Bolusinjektion.



Mittlere Plasmakonzentration nach i.m. und i.v. Verabreichung von 12,5 mg Midazolam (n=6).

Kinetik in besonderen Patientenkollektiven:

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten kann die Eliminationshalbwertszeit bis zu viermal länger sein als bei Normalpersonen.

**Kinder**

Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) ist nach i.v. Gabe bei Kindern im Alter von 3–10 Jahren kürzer als bei Erwachsenen. Dieser Unterschied steht in Übereinstimmung mit einer erhöhten metabolischen Clearance bei Kindern.

**Neugeborene**

Bei Neugeborenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit, wahrscheinlich aufgrund der Unreife der Leber, durchschnittlich 6–12 Stunden und die Clearance ist reduziert.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann im Vergleich zu gesunden Probanden die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die Clearance geringer sein.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen ist die Eliminationshalbwertszeit vergleichbar mit der bei gesunden Probanden festgestellt.

**Intensivpatienten**

Bei Intensivpatienten ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert.

**Patienten mit Herzinsuffizienz**

Bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit länger als bei Gesunden.

**13.4 Bioverfügbarkeit**

Bei intramuskulärer Applikation liegt die absolute Bioverfügbarkeit von Midazolam bei 90 %.

**14. Sonstige Hinweise**

Bei der Einnahme von Benzodiazepinen in der Schwangerschaft in höheren Dosen oder über einen längeren Zeitraum kann es durch Gewöhnung und Abhängigkeit zu postnatalen Entzugserscheinungen beim Kind kommen (Hyperaktivität, Erregbarkeit, Hypotonie, Hypothermie, schwacher Saugreflex etc.). Eine Anwendung zum Geburts-

termin kann zum floppy infant syndrome beim Neugeborenen führen. Dabei kann eine Beatmung notwendig werden.

Durch hydrogencarbonathaltige Lösungen wird Midazolam ausgefällt (siehe Abschnitt 9. „Wichtigste Inkompatibilitäten“).

**15. Dauer der Haltbarkeit**

Dormicum V 5 mg/5 ml:

5 Jahre.

Dormicum 5 mg/1 ml und

Dormicum 15 mg/3 ml:

5 Jahre.

Anbrüche der Ampullen von Dormicum V 5 mg/5 ml, Dormicum 5 mg/1 ml oder Dormicum 15 mg/3 ml müssen verworfen werden, da die Injektionslösungen kein Konservierungsmittel enthalten.

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

**16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Die Ampullen sind vor Licht geschützt aufzubewahren.

**17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

Dormicum V 5 mg/5 ml:

5 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung (entspr. 5 ml Midazolam, d. h. 1 ml Injektionslösung entspr. 1 mg Midazolam).

Dormicum 5 mg/1 ml:

5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung (entspr. 5 mg Midazolam).  
25 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung (entspr. 5 mg Midazolam).

Dormicum 15 mg/3 ml:

5 Ampullen zu je 3 ml Injektionslösung (entspr. 15 mg Midazolam).

**18. Stand der Information**

Oktober 2001

**Dormicum® V 5 mg/5 ml, Dormicum® 5 mg/1 ml,  
Dormicum® 15 mg/3 ml, Injektionslösung**



**19. Name oder Firma und Anschrift  
des pharmazeutischen  
Unternehmers**

Hoffmann-La Roche AG  
Postfach 1270  
79630 Grenzach-Wyhlen  
Telefon 07624/14-0  
Telefax 07624/1019

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf