

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
12	日本小児神経学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾラ ム	小児けいれん重積症に対する ミダゾラム静注療法の検討	吉川秀人、 他	てんかん研 究 2004; 22:180-85		71例89機会の小児けいれん重積症に対するミダゾラムの治療効果の後方視的研究。有効率は84.2%で、副作用は1例で軽度の呼吸抑制が認められた。同時期にジアゼパム静注施例では有効率66.7%で、14例で呼吸抑制をきたした。ミダゾラムはジアゼパムより有効かつ安全であった。	本邦でのミダゾラムの有用性、安全性を示した論文。多くの文献で引用されている。
13	日本小児神経学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾラ ム	けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について 第1編 けいれん重積症に対する効果と治療上の課題	林北見、他	厚生労働科学 研究補助金 効果的 医療技術の確立推進臨 床研究事業 小児のけいれん重積に 対する薬物療法のエビ デンスに関 する研究 平成15年度 総括・分担研 究報告書 p.45-51		全国16施設およびその関連医療機関における後方視的他施設共同研究。ミダゾラム静注358治療機会について検討した。ボローラス静注では286機会中162機会(56.6%)で有効で持続静注を行い最終的には231機会(64.5%)で有効であった。治療開始が3時間を越える場合には有害自称の頻度が高くなっていた。総合的に評価してミダゾラムはけいれん重積症に対して有用性が高い。	論文ではないが、本邦で唯一のミダゾラムに関する後方視的他施設共同研究の成績。

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
13	日本小 児神経 学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾラ ム	Usefulness of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood: A retrospective multi-center study	Hayashi K, et al.	Brain Dev に 投稿中		全国16施設およびその関連医 療機関における後方視的他施 設共同研究。ミダゾラム静注 358治療機会について検討し た。ボース静注では286機 会中162機会(56.6%)で有効で 持続静注を行い最終的には 231機会(64.5%)で有効であっ た。治療開始が3時間を越える 場合には有害自傷の頻度が高 くなっていた。総合的に評価し てミダゾラムはけいれん重積症 に対して有用性が高い。	上記報告を論文として投稿中
14	日本小 児神経 学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾラ ム	A retrospective multi- center study	Yoshikawa H, et al.	Brain Dev 2000;22:239 -242		27例、38機会のけいれん 重積症に対してミダゾラム静 注を行った後方視的研究。対 象の内10例16機会では第 1選択であり、重大な有害事象 は認めなかった。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した論文。第一選択での有 用性、安全性を示した。多くの 文献で引用されている。
15	日本小 児神経 学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾラ ム	Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus: a meta-analysis	Gilbert D L, et al.	J Child Neurol 1999;14:602 -609		難治性けいれん重積症に対す るジアゼパム、ミダゾラム、 チオペンタール、ペンチバル ビタール、イソフルレンの有 効性をメタ分析で評価した。 他の薬剤と比較してジアゼパ ムの有効性は有意に低かつ た。ミダゾラムでは死亡率は 有意に低かった。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した論文。多くの文献、教科 書で引用されている。

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
16	日本小児神経学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	小児けいれん重積状態に対す るミダゾラム静注療法の治療 成績	坂上由子、 他	てんかん研 究 2005;23:114 -20		97例108機会に対するミダゾラ ム静注療法の有効性について 検討した。てんかん群ではミダ ゾラム使用群の重積時間が短 縮し、ジアゼパムより有効率は 高かった。副作用は軽度の呼 吸抑制1例のみだった。	本邦でのミダゾラムの有用性、 安全性を示した論文。多くの文 献で引用されている。
17	日本小児神経学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus	Singhi S, et al.	J Child Neurol 2002;17:106 -110		ジアゼパム、フェニトインが 無効であった、40例の難治 性けいれん重積症に対して、 ジアゼパムとミダゾラムのラ ンダム化対照オープン試験を 行った。発作抑制効果は両者 で同等であったが、特に中枢 神経感染症の例において、ミ ダゾラムでは発作の再燃と死 亡率においてジアゼパムより 高率であった。	他剤との比較で、ミダゾラムの 優位性を否定する唯一という よい論文。他の報告と異なる結 果だが、その後同様の報告は ない。
18	日本小児神経学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children	Chamberlain J M, et al	Pediatr Emerg Care 1997;13:82- 94		24名の小児けいれん重積症に 13名にミダゾラム筋注、11例で ジアゼパム筋注した。それぞれ 1例以外は有効であったが、ミ ダゾラムの方が、早くけいれん が消失した。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した論文。多くの文献で引用 されている。
19	日本小児神経学会	ドルミカ ム注射 薬	ミダゾ ム	Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus	Raines A, et al.	Epilepsia 1990;31:313 -317		マウスでの動物実験データ。フェ ニトインとペンチレンテトラゾー ルで誘発されたけいれんに対し てミダゾラムとジアゼパムの効 果を比較した。ミダゾラムの方 がより速やかにけいれんを消 失させることができた。	ミダゾラムの有用性、安全性を 示した動物実験の論文。多くの 文献、教科書で引用されてい る。

催眠鎮静剤

**\*ドルミカム®注射液10mg**

ミダゾラム注射液

**Dormicum®**

向精神薬、習慣性医薬品

注意－習慣性あり

指定医薬品、処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

貯 法 室温保存

使用期限 外箱等の表示を参照

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 2 4

* 承認番号	21700AMX00089
** 薬価収載	2005年12月
** 販売開始	2006年2月
再審査結果	1996年3月
効能追加	2000年7月 (集中治療における人工呼吸中の鎮静)

【警 告】

(1)「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。]  
(2)新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]

【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)急性狭隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- (3)重症筋無力症のある患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (4)HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)及びHIV 逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ等)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (5)ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者

【組成・性状】

販売名	1 管 2 mL 中		色調	pH	浸透圧比
	有効成分	添加物			
ドルミカム注射液 10mg	ミダゾラム 10mg	等張化剤、pH調整剤	無色澄明	2.8 3.8	0.6～0.9 (生理食塩液に対する比)

容器：無色アンプル

【効 能 ・ 効 果】

- ・麻酔前投薬
- ・全身麻酔の導入及び維持
- ・集中治療における人工呼吸中の鎮静

【用 法 ・ 用 量】

●麻酔前投薬

通常、成人にはミダゾラム0.08～0.10mg/kgを手術前30分～1時間に筋肉内に注射する。

●全身麻酔の導入及び維持

通常、成人にはミダゾラム0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1分間以上の時間をかけて)注射する。

●集中治療における人工呼吸中の鎮静

導入

初回投与は、通常、成人にはミダゾラム 0.03 mg/kgを少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は 0.06 mg/kgまでとする。必要に応じて、0.03 mg/kgを少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は 0.30mg/kgまでとする。

維持

通常、成人にはミダゾラム 0.03～0.06 mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18 mg/kg/hの範囲が推奨される)

なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1)ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬(麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬)、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じること。[作用が強くあらわれやすい。「慎重投与」の項、「高齢者への投与」の項参照]
- (2)患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。
- (3)投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静】

- (1)導入：過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。[術後患者における二重盲検比較試験において、0.03 mg/kg又は0.06mg/kgの単回静脈内投与により、10分後にはそれぞれ8%又は27%が過度の鎮静状態(Ramsayの鎮静レベル6(反応なし))に導入された。]
- (2)維持：鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与すること。
- (3)全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静脈内投与から開始してもよい。
- (4)本剤を長期間(100時間を超える)にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討すること。[効果が減弱するとの報告があるため。]

## 〔使用上の注意〕

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔無呼吸、心停止が起こりやすい。〕
- (2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (3)肝障害、腎障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (4)衰弱患者〔作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (5)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (6)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (7)低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (8)重症心不全等の心疾患のある患者〔本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。〕
- (9)重症の水分又は電解質障害のある急性期患者〔脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすいので、十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。〕
- (10)手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者〔血圧低下及び心電図異常を来しやすい。〕
- (11)アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

### 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の作用には個人差があるので、投与量(初回量、追加量)及び投与速度に注意すること。
- (2)呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。〔無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがある。〕
- (3)本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。また、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を手もとに準備しておくことが望ましい。〔「過量投与」の項参照〕

#### 〔集中治療における人工呼吸中の鎮静〕

- (1)本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。
- (2)持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。
- (3)本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。
- (4)本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。〔他の鎮静剤が有用なことがある。〕

### 3. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕  
〔併用禁忌〕(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア サキナビル フォートベイス アンプレナビル プロゼ 等	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV逆転写酵素阻害剤 エファビレンツ ストックリンカ ブセル 等	不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

### 〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤 等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。
モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール(飲酒)		
カルシウム拮抗剤 塩酸ベラパミル 塩酸ジルチアゼム シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン キヌプリスチン・ ダルホプリスチン アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール 等		これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 酒石酸ビンorelルビン パクリタキセル 等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用)を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

### 4. 副作用

#### ●麻酔前投薬

#### ●全身麻酔の導入及び維持

総症例4,240例中臨床検査値の異常を含む副作用は199例(4.7%)に認められた。主な副作用は嘔気・悪心46例(1.1%)、嘔吐34例(0.8%)、発汗31例(0.7%)であった。

#### ●集中治療における人工呼吸中の鎮静

主なものは血圧低下28/175例(16.0%)、心電図異常(不整脈)15/174例(8.6%)、AST(GOT)上昇12/174例(6.9%)、総ビリルビン上昇11/169例(6.5%)、 $\gamma$ -GTP上昇5/90例(5.6%)であった。

## (1) 重大な副作用

- 1) 依存性(頻度不明)：連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 2) 無呼吸、呼吸抑制(頻度不明)、舌根沈下(0.1～5%未満)：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。
- 3) アナフィラキシーショック(頻度不明)：アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心停止(頻度不明)：心停止が報告されている。
- 5) 心室頻拍、心室性頻脈(頻度不明)：心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 悪性症候群(頻度不明)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。  
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行することがある。

## (2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	しゃっくり、咳	喀痰	
循環器	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈	徐脈、血圧変動、心房細動	
精神神経系	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛	不穏、興奮、ふるえ、視覚異常	せん妄、不随意運動
消化器	悪心、嘔吐	嘔気	
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇	ALT(GPT)低下、LDH上昇、Al-P上昇	
過敏症 <sup>注)</sup>		紅斑、蕁麻疹、発疹等	痒痒感
その他	体動、発汗	顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇	CK(CPK)上昇

注)このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## 5. 高齢者への投与

- (1) 慎重に投与すること。[高齢者では、作用が強くと又は長くあらわれやすい。]
- (2) 少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。[低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。]

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]

- 1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- 2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ニトラゼパム)で新生児に筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことが報告されている。
- 3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることが、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されている。
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が認められている。]

## 7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
- (2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]
- (3) 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。
- (4) 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。[成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。[薬物動態]の項参照]
- (5) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。[低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。[薬物動態]の項参照]
- (6) 乳・幼児において、不随意運動が発現した例が報告されている。

## 8. 適用上の注意

### (1) 投与時

- 1) 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。
- 2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。
- 3) 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。
- 4) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
  - ① 繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、同一注射部位を避けて行うこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
  - ② 神経走行部位を避けるよう注意すること。
  - ③ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
  - ④ 注射部位に、ときに疼痛、発赤、硬結があらわれることがある。

### (2) 調製時

- 1) 本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- 2) 本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液(チオペンタールナトリウム注射液等)、リドカイン注射液との配合は避けること。

### (3)輸液容器・輸液セットの使用時

本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。〔乳酸リンゲル液で希釈した場合、ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが、ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。〕

## 9. 過量投与

**症状：**本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である。

**処置：**本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)の投与を考慮すること。〔その他の注意〕の項参照〕

## 10. その他の注意

(1)フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

1)長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である。

2)フルマゼニル投与の対象は、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与によって、覚醒遅延又は呼吸抑制が認められた患者、過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者、大量服薬した中毒患者である。

3)ベンゾジアゼピン系薬剤と三(四)環系抗うつ薬を併用している場合、フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が低下し、三(四)環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある。

4)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(2)本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。

## 〔薬 物 動 態〕

### 1. 血中濃度

#### (1)健常被験者

ミダゾラムを健常被験者に静脈内投与したときの薬物動態は、0.1～0.3mg/kgの範囲で線形であり、クリアランス(CL)、分布容積(Vd)、消失半減期( $t_{1/2}$ )はそれぞれ4.2～9.0mL/min/kg、1.0～3.1L/kg、1.8～6.4時間であった<sup>1-6)</sup>。また、健常被験者へ7.5mgを筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは90%以上、最高血漿中濃度(Cmax)は90ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)は0.5時間、1-ヒドロキシ体のCmaxは8ng/mL、Tmaxは1時間であった<sup>7-9)</sup>。静脈内持続投与時の薬物動態パラメータは、CL: 6.1～9.7mL/min/kg、Vd: 1.0～2.7L/kg、半減期: 1.9～3.2時間であり、静脈内投与時の薬物動態パラメータと差は認められなかった<sup>1-6)</sup>。(海外試験成績)

#### (2)高齢被験者

ミダゾラムを高齢者群に静脈内投与又は筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者群の約2倍(3.3～5.6vs 1.4～2.6時間)まで延長、分布容積にはほとんど差はなく(0.38～1.9vs 0.5～1.5L/kg)、CLはやや減少(3.88～7.50vs 5.74～9.39mL/min/kg)した<sup>10、11)</sup>。(海外試験成績)

#### (3)心不全患者

うつ血性心不全患者にミダゾラムを静脈内投与したときの半減期は健常被験者群の約2倍(6.5vs 2.8時間)に延長し、CLは25%減少(6.17vs 8.00mL/min/kg)した<sup>12)</sup>。(海外試験成績)

#### (4)肝障害患者

ミダゾラムを7名のアルコール性肝硬変患者に0.075mg/kg静脈内投与したとき、8名の健常被験者群に対して、半減期は約2.5倍に延長、CLは50%減少し、Vdは20%増加した<sup>13)</sup>。(海外試験成績)

### (5)慢性腎不全患者

ミダゾラムを15名の慢性腎不全患者に静脈内投与したとき、健常被験者群に対してCL及びVdは2倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった<sup>14)</sup>。(海外試験成績)

### (6)小児及び新生児患者

生後1年以上の小児術後患者のCLは健常成人被験者と同様又は高値、半減期は健常成人被験者と同様又は低値であったが<sup>15)</sup>、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長(6.5～12.0時間)、CLが減少(1.2～2.0mL/min/kg)したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない<sup>16)</sup>。(海外試験成績)

## 2. 分布

ミダゾラムの血漿たん白結合率は高く、遊離型分率は2.5～4.0%であり、主結合たん白はアルブミンであった<sup>10)</sup>。帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静脈内投与した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行が確認された<sup>17、18)</sup>。また、静脈内投与後の授乳婦の乳汁中にミダゾラムが検出された<sup>19)</sup>。(海外試験成績)

## 3. 代謝、排泄

ヒト肝小胞体を用いた*in vitro*代謝試験において、1-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体の2つの代謝物が生成、いずれの水酸化反応にもCYP3A4が関与することが確認された<sup>20)</sup>。(海外試験成績)

健常成人男子にミダゾラムを単回静脈内(0.1、0.2、0.3mg/kg)あるいは筋肉内(0.2mg/kg)投与したとき、投与後24時間までに投与量の66.1～87.8%が1-ヒドロキシメチル体として尿中に排出された<sup>21)</sup>。(国内試験成績)

## 4. 持続静脈内投与時の薬物動態

集中治療における人工呼吸管理中の術後患者13症例並びに救命救急患者21症例における持続静脈内投与時のCL及びVdの母集団平均値は、それぞれ183mL/min/m<sup>2</sup>及び2.05L/kgであった。薬物動態の個体差は大きく、同一投与速度による持続注入でも血漿中濃度には症例ごとに大きな変動が生じることが予想された<sup>22、23)</sup>。また、術後患者13症例でRamsayの鎮静レベル4(大声や叩打に素早く反応する)<sup>24)</sup>以上に達するためのEC<sub>50</sub>値は、56.3ng/mL、救命救急患者2施設15症例でRamsayの鎮静レベル5(大声や叩打に緩慢に反応する)<sup>24)</sup>以上に達するためのEC<sub>50</sub>値は施設ごとに194ng/mL及び251ng/mLと推定された。(国内試験成績)

## 〔臨 床 成 績〕

### 臨床効果

#### 1. 麻酔前投薬

本剤0.08～0.10mg/kgの筋肉内投与により、良好な鎮静状態: 93.0%(80/86例)が得られた<sup>25-27)</sup>。

#### 2. 全身麻酔の導入及び維持

本剤0.15～0.30mg/kgの静脈内投与により、次の成績が得られた<sup>25、26、28)</sup>。

入眠状態: 93.6%(308/329例)で入眠が得られた。

導入状態: 97.4%(405/416例)で普通及び円滑な麻酔導入が得られ、87.0%(362/416例)で普通及び十分な深度が得られた。

### 3. 集中治療における人工呼吸中の鎮静

術後患者を対象に国内で実施された二重盲検試験（鎮静導入）及び非盲検非比較試験（鎮静維持）の結果、以下の成績が得られた<sup>29)</sup>。

鎮静導入：本剤 0.015mg/kg、0.03mg/kg 及び 0.06mg/kg の単回静脈内投与により、それぞれ 0 % (0/21例)、32.0 % (8/25例)、45.5 % (10/22例) が Ramsay の鎮静レベル 4 (大声や叩打に素早く反応する)<sup>24)</sup> に鎮静導入された。

鎮静維持：鎮静導入後、本剤 0.005～0.27mg/kg/h の持続静脈内投与により、86.3 % (69/80例) が Ramsay の鎮静レベル 4 (大声や叩打に素早く反応する)<sup>24)</sup> を 70 % 以上の時間割合で維持された。

救命救急患者を対象に国内で実施された非盲検非比較試験の結果、以下の成績が得られた<sup>22、23)</sup>。

鎮静導入：本剤 0.03～0.3 mg/kg の初回静脈内投与により、43.5 % (10/23例) が Ramsay の鎮静レベル 5 (大声や叩打に緩慢に反応する)<sup>24)</sup> に鎮静導入された。

鎮静維持：鎮静導入後、本剤 0.03～0.40mg/kg/h の持続静脈内投与により、73.3 % (11/15例) が Ramsay の鎮静レベル 5 (大声や叩打に緩慢に反応する)<sup>24)</sup> を 70 % 以上の時間割合で維持された。

### 〔薬効薬理〕

#### 1. 鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用

各種動物実験(マウス、ラット、カニクイザル)において、本薬の単回静脈内投与により他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様の薬理学的スペクトラム(鎮静・睡眠・麻酔増強・筋弛緩作用等)を示した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった。なお、本薬はジアゼパムの約 2 倍のベンゾジアゼピン受容体への親和性を示した<sup>30)</sup>。また、ラットにおいて本薬は単回静脈内投与時と同様に皮下持続投与によっても用量依存的な鎮静作用を発現した。本薬の皮下持続投与による鎮静作用は 2 週間の投与期間中はほぼ一定のレベルで推移した<sup>31)</sup>。

#### 2. 作用機序

脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質は GABA (γ-アミノ酪酸) である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャンネルを介してクロロイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA 機構は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロロイオンチャンネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体と GABA 受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強するとされている<sup>32、33)</sup>。

### \*〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ミダゾラム (midazolam)

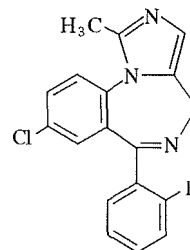
化学名：8-chloro-6-(*o*-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo  
[1,5-*a*][1,4] benzodiazepine

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>

分子量：325.77

融点：161～165℃

構造式：



性状：本品は白色～帯微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はエタノール(95)、アセトン又はクロロホルムに溶けやすく、メタノール又は酢酸エチルにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

### 〔包装〕

ドルミカム注射液 10 mg 10 管

### 〔主要文献及び文献請求先〕

#### <主要文献>

- 1) Greenblatt, D. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 53 : 218, 1993.
- 2) Handel, J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 25 : 243, 1988.
- 3) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacokinet. 9 : 469, 1984.
- 4) Klotz, U. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 38 : 652, 1985.
- 5) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. 25 : 400, 1985.
- 6) Lauven, P.M. et al. : Anaesthesist 31 : 15, 1982.
- 7) Smith, M.T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 19 : 271, 1981.
- 8) Allonen, H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 30 : 653, 1981.
- 9) Avram, M. J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 27 : 314, 1987.
- 10) Greenblatt, D. J. et al. : Anesthesiology 61 : 27, 1984.
- 11) Holazo, A. A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 28 : 1040, 1988.
- 12) Blumenthal, P. et al. : J. Clin. Pharmacol. 24 : 400, 1984.
- 13) MacGilchrist, A. J. et al. : Gut 27 : 190, 1986.
- 14) Vinik, H. R. et al. : Anesthesiology 59 : 390, 1983.
- 15) Blumer, L. B. : Clin. Pharmacokinet. 35 : 37, 1998.
- 16) Burtin, P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 56 : 615, 1994.
- 17) Wilson, C. M. et al. : Anaesthesia 42 : 1057, 1987.
- 18) Wilson, C. M. et al. : Ir. J. Med. Sci. 155 : 322, 1986.
- 19) Matheson, I. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 30 : 787, 1990.
- 20) Kronbach, T. et al. : Mol. Pharmacol. 36 : 89, 1989.
- 21) 花岡一雄 他 : 臨床薬理. 14 : 573, 1983.
- 22) Kinoshita, K. et al. : J. Int. Med. Res. 29 : 342, 2001.
- 23) Tsutsumi, K. et al. : J. Int. Med. Res. 29 : 335, 2001.
- 24) Ramsay, M. A. E. et al. : Br. Med. J. 2 : 656, 1974.
- 25) 百瀬 隆 他 : 臨床医薬. 1 : 281, 1985.
- 26) 百瀬 隆 他 : 臨床医薬. 1 : 407, 1985.
- 27) 百瀬 隆 他 : 臨床医薬. 1 : 1399, 1985.
- 28) 花岡一雄 他 : 日本臨床麻酔学会誌. 5 : 333, 1985.
- 29) Hanaoka, K. et al. : Crit. Care Med. 30 : 1256, 2002.
- 30) 矢島 孝 他 : 薬理と治療. 13 : 1061, 1985.



- 31) 鈴木雅徳 他：応用薬理. 58：45, 1999.  
32) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of  
Therapeutics 8th Ed. 423 - 427, 1990.  
33) Costa, E. : Life Sci. 42：1407, 1988.

\* <文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

アステラス製薬株式会社 営業本部D I センター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
☎ 0120-189-371

製造販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

製造  
**アステラス東海株式会社**  
静岡県焼津市大住180番地

供給  
**エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社**  
スイス・バーゼル



## Dormicum® Ampullen

ROCHE

AMZV 9.11.2001

### **Zusammensetzung**

**Wirkstoff:** Midazolamum.

**Hilfsstoffe:** 5 mg Natrii chloridum pro ml (5 mg/1 ml; 15 mg/3 ml; 50 mg/10 ml); 9 mg Natrii chloridum pro ml (5 mg/5 ml); Aqua ad solutionem.

### **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Ampullen zu 1 ml (5 mg Midazolanum), 3 ml (15 mg Midazolanum), 5 ml (5 mg Midazolanum) und 10 ml (50 mg Midazolanum) mit klarer *Injektionslösung* für die i.v., i.m. und rektale Applikation (frei von organischen Lösungsmitteln, spritzfertig).

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Basissedation bei erhaltenem Bewusstsein vor diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen mit oder ohne Lokalanästhesie (i.v. Verabreichung).

Prämedikation vor der Narkoseeinleitung (i.m. oder vor allem bei Kindern, rektale Verabreichung).

Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose. Als Induktionsmittel bei Inhalationsnarkosen oder als sedierende Komponente bei Kombinationsnarkosen, einschliesslich der totalen intravenösen Anästhesie (i.v. Injektion, i.v. Infusion).

Ataranalgesie in Kombination mit Ketamin bei Kindern (i.m. Verabreichung).

Langzeitsedation auf der Intensivpflegestation (i.v. Bolusinjektion oder Dauertropfinfusion).

### **Dosierung/Anwendung**

#### **Übliche Dosierung**

Bei älteren Patienten mit hirnnorganischen Veränderungen oder Beeinträchtigung der Herz- und der Atemfunktion ist vorsichtig und unter besonderer Berücksichtigung der speziellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten zu dosieren.

Bei der intravenösen Anwendung ist langsam (etwa 2,5 mg in zehn Sekunden zur Narkoseeinleitung und 1 mg in 30 Sekunden zur Basissedation) zu injizieren. Die Wirkung tritt etwa zwei Minuten nach Injektionsbeginn ein.

#### **Prämedikation vor einer Operation**

##### **Intramuskuläre Verabreichung**

Bei Patienten, die vor der Operation Schmerzen haben: Verabreichung allein oder in Kombination mit Anticholinergika und eventuell Analgetika.

**Erwachsene:** 0,07-0,1 mg/kg Körpergewicht i.m., je nach Alter und Allgemeinzustand des Patienten.

Übliche Dosis etwa 5 mg.

**Kinder:** Auf das Körpergewicht bezogen, verhältnismässig höhere Dosen als Erwachsene (0,15-0,20 mg/kg).

**Ältere und geschwächte Patienten:** 0,025-0,05 mg/kg i.m.

Diese Dosen sollten etwa 30 min vor Narkosebeginn verabreicht werden.

##### **Rektale Verabreichung bei Kindern**

**Zur präoperativen Sedierung:** Die rektale Verabreichung der Ampullenlösung mittels eines auf eine Spritze aufgesetzten Plastikapplikators, 0,35-0,45 mg/kg, 20 bis 30 min vor Narkosebeginn.

Ist das zu verabreichende Volumen zu gering, kann mit Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt werden.

#### **Basissedation und Sedierung auf der Intensivpflegestation (IPS)**

##### **Intravenöse Basissedation**

Zur Basissedation bei diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen unter Lokalanästhesie:

Initialdosis 2,5 mg 5-10 min vor Beginn des Eingriffs. Wiederholungsdosen von 1 mg je nach Notwendigkeit. Im Allgemeinen reicht eine Gesamtdosis von 5 mg aus, um den gewünschten

Sedierungsgrad herbeizuführen. Bei schwer erkrankten Patienten, bei denen insbesondere reduzierter Allgemeinzustand oder hohes Alter vorliegt, ist die Initialdosis auf 1-1,5 mg zu reduzieren. In diesen Fällen reichen im Allgemeinen Gesamtdosen von 3,5 mg aus.

#### *Intravenöse Sedierung auf der IPS*

Zur Sedierung auf der IPS muss die Dosierung individuell gewählt und Dormicum so titriert werden, bis der gewünschte Sedierungsgrad je nach klinischem Bedarf, körperlichem Zustand, Alter und Begleitmedikation erreicht ist.

*Initialdosis:* 0,03-0,3 mg/kg.

*Erhaltungsdosis:* 0,03-0,2 mg/kg/h.

Die Dosis ist zu verringern, oder es ist sogar auf die Initialdosis zu verzichten, wenn der Patient eine Hypovolämie, Gefässverengung oder Hypothermie aufweist.

#### *Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose*

##### *Intravenöse Injektion*

*Einleitung:* Die Dosis beträgt 10-15 mg i.v. Eine genügende Schlafftiefe wird üblicherweise nach 2-3 min erreicht.

*Aufrechterhaltung:* Zur Erhaltung der gewünschten Schlafftiefe weitere kleine Dosen i.v. injizieren. Die Dosis und die Dosisintervalle sind individuell unterschiedlich. Dormicum kann wahlweise auch mittels Dauertropfinfusion verabreicht werden.

##### *Intravenöse Dauertropfinfusion*

*Zur intravenösen Anästhesie in Kombination mit*

*Ketamin:* 0,03-0,1 mg/kg/h;

*Narkotika:* 0,03-0,3 mg/kg/h.

Bei chirurgischen Risikopatienten, betagten und geschwächten Patienten sind geringere Dosen erforderlich.

#### *Intramuskuläre Verabreichung bei Kindern*

Eine Kombination des hypnotisch-amnestisch wirkenden Dormicum mit Ketamin (Ataranalgesie) wird empfohlen.

*Dormicum i.m.:* 0,15-0,20 mg/kg, in Kombination mit Ketamin i.m.

Eine genügende Schlafftiefe wird üblicherweise nach 2 bis 3 min erreicht.

Wird Dormicum zusammen mit stark wirkenden Analgetika gegeben, sollte man zuerst die Analgetika verabreichen. Dadurch kann der sedierende Effekt der Analgetika berücksichtigt und Dormicum risikolos so dosiert werden, bis die gewünschte Sedation erreicht ist.

#### **Kontraindikationen**

Dormicum darf Patienten, die gegen Benzodiazepine oder einen der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung überempfindlich reagieren, nicht verabreicht werden.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Besondere Vorsicht ist bei der parenteralen Verabreichung von Dormicum an Patienten geboten, die einer Gruppe mit erhöhtem Risiko angehören:

Über 60-jährige Patienten.

Geschwächte oder chronisch kranke Patienten.

Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz.

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz.

Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe «Pharmakokinetik»).

Bei diesen Patienten mit höherem Risiko ist eine niedrigere Dosierung (siehe Dosierung/Anwendung) sowie laufende Überwachung notwendig, um allfällige Veränderungen ihrer Vitalfunktionen frühzeitig zu erfassen.

Benzodiazepine sollten bei Patienten, deren Anamnese auf Alkohol- und/oder

Arzneimittelmissbrauch hinweist, extrem vorsichtig eingesetzt werden.

Dormicum Ampullen dürfen nur verabreicht werden, wenn dem Alter und der Grösse des Patienten entsprechende Reanimationsmöglichkeiten vorhanden sind, da die intravenöse Verabreichung von Dormicum die Myokardkontraktilität beeinträchtigen und eine Apnoe verursachen kann. In seltenen

Fällen kam es zu schwerwiegenden kardiorespiratorischen Ereignissen wie Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Die Wahrscheinlichkeit, dass solche lebensbedrohenden Ereignisse auftreten, ist bei Erwachsenen über 60 Jahren, Patienten mit vorbestehender Ateminsuffizienz oder eingeschränkter kardialer Funktion und bei pädiatrischen Patienten mit kardiovaskulärer Instabilität erhöht, besonders, wenn die Injektion zu rasch gegeben oder eine zu grosse Dosis verabreicht wird.

Wie bei anderen parenteralen Hypnotika auch, soll bei intravenöser Applikation von Dormicum ein venöser Zugang (mindestens für die Dauer des Eingriffs bei Basissedation) sichergestellt werden. Patienten, denen Dormicum parenteral verabreicht wird, sollten frühestens drei Stunden nach der letzten Injektion und in Begleitung einer Aufsichtsperson entlassen werden. Sie sind darauf aufmerksam zu machen, dass sie während mindestens zwölf Stunden kein Fahrzeug lenken und keine Maschine bedienen dürfen.

Wenn einem Patienten mit Myasthenia gravis Dormicum verabreicht wird, ist wegen der bereits bestehenden Muskelschwäche Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, die gewisse Leberenzyme hemmen (speziell Cytochrom P450 3A4), wie zum Beispiel Erythromycin, Cimetidin, Ketokonazol, Nefazodon und Saquinavir, kann die Ausscheidung des Arzneimittels verzögert sein (siehe «Interaktionen»).

Die Verdrängung von Midazolam aus seiner Plasmaproteinbindung durch Natrium-Valproat kann die Reaktion auf Midazolam verstärken. Bei Epilepsie-Patienten, die mit Natrium-Valproat behandelt werden, muss daher die Midazolam-Dosierung sorgfältig angepasst werden (siehe «Interaktionen»). Unerwünschte hämodynamische Wirkungen wurden bei pädiatrischen Patienten mit kardiovaskulärer Instabilität beobachtet; eine schnelle intravenöse Applikation ist bei dieser Patientengruppe zu vermeiden.

#### *Früh- und Neugeborene*

Bei Frühgeburten und Neugeborenen sind Konvulsionen gemeldet worden.

Auf Grund ihrer erhöhten Apnoe-Anfälligkeit ist bei der Sedation von nicht intubierten Frühgeborenen und ehemaligen Frühgeborenen extreme Vorsicht geboten.

Allgemein und besonders bei Neugeborenen sind schnelle Injektionen zu vermeiden.

Bei Früh- und Neugeborenen liegen keine kontrollierten klinischen Studien, jedoch Anwendungsbelege vor. Die deutlich verminderte Elimination von Midazolam bei Früh- und Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen ist zu beachten.

#### *Toleranz*

Bei der Verwendung von Dormicum als Langzeitsedativum auf Intensivpflegeabteilungen (IPS) wurde ein gewisser Wirkungsverlust beobachtet.

#### *Abhängigkeit*

Die Einnahme von Benzodiazepinen kann zu einer Abhängigkeit führen. Dieses Risiko ist erhöht bei längerer Einnahme, hoher Dosierung und bei prädisponierten Patienten. Die Entzugssymptomatik tritt vor allem nach abruptem Absetzen auf und beschränkt sich in leichteren Fällen auf Tremor, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Angst, Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche. Es können aber auch Symptome wie Schwitzen, Muskel- und Bauchkrämpfe, Wahrnehmungsstörungen sowie in seltenen Fällen Delirien und zerebrale Krampfanfälle auftreten.

Das Einsetzen von Entzugserscheinungen schwankt, je nach Wirkungsdauer der Substanz, zwischen ein paar Stunden und einer Woche oder mehr nach Absetzen der Therapie.

Um das Risiko einer Abhängigkeit auf ein Minimum zu reduzieren, sollten Benzodiazepine nur nach sorgfältiger Prüfung der Indikation verschrieben und über möglichst kurze Dauer (als Hypnotikum zum Beispiel in der Regel nicht länger als zwei Wochen) eingenommen werden. Ob eine Weiterführung der Behandlung notwendig ist, muss periodisch überprüft werden. Eine längere Behandlung ist nur bei bestimmten Patienten (zum Beispiel mit Panikzuständen) indiziert, wobei der Nutzen im Vergleich zu den Risiken weniger klar ist.

Zur Vermeidung von Entzugserscheinungen empfiehlt sich in jedem Falle ein ausschleichendes Absetzen, indem die Dosis stufenweise reduziert wird. Bei Auftreten von Entzugserscheinungen ist eine engmaschige ärztliche Überwachung und Unterstützung des Patienten erforderlich.

### **Interaktionen**

Midazolam wird überwiegend über das Isoenzym CYP3A4 des Zytochroms P450 metabolisiert. Bis zu 25% des gesamten Zytochrom P450-Systems in der Leber von Erwachsenen gehören zu der CYP3A4 Untergruppe. Es ist möglich, dass Inhibitoren (z.B. Nefazodon, Ketoconazole) (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») und Induktoren dieses Isozyms zu Interaktionen mit Midazolam führen.

#### *Klinisch beobachtete Interaktionen*

##### *Mit Dormicum Tabletten durchgeführte Interaktionsstudie*

###### *CYP3A4-Hemmer*

###### *Ketoconazol/Nefazodon*

Eine pharmakodynamische Interaktion von Midazolam mit Ketokonazol und Nefazodon wurde nachgewiesen. (Beeinträchtigung bei psychometrischen Tests). Ketokonazol führte zum Anstieg der AUC von Midazolam auf 1590%, Nefazodon bewirkte einen Anstieg der AUC von Midazolam auf 217%. Die pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktion zwischen Midazolam und diesen beiden Arzneimitteln ist klinisch signifikant. Es ist daher nicht empfehlenswert, Midazolam gemeinsam mit einem dieser beiden Arzneimittel zu verabreichen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### *Mit Dormicum Ampullen durchgeführte Interaktionsstudien*

###### *CYP3A4-Hemmer*

###### *Itraconazol und Fluconazol*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Dormicum mit Itraconazol oder Fluconazol nahm die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam von 2,9 auf 7,0 Stunden (Itraconazol) oder von 2,9 auf 4,4 Stunden (Fluconazol) zu.

Bei einer Bolusinjektion von Midazolam zur kurzfristigen Sedierung wird die Wirkung von Midazolam durch Itraconazol und Fluconazol nicht in einem klinisch signifikanten Mass verstärkt; eine Dosisreduktion ist deshalb nicht notwendig. Wenn Midazolam dagegen in hohen Dosen verabreicht wird, kann eine Dosisanpassung notwendig sein. Intravenöse Langzeitinfusionen mit Midazolam bei Patienten, welche mit Antimykotika behandelt werden, z.B. während einer Intensivpflegebehandlung, können eine langanhaltende hypnotische Wirkung zur Folge haben, wenn die Dosis nicht nach Wirkung titriert wird.

###### *Erythromycin*

Die gleichzeitige Behandlung mit Dormicum und Erythromycin verlängerte die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam von 3,5 auf 6,2 Stunden. Obwohl nur relativ unbedeutende pharmakodynamische Veränderungen beobachtet wurden, ist es ratsam, die Dosierung von intravenösem Midazolam anzupassen, besonders wenn hohe Dosen verwendet werden.

###### *Cimetidin und Ranitidin*

Cimetidin erhöhte die Plasmakonzentration von Midazolam im steady state um 26%, Ranitidin dagegen hatte keinen Einfluss.

Die gleichzeitige Verabreichung von Midazolam mit Cimetidin oder Ranitidin hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Midazolam. Diese Resultate sprechen dafür, dass intravenöses Midazolam zusammen mit Cimetidin und Ranitidin in der üblichen Dosierung verwendet werden kann und keine Dosisanpassung notwendig ist.

###### *Ciclosporin*

Zwischen Ciclosporin und Midazolam besteht keine pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktion. Die Dosierung von Midazolam muss daher nicht angepasst werden, wenn dieses zusammen mit Ciclosporin gegeben wird.

###### *Nitrendipin*

Nitrendipin zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Midazolam. Beide Arzneimittel können gleichzeitig verabreicht werden, ohne dass die Dosierung von Midazolam angepasst werden muss.

### *Saquinavir*

Bei 12 gesunden Freiwilligen, die nach einer Vorbehandlung mit Saquinavir (1200 mg dreimal täglich) während 3 oder 5 Tagen zusätzlich eine intravenöse Einzeldosis von 0,05 mg/kg Midazolam erhielten, war die Midazolam-Clearance um 56% vermindert und die Eliminationshalbwertszeit von 4,1 auf 9,5 Stunden verlängert. Nur die subjektive Wirkung von Midazolam (visuelle Analogskalen mit dem Beurteilungskriterium «Gesamtwirkung des Medikaments») wurde durch Saquinavir verstärkt.

Eine intravenöse Bolusinjektion von Midazolam kann daher in Kombination mit Saquinavir gegeben werden. Bei einer intravenösen Langzeitinfusion von Midazolam dagegen wird empfohlen, die gesamte Dosis um 50% zu verringern (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») um eine verzögerte Aufwachphase zu verhindern.

### *Orale Kontrazeptiva*

Die Pharmakokinetik von intramuskulär verabreichtem Midazolam wurde durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht verändert. Die beiden Arzneimittel können ohne Dosisanpassung gleichzeitig verabreicht werden.

### *Andere Interaktionen*

#### *Natrium-Valproat*

Die Verdrängung von Midazolam aus seiner Plasmaproteinbindung durch Natrium-Valproat kann die Reaktion auf Midazolam verstärken. Es muss daher darauf geachtet werden, die Dosierung von Midazolam bei Epilepsie-Patienten entsprechend anzupassen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### *Lidocain*

Midazolam hatte keinen Einfluss auf die Plasmaproteinbindung von Lidocain bei Patienten, denen Lidocain als Antiarrhythmicum oder Lokalanästhetikum verabreicht wurde.

Dormicum verstärkt den zentral-sedativen Effekt von Neuroleptika, Tranquilizern, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika, Narkotika, Antiepileptika und Antihistaminika. Diese Wirkungsverstärkung ist gegebenenfalls therapeutisch nutzbar. Der Wirkungsverstärkung ist bei Risikopatienten besondere Beachtung zu schenken. Die gegenseitige Potenzierung von Alkohol und Dormicum kann im Einzelfall unvorhersehbare Reaktionen bewirken (keine alkoholischen Getränke während mindestens zwölf Stunden nach der parenteralen Verabreichung).

Die intravenöse Verabreichung von Midazolam verringert die für eine Allgemeinanästhesie erforderliche minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Halothan.

### ***Schwangerschaft/Stillzeit***

#### *Schwangerschaft*

Es gibt klare Hinweise für Risiken des menschlichen Fetus in Verbindung mit Benzodiazepin-Verabreichung während der Schwangerschaft.

Dormicum sollte deshalb im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klar notwendig.

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, Atemdepression, Entzugssymptome sowie Hypothermie bewirken.

#### *Stillzeit*

Midazolam kann in die Muttermilch übertreten. Deshalb ist bei stillenden Müttern Vorsicht geboten.

#### *Orale Kontrazeptiva*

Siehe «Interaktionen».

### ***Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen***

Dormicum hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Patienten, denen Dormicum parenteral verabreicht wird, sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie während mindestens zwölf Stunden kein Fahrzeug lenken und keine Maschine bedienen dürfen.

### ***Unerwünschte Wirkungen***

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach Injektion von Dormicum beobachtet:

#### ***Psychische Störungen***

Euphorie, Halluzinationen.

Es wurden auch paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschliesslich tonisch-klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutausbrüche, Aggressivität, paroxysmale Erregungszustände und Tätlichkeiten beobachtet, vor allem bei Kindern und Betagten.

#### ***Nervensystem***

Schläfrigkeit und langanhaltende Sedation, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, postoperative Sedation, anterograde Amnesie, deren Dauer direkt mit der verabreichten Dosis korreliert. Die anterograde Amnesie kann auch nach Beendigung des Eingriffs noch vorhanden sein und in Einzelfällen wurde eine länger anhaltende Amnesie beobachtet.

Es wurden auch paradoxe Reaktionen wie unwillkürliche Bewegungen (einschliesslich tonisch-klonischer Krämpfe und Muskelzittern) beobachtet, vor allem bei Kindern und Betagten.

Bei Früh- und Neugeborenen sind Konvulsionen gemeldet worden.

Die Verabreichung von Dormicum kann - auch in therapeutischer Dosierung - zu einer körperlichen Abhängigkeit führen. Beim Absetzen nach einer intravenösen Langzeitbehandlung können, insbesondere wenn dies abrupt geschieht, Entzugssymptome auftreten. Dabei wurden auch entzugsbedingte zerebrale Krampfanfälle beobachtet.

#### ***Herz/Kreislauf***

In seltenen Fällen sind schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen aufgetreten: Herzstillstand. Zu diesen lebensbedrohlichen Zwischenfällen kann es insbesondere bei über 60-jährigen Patienten und bei Patienten mit bereits bestehender Atem- oder Herzinsuffizienz kommen, vor allem bei zu rascher und hochdosierter Injektion (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Es wurden ausserdem die folgenden kardiorespiratorischen Nebenwirkungen beobachtet:

Hypotonie, geringfügige Zunahme der Herzfrequenz, gefässerweiternde Wirkung, Dyspnoe.

#### ***Respiration, thorakale- und/oder sternale Störungen***

In seltenen Fällen sind schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen aufgetreten. Diese umfassen Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Zu diesen lebensbedrohlichen Zwischenfällen kann es insbesondere bei über 60-jährigen Patienten und bei Patienten mit bereits bestehender Atem- oder Herzinsuffizienz kommen, vor allem bei zu rascher und hochdosierter Injektion (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

In Einzelfällen trat nach der Injektion von Dormicum ein Laryngospasmus auf.

#### ***Gastrointestinaltrakt***

Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf, Verstopfung, Mundtrockenheit.

#### ***Haut und subcutanes Gewebe***

Hautausschlag Urticaria, Juckreiz.

#### ***Sonstige Reaktionen (Reaktionen am Applikationsort)***

**Allgemeinstörungen:** In vereinzelten Fällen ist eine generalisierte Überempfindlichkeit gemeldet worden, deren Symptome von Hautveränderungen bis zu anaphylaktoiden Reaktionen gehen können.

**Lokale Reaktionen:** Rötung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Thrombophlebitis, Thrombose.

#### ***Überdosierung***

Die Symptome einer Überdosierung von Dormicum bestehen im Wesentlichen in einer Verstärkung der therapeutischen Wirkung (Sedation, Muskelschwäche, tiefer Schlaf) oder in einer paradoxen Erregung. In den meisten Fällen genügt die Überwachung der vitalen Funktionen.

Extreme Überdosen können zu Koma, Areflexie, kardiorespiratorischer Depression und Apnoe führen, die geeignete Gegenmassnahmen (Beatmung, kardiovaskuläre Unterstützung) erfordern. Die Effekte einer Überdosierung lassen sich sehr gut mit dem Benzodiazepinantagonisten Anexate® (Wirkstoff: Flumazenil) beherrschen.

Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil bei Mischintoxikationen und bei mit Benzodiazepinen behandelten Epilepsie-Patienten eingesetzt wird.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: N05CD08

#### **Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik**

Midazolam, der Wirkstoff von Dormicum, ist ein Derivat aus der Reihe der Imidazobenzodiazepine. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit.

Dank dem basischen Stickstoff in Stellung 2 des Imidazobenzodiazepin-Ringsystems vermag der Wirkstoff von Dormicum mit Säuren wasserlösliche Salze zu bilden. Diese ergeben eine stabile Injektionslösung.

Pharmakologisch zeichnet sich Dormicum durch einen raschen Wirkungseintritt und wegen schneller metabolischer Umwandlung durch eine kurze Wirkungsdauer aus. Dormicum weist eine geringe Toxizität und dadurch eine grosse therapeutische Breite auf.

Dormicum hat eine sehr schnelle sedierende und schlafanstossende Wirkung. Ebenfalls vorhanden sind ein anxiolytischer, ein antikonvulsiver und ein muskelrelaxierender Effekt.

Nach intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung tritt eine anterograde Amnesie von kurzer Dauer ein (der Patient erinnert sich nicht an Ereignisse, die während der intensivsten Wirkung des Mittels eintreten).

#### **Klinische Wirksamkeit**

Klinische Studien an Patienten belegen die unter «Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten» aufgeführten Indikationen nach intravenöser und rektaler Verabreichung von Dormicum.

### **Pharmakokinetik**

#### **Absorption**

##### **Absorption nach intramuskulärer Injektion**

Die Absorption von Midazolam aus dem Muskelgewebe ist rasch und vollständig. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt über 90%.

##### **Absorption nach rektaler Verabreichung**

Nach rektaler Verabreichung wird Midazolam rasch absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ungefähr 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt zirka 50%.

#### **Distribution**

Wird Dormicum intravenös injiziert, so zeigt die Plasmakonzentration-Zeit-Kurve eine oder zwei ausgeprägte Verteilungsphasen. Das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (steady state) beträgt 0,7-1,2 l/kg. Midazolam wird zu 96-98% an Plasmaproteine gebunden. Für die Plasmaproteinbindung ist hauptsächlich Albumin verantwortlich. Es erfolgt auch ein langsamer, unbedeutender Übertritt in den Liquor.

Beim Menschen wurde nachgewiesen, dass Midazolam die Plazentarschranke langsam passiert und in den fetalen Kreislauf übertritt. 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. Geringe Mengen Midazolam wurden beim Menschen auch in der Muttermilch nachgewiesen.

#### **Metabolismus**

Midazolam wird praktisch vollständig durch Biotransformation eliminiert. Weniger als 1% der Dosis erscheint im Urin als unveränderte Substanz. Midazolam wird durch das Isozym Cytochrom P450 3A4 hydroxyliert. Der Hauptmetabolit in Urin und Plasma ist  $\alpha$ -Hydroxymidazolam. 60-80% der Dosis werden im Urin in Form von glucuronsäurekonjugiertem  $\alpha$ -Hydroxymidazolam ausgeschieden. Die Plasmakonzentration von  $\alpha$ -Hydroxymidazolam beträgt 12% derjenigen der Muttersubstanz. Der



Extraktionsanteil durch die Leber wurde auf 30-60% geschätzt. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten beträgt weniger als 1 Stunde.  $\alpha$ -Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt jedoch nur minimal (ungefähr 10%) zur Wirkung von intravenös verabreichtem Midazolam bei. Es gibt keine Hinweise auf einen genetischen Polymorphismus bezüglich des oxydativen Metabolismus von Midazolam (siehe «Interaktionen»).

#### *Elimination*

Bei gesunden Probanden liegt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 1,5 und 3,5 Stunden. Die Plasmaclearance liegt im Bereich von 300-500 ml/min. Wird Midazolam mittels i.v. Infusion verabreicht, so unterscheidet sich seine Eliminationskinetik nicht von derjenigen nach Bolusinjektion.

#### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

Bei über 60-jährigen Personen kann die Eliminationshalbwertszeit bis auf das Vierfache verlängert sein.

##### *Kinder*

Die rektale Absorptionsrate ist bei Kindern gleich gross wie bei Erwachsenen. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) nach i.v. und rektaler Verabreichung dagegen ist bei Kindern im Alter von 3-10 Jahren kürzer als bei Erwachsenen. Dieser Unterschied entspricht einer erhöhten metabolischen Clearance bei Kindern.

##### *Neugeborene*

Bei Neugeborenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit im Durchschnitt 6-12 Stunden, vermutlich bedingt durch eine Unreife der Leber; die Clearance ist vermindert (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten mit Zirrhose länger und die Clearance geringer sein als bei gesunden Freiwilligen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz entspricht derjenigen bei gesunden Freiwilligen. Jedoch sind Niereninsuffiziente empfindlicher auf die sedativen Effekte von Midazolam. Deswegen, und aufgrund eines höheren Anteils ungebundenen Wirkstoffes, kann eine Verminderung der Infusionsrate notwendig sein.

##### *Schwer kranke Patienten*

Bei schwer kranken Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam verlängert.

##### *Patienten mit Herzinsuffizienz*

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit länger als bei gesunden Freiwilligen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### **Präklinische Daten**

##### *Mutagenes und kanzerogenes 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 Anwendung von Midazolam nicht zu erwarten sind.

##### *Reproduktionstoxikologie*

Midazolam passiert wie alle Benzodiazepine die Plazenta. Das Missbildungsrisiko bei Einnahme 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 nach Überdosierungen und Vergiftungen liegen vor. Eine Anwendung zum Geburtstermin kann zum floppy infant syndrome führen.

##### *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.

**Sonstige Hinweise**

**Inkompatibilitäten**

Midazolam fällt aus in Natriumbicarbonat.

Das Arzneimittel darf nur mit den unter «Hinweise für die Handhabung» aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Verpackung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Infusionslösungen (siehe «Hinweis für die Handhabung») bleiben während 24 Stunden bei Raumtemperatur (oder drei Tage bei 5 °C) physikalisch und chemisch stabil.

**Besondere Lagerungshinweise**

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

**Hinweise für die Handhabung**

**Kompatibilität mit Infusionslösungen:** Die Ampullenlösung von Dormicum kann mit Natriumchlorid 0,9%, Glukose 5% und 10%, Lävulose 5%, Ringer-Lösung und Hartmann-Lösung verdünnt werden, und zwar in einem Mischverhältnis von 15 mg Midazolam pro 100-1000 ml Infusionslösung. Diese Lösungen bleiben während 24 Stunden bei Raumtemperatur (oder drei Tage bei 5 °C) physikalisch und chemisch stabil.

Die Ampullenlösung von Dormicum darf nicht mit Macrodex 6% in Glucose verdünnt oder mit alkalischen Injektionslösungen gemischt werden.

**Zulassungsvermerk**

44448 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

Roche Pharma (Schweiz) AG, 4153 Reinach.

**Stand der Information**

Oktober 2001.

---

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2006 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [01.12.2005]



# Midazolam HCl Injection

## PACKAGE INSERT

### MIDAZOLAM HCl INJECTION

Rx only



#### WARNING

##### Adult and Pediatrics

Intravenous midazolam has been associated with respiratory depression and respiratory arrest, especially when used for sedation in noncritical care settings. In some cases, where this was not recognized promptly and treated effectively, death or hypoxic encephalopathy has resulted. Intravenous midazolam should be used only in hospital or ambulatory care settings, including physicians' and dental offices, that provide for continuous monitoring of respiratory and cardiac function, ie, pulse oximetry. Immediate availability of resuscitative drugs and age- and size-appropriate equipment for bag-valve-mask ventilation and intubation, and personnel trained in their use and skilled in airway management should be assured (see WARNINGS). For deeply sedated pediatric patients, a dedicated individual, other than the practitioner performing the procedure, should monitor the patient throughout the procedure.

The initial intravenous dose for sedation in adult patients may be as little as 1 mg, but should not exceed 2.5 mg in a normal healthy adult. Lower doses are necessary for older (over 60 years) or debilitated patients and in patients receiving concomitant narcotics or other central nervous system (CNS) depressants. The initial dose and all subsequent doses should always be titrated slowly; administer over at least 2 minutes and allow an additional 2 or more minutes to fully evaluate the sedative effect. The use of the 1 mg/mL formulation or dilution of the 1 mg/mL or 5 mg/mL formulation is recommended to facilitate slower injection. Doses of sedative medications in pediatric patients must be calculated on a mg/kg basis, and initial doses and all subsequent doses should always be titrated slowly. The initial pediatric dose of midazolam for sedation/analgesia/amnesia is age, procedure, and route dependent (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, PEDIATRIC PATIENTS for complete dosing information).

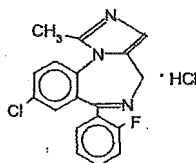
##### Neonates

Midazolam should not be administered by rapid injection in the neonatal population. Severe hypotension and seizures have been reported following rapid IV administration, particularly with concomitant use of fentanyl (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Usual Neonatal Dose for complete information).

#### DESCRIPTION

Midazolam is a water-soluble benzodiazepine available as a sterile, nonpyrogenic parenteral dosage form for intravenous or intramuscular injection. Each mL contains midazolam hydrochloride equivalent to 1 mg or 5 mg midazolam compounded with 0.8% sodium chloride and 0.01% edetate disodium with 1% benzyl alcohol as preservative, and sodium hydroxide and/or hydrochloric acid for pH adjustment, pH 2.9-3.7.

Midazolam is a white to light yellow crystalline compound, insoluble in water. The hydrochloride salt of midazolam, which is formed *in situ*, is soluble in aqueous solutions. Chemically, midazolam HCl is 8-chloro-6-[2-(fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine hydrochloride. Midazolam hydrochloride has the molecular formula  $C_{16}H_{12}ClFN_3$ ·HCl, a calculated molecular weight of 362.25 and the following structural formula:



#### CLINICAL PHARMACOLOGY

Midazolam is a short-acting benzodiazepine central nervous system (CNS) depressant.

The effects of midazolam on the CNS are dependent on the dose administered, the route of administration, and the presence or absence of other medications. Onset time of sedative effects after IM administration in adults is 15 minutes, with peak sedation occurring 30 to 60 minutes following injection. In one adult study, when tested the following day, 73% of the patients who received midazolam intramuscularly had no recall of memory cards shown 30 minutes following drug administration; 40% had no recall of the memory cards shown 60 minutes following drug administration. Onset time of sedative effects in the pediatric population begins within 5 minutes and peaks at 15 to 30 minutes depending upon the dose administered. In pediatric patients, up to 85% had no recall of pictures shown after receiving intramuscular midazolam compared with 5% of the placebo controls.

Sedation in adult and pediatric patients is achieved within 3 to 5 minutes after intravenous (IV) injection; the time of onset is affected by total dose administered and the concurrent administration of narcotic premedication. Seventy-one percent of the patients in endoscopy studies had no recall of introduction of the endoscope; 82% of the patients had no recall of withdrawal of the endoscope. In one study of pediatric patients undergoing lumbar puncture or bone marrow aspiration, 88% of patients had impaired recall vs 9% of the placebo controls. In another pediatric oncology study, 91% of midazolam treated patients were amnesic compared with 35% of patients who had received fentanyl alone.

When midazolam is given IV as an anesthetic induction agent, induction of anesthesia occurs in approximately 1.5 minutes when narcotic premedication has been administered and in 2 to 2.5 minutes without narcotic premedication or other sedative premedication. Some impairment in a test of memory was noted in 90% of the patients studied. A dose response study of pediatric patients premedicated with 1.0 mg/kg intramuscular (IM) meperidine found that only 4 out of 6 pediatric patients who received 600 mcg/kg IV midazolam lost consciousness, with eye closing at  $108 \pm 140$  seconds. This group was compared with pediatric patients who were given thiopental 5 mg/kg IV; 6 out of 6 closed their eyes at  $20 \pm 3.2$  seconds. Midazolam did not dependably induce anesthesia at this dose despite concomitant opioid administration in pediatric patients.

Midazolam, used as directed, does not delay awakening from general anesthesia in adults. Gross tests of recovery after awakening (orientation, ability to stand and walk, suitability for discharge from the recovery room, return to baseline Thiegey competency) usually indicate recovery within 2 hours but recovery may take up to 6 hours in some cases. When compared with patients who received thiopental, patients who received midazolam generally recovered at a slightly slower rate. Recovery from anesthesia or sedation for procedures in pediatric patients depends on the dose of midazolam administered, coadministration of other medications causing CNS depression and duration of the procedure.

In patients without intracranial lesions, induction of general anesthesia with IV midazolam is associated with a moderate decrease in cerebrospinal fluid pressure (lumbar puncture measurements), similar to that observed following IV thiopental. Preliminary data in neurosurgical patients with normal intracranial pressure but decreased compliance (subarachnoid screw measurements) show comparable elevations of intracranial pressure with midazolam and with thiopental during intubation. No similar studies have been reported in pediatric patients.

The usual recommended intramuscular premedicating doses of midazolam do not depress the ventilatory response to carbon dioxide stimulation to a clinically significant extent in adults. Intravenous induction doses of midazolam depress the ventilatory response to carbon dioxide stimulation for 15 minutes or more beyond the duration of ventilatory depression following administration of thiopental in adults. Impairment of ventilatory response to carbon dioxide is more marked in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Sedation with IV midazolam does not adversely affect the mechanics of respiration (resistance, static recoil, most lung volume measurements); total lung capacity and peak expiratory flow decrease significantly but static compliance and maximum expiratory flow at 50% of awake total lung capacity ( $V_{50}$ ) increase. In one study of pediatric patients under general anesthesia, intramuscular midazolam (100 or 200 mcg/kg) was shown to depress the response to carbon dioxide in a dose-related manner.

In cardiac hemodynamic studies in adults, IV induction of general anesthesia with midazolam was associated with a slight to moderate decrease in mean arterial pressure, cardiac output, stroke volume and systemic vascular resistance. Slow heart rates (less than 65/minute), particularly in patients taking propranolol for angina, tended to rise slightly; faster heart rates (eg, 85/minute) tended to slow slightly. In pediatric patients, a comparison of IV midazolam (500 mcg/kg) with propofol (2.5 mg/kg) revealed a mean 15% decrease in systolic blood pressure in patients who had received IV midazolam vs a mean 25% decrease in systolic blood pressure following propofol.

##### Pharmacokinetics

Midazolam's activity is primarily due to the parent drug. Elimination of the parent drug takes place via hepatic metabolism of midazolam to hydroxylated metabolites that are conjugated and excreted in the urine. Six single-dose pharmacokinetic studies involving healthy adults yield pharmacokinetic parameters for midazolam in the following ranges: volume of distribution ( $V_d$ ), 1.0 to 3.1 L/kg; elimination half-life, 1.0 to 6.4 hours (mean approximately 3 hours); total clearance ( $Cl$ ), 0.26 to 0.54 L/hr/kg. In a parallel group study, there was no difference in the clearance in subjects administered 0.15 mg/kg ( $n=4$ ) and 0.50 mg/kg ( $n=4$ ) IV doses indicating linear kinetics. The clearance was successively reduced by approximately 30% at doses of 0.45 mg/kg ( $n=4$ ) and 0.6 mg/kg ( $n=5$ ) indicating non-linear kinetics in this dose range.

Absorption: The absolute bioavailability of the intramuscular route was greater than 80% in a crossover study in which healthy subjects ( $n=17$ ) were administered a 7.5 mg IV or IM dose. The mean peak concentration ( $C_{max}$ ) and time to peak ( $T_{max}$ ) following the IM dose was 80 ng/mL (20% CV) and 0.5 hr (50% CV).  $C_{max}$  for the 1-hydroxy metabolite following the IM dose was 8 ng/mL ( $T_{max}=1.0$  hr).

Following IM administration,  $C_{max}$  for midazolam and its 1-hydroxy metabolite were approximately one-half of those achieved after intravenous injection.

Distribution: The volume of distribution ( $V_d$ ) determined from six single-dose pharmacokinetic studies involving healthy adults ranged from 1.0 to 3.1 L/kg. Female gender, old age, and obesity are associated with increased values of midazolam  $V_d$ . In humans, midazolam has been shown to cross the placenta and enter into fetal circulation and has been detected in human milk and CSF (see Special Populations).

In adults and pediatric patients older than 1 year, midazolam is approximately 97% bound to plasma protein, principally albumin.

Metabolism: *In vitro* studies with human liver microsomes indicate that the biotransformation of midazolam is mediated by cytochrome P450 3A4. This cytochrome also appears to be present in gastrointestinal tract mucosa as well as liver. Sixty to seventy percent of the biotransformation products is 1-hydroxy-midazolam (also termed alpha-hydroxy-midazolam) while 4-hydroxy-midazolam constitutes 5% or less. Small amounts of a dihydroxy derivative have also been detected but not quantified. The principal urinary excretion products are glucuronide conjugates of the hydroxylated derivatives.

Drugs that inhibit the activity of cytochrome P450 3A4 may inhibit midazolam clearance and elevate steady-state midazolam concentrations.

Studies of the intravenous administration of 1-hydroxy-midazolam in humans suggest that 1-hydroxy-midazolam is at least as potent as the parent compound and may contribute to the net pharmacologic activity of midazolam. *In vitro* studies have demonstrated that the affinities of 1- and 4-hydroxy-midazolam for the benzodiazepine receptor are approximately 20% and 7%, respectively, relative to midazolam.

Excretion: Clearance of midazolam is reduced in association with old age, congestive heart failure, liver disease (cirrhosis) or conditions which diminish cardiac output and hepatic blood flow.

The principal urinary excretion product is 1-hydroxy-midazolam in the form of a glucuronide conjugate; smaller amounts of the glucuronide conjugates of 4-hydroxy- and dihydroxy-midazolam are detected as well. The amount of midazolam excreted unchanged in the urine after a single IV dose is less than 0.5% ( $n=5$ ). Following a single IV infusion in 5 healthy volunteers, 45% to 57% of the dose was excreted in the urine as 1-hydroxymethyl midazolam conjugate.

Pharmacokinetics - Continuous Infusion: The pharmacokinetic profile of midazolam following continuous infusion, based on 282 adult subjects, has been shown to be similar to that following single-dose administration for subjects of comparable age, gender, body habitus and health status. However, midazolam can accumulate in peripheral tissues with continuous infusion. The effects of accumulation are greater after long-term infusions than after short-term infusions. The effects of accumulation can be reduced by maintaining the lowest midazolam infusion rate that produces satisfactory sedation.

Infrequent hypotensive episodes have occurred during continuous infusion; however, neither the time to onset nor the duration of the episode appeared to be related to plasma concentrations of midazolam or alpha-hydroxy-midazolam. Further, there does not appear to be an increased chance of occurrence of a hypotensive episode with increased loading doses.

Patients with renal impairment may have longer elimination half-lives for midazolam (see Special Populations: Renal Failure).

##### Special Populations

Changes in the pharmacokinetic profile of midazolam due to drug interactions, physiological variables, etc., may result in changes in the plasma concentration-time profile and pharmacological response to midazolam in these patients. For example, patients with acute renal failure appear to have a longer elimination half-life for midazolam and may experience delayed recovery (see Special Populations: Renal Failure). In other groups, the relationship between prolonged half-life and duration of effect has not been established.

Pediatrics and Neonates: In pediatric patients aged 1 year and older, the pharmacokinetic properties following a single dose of midazolam reported in 10 separate studies of midazolam are similar to those in adults. Weight-normalized clearance is similar or higher (0.19 to 0.80 L/hr/kg) than in adults and the terminal elimination half-life (0.78 to 3.3 hours) is similar to or shorter than in adults. The pharmacokinetic properties during and following continuous intravenous infusion in pediatric patients in the operating room as an adjunct to general anesthesia and in the intensive care environment are similar to those in adults.

In seriously ill neonates, however, the terminal elimination half-life of midazolam is substantially prolonged (6.5 to 12.0 hours) and the clearance reduced (0.07 to 0.12 L/hr/kg) compared to healthy adults or other groups of pediatric patients.