



Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10,2 mg Midazolamhydrogenmaleat (entsprechend 7,5 mg Midazolam).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „ROCHE 7,5“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Sedation in der Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 bis 2 Filmtabletten (entsprechend 7,5 bis 15 mg Midazolam) 30 bis 60 Minuten vor dem diagnostischen oder operativen Eingriff.

Die maximale Dosis sollte nicht überschritten werden, da das Risiko für Nebenwirkungen des zentralen Nervensystems zunehmen könnte, einschließlich klinisch relevanter Atem- und kardiovaskulärer Depression.

Spezielle Dosierungshinweise

Bei älteren und/oder geschwächten Patienten ist eine Dosis von 7,5 mg empfohlen. Ältere Patienten zeigten eine längere Sedierung, weshalb bei diesen Patienten auch das Risiko einer Atem- und einer kardiovaskulären Depression höher sein kann. Deshalb sollte Dormicum 7,5 mg Filmtabletten bei älteren Patienten sehr vorsichtig angewendet werden und wenn nötig, eine niedrigere Dosierung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und verminderter Leberdurchblutung ist eine Dosis von 7,5 mg empfohlen. Dormicum 7,5 mg Filmtabletten sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sehr vorsichtig angewendet werden und wenn nötig, eine niedrigere Dosierung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann es zu einer Zunahme des Hauptmetaboliten von Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam Glucuronid, kommen, was zu einer wahrnehmbaren und verlängerten Sedierung führt und möglicherweise eine klinisch relevante Atem- und kardiovaskuläre Depression umfasst. Deshalb sollte Dormicum 7,5 mg Filmtabletten bei dieser Patientengruppe vorsichtig dosiert werden. Die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg und wenn nötig, sollte eine niedrigere Dosierung in Erwägung gezogen werden.

Bei folgenden Patientengruppen kann es zu einer verlängerten und verstärkten Wirkung von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten kommen:

- bei Intensivpatienten
- bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Adipositas

In diesen Fällen sollte eine niedrigere Dosis individuell gewählt werden.

Art der Anwendung

Dormicum 7,5 mg Filmtabletten werden unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein und auf eine Einzelgabe beschränkt werden. Generell kann die Behandlungsdauer zwischen einigen Tagen und maximal 2 Wochen variieren. Das Ausschleichen sollte individuell angepasst werden. Die Behandlung mit Dormicum 7,5 mg Filmtabletten sollte nicht abrupt beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

In bestimmten Fällen kann es nötig sein, über die maximale Behandlungsdauer hinaus zu behandeln. Tritt dieser Fall ein, darf dies nicht ohne vorherige Reevaluation des Patientenstatus erfolgen. Aufgrund der schnell beginnenden Wirkung der Dormicum 7,5 mg Filmtabletten sollten diese direkt vor dem Schlafen gehen unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden. Dormicum 7,5 mg Filmtabletten kann zu jeder Tageszeit eingenommen werden und sorgt danach beim Patienten für einen ununterbrochenen Schlaf von 7 bis 8 Stunden.

Eine Prämedikation mit Midazolam kurz vor einem Eingriff führt zu einer Sedierung sowie gegebenenfalls zu einer Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens.

Die gleichzeitige Gabe von Midazolam und Anticholinergika ist möglich.

Die Patienten müssen nach der Gabe von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten entsprechend beobachtet werden, da die Empfindlichkeit einzelner Patienten unterschiedlich sein kann und Symptome einer Überdosierung auftreten können.

4.3 Gegenanzeigen

Dormicum 7,5 mg Filmtabletten darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Abhängigkeitsanamnese;
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakaintoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium);
- Myasthenia gravis;
- schwerer Ateminsuffizienz;
- Schlafapnoe-Syndrom;
- schwerer Leberinsuffizienz;
- Kindern;
- gleichzeitiger Behandlung mit Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und HIV-Proteaseinhibitoren (einschließlich Ritonavir-geboosteter Kombinationspräparate) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gewöhnung

Es kann zu einem geringen Wirksamkeitsverlust des hypnotischen Effekts von kurzwirksamen Benzodiazepinen kommen, wenn diese über einige Wochen wiederholt angewendet werden.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und sollte nicht die Dauer von 2 Wochen überschreiten. Das Ausschleichen sollte individuell angepasst werden. Eine Verlängerung der Behandlung über die maximale Behandlungsdauer hinaus darf nicht ohne vorherige Reevaluation des Patientenstatus erfolgen.

„Rebound-Insomnie“

Wenn die Therapie mit Dormicum 7,5 mg Filmtabletten unterbrochen wird, kann Insomnie wieder auftreten, möglicherweise mit einem höheren Schweregrad als vor dem Beginn der Behandlung („Rebound-Insomnie“). „Rebound-Insomnie“, ein vorübergehendes Syndrom, kann von anderen Reaktionen wie Gefühlsschwankungen, Angst und Ruhelosigkeit begleitet werden. Das Risiko für eine „Rebound-Insomnie“ ist nach einer abrupten Unterbrechung der Behandlung größer. Deshalb wird empfohlen, die Dosierung schrittweise zu senken.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann. Um dieses Risiko zu verringern, sollten die Patienten nach Möglichkeit sicherstellen, dass sie einen ununterbrochenen Schlaf von 7 bis 8 Stunden haben (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung.

Restwirkung

Sofern die orale Dosis von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten nicht größer als 15 mg/Tag ist und der Patient einen ungestörten Schlaf von 7 bis 8 Stunden hat, wird bei normalen Patienten keine Restwirkung nach oraler Anwendung von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten beobachtet. Dies wurde durch klinische Beobachtungen mit sensitiven pharmakologischen Methoden bestätigt.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen, wie Ruhelosigkeit, Agitation, Reizbarkeit, Aggression und seltener Wahnvorstellung, Zorn, Albtraum, Halluzination, Psychose, unangemessenem Verhalten und anderen verhaltensbezogenen Reaktionen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Spezielle Patientengruppen

Bei älteren und/oder geschwächten Patienten als auch bei Patienten mit Atem- oder Herzinsuffizienz oder hirnorganischen Veränderungen beträgt die empfohlene Dosis

Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten

Roche

7,5 mg. Es kann sein, dass diese Patienten gegenüber klinischen Nebenwirkungen von Midazolam, wie kardiorespiratorische Depression, empfindlicher sind. Deshalb sollte Dormicum 7,5 mg Filmtabletten bei dieser Patientenpopulation sehr vorsichtig angewendet werden und wenn nötig eine geringere Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierungsangaben für Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung sind unter Abschnitt 4.2 beschrieben.

Eine verstärkte und verlängerte Wirkung des Präparates wurde außerdem bei Adipositas und einigen Intensivpatienten beobachtet. Die Dosierung ist entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Benzodiazepine sind nicht zur primären Behandlung einer Psychose empfohlen. Benzodiazepine sollten nicht alleine zur Behandlung von Depression oder Angst verbunden mit Depressionen angewendet werden, da es bei diesen Patienten zum Suizid kommen kann.

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol/ zentraldämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten mit Alkohol und/oder zentraldämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden. Eine solche gleichzeitige Anwendung kann die klinische Wirkung von Dormicum verstärken und möglicherweise zu schwerer Sedierung, klinisch relevanter Atemdepression und/oder kardiovaskulärer Depression führen.

Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese

Die Anwendung von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese ist zu vermeiden.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die CYP3A Aktivität verändern

Die Pharmakokinetik von Midazolam wird durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) verändert. Hierdurch können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Midazolam verstärkt oder abgeschwächt werden und eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose-Intoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dormicum 7,5 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten kann zu einer physischen und

psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Behandlungsdauer und ist ebenfalls bei Patienten mit Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch in der Anamnese größer.

Entzugserscheinungen

Entzugserscheinungen können aus Kopfschmerzen, Muskelschmerz, extremer Angst, Spannung, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit und Reizbarkeit bestehen. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Geräuschüberempfindlichkeit, Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und physischen Kontakt, Halluzinationen oder Krämpfe.

Da die Gefahr von Entzugserscheinungen und/oder „Rebound-Insomnie“ nach einem plötzlichen Absetzen der Behandlung größer ist, wird ein allmähliches Ausschleichen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Midazolam wird fast ausschließlich über die CYP3A-Isoenzyme des Zytochroms P450 (CYP450) vermittelt (siehe Abschnitt 5.2). CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren, aber auch andere Wirkstoffe (siehe unten) können zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Midazolam führen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Der Metabolismus von Midazolam unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam im Vergleich zur intravenösen Anwendung stärker ausgeprägt, vor allem da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorliegt. Der Grund dafür ist, dass beim oralen Applikationsweg sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit geändert werden, während beim parenteralen Applikationsweg nur eine Änderung in der systemischen Clearance zum Tragen kommt. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren kann die Wirkungen von Midazolam verstärken und verlängern oder abschwächen und verkürzen. Eine entsprechende Anpassung der Midazolam-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Im Falle einer CYP3A-Induktion bzw. einer irreversiblen CYP3A-Inhibition (einer sogenannten Mechanismus-basierten Inhibition), kann die Wirkung auf die Pharmakokinetik von Midazolam über mehrere Tage bis zu einigen Wochen nach Gabe des CYP3A-Modulators anhalten. Entsprechende Beispiele sind: Clarithromycin, Erythromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Verapamil und Diltiazem.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit den oralen Kontrazeptiva Ethinylestradiol/Norgestrel (Mechanismus-basierten Inhibitoren) ist die Verfügbarkeit von Midazolam nicht signifikant verändert.

Midazolam verändert die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel soweit bekannt nicht.

Klassifizierung von CYP3A-Inhibitoren

CYP3A-Inhibitoren können entsprechend der Stärke ihrer inhibierenden Wirkung und der Bedeutung der klinischen Veränderungen bei gleichzeitiger Anwendung mit oralem Midazolam klassifiziert werden:

- **Sehr starke Inhibitoren:** Die Midazolam-AUC wird um mehr als das 10-Fache und die $-C_{\max}$ um mehr als das 3-Fache erhöht. Hierzu gehören folgende Wirkstoffe: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (einschließlich Ritonavir-geboosteter Kombinationspräparate).

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Midazolam mit sehr starken CYP3A-Inhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- **Starke Inhibitoren:** Die Midazolam-AUC wird um das 5- bis 10-Fache und die $-C_{\max}$ um mehr als das 3-Fache erhöht, und **mäßige Inhibitoren:** Die Midazolam-AUC wird um das 2- bis 5-Fache und die $-C_{\max}$ um das 2- bis 3-Fache erhöht. Zu den mäßigen Inhibitoren gehören folgende Wirkstoffe: Fluconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Diltiazem, Verapamil, Nefazodon, Aprepitant, Tabimorlin.

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit starken und mäßigen CYP3A-Inhibitoren erfordert eine sorgfältige Bewertung des Zustandes des Patienten hinsichtlich seiner besonderen Empfindlichkeit für die möglichen Nebenwirkungen von Midazolam (siehe Abschnitt 4.4).

- **Schwache Inhibitoren:** Die Midazolam-AUC wird um das 1,25- bis weniger als 2-Fache und die $-C_{\max}$ um das 1,25- bis weniger als 2-Fache erhöht. Hierzu gehören folgende Wirkstoffe und pflanzlichen Arzneimittel: Posaconazol, Roxithromycin, Cimetidin, Ranitidin, Fluvoxamin, Bicalutamid, Propiverin, Grapefruitsaft, Purpursonnenhut (*Echinacea purpurea*), Kanadische Gelbwurzel.

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit schwachen CYP3A-Inhibitoren führt gewöhnlich zu keiner relevanten Änderung der Midazolam-Wirkung.

CYP3A-Induktoren

Patienten, die Midazolam zusammen mit CYP3A-Induktoren anwenden, können eine höhere Midazolam-Dosis benötigen. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren. Zu den starken CYP3A-Induktoren gehören bekanntermaßen Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin. Beispiele für mäßige CYP3A-Induktoren sind Efavirenz und Johanniskraut.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, führt voraussichtlich zu einer



Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten

verstärkten Sedierung und Atemdepression. Beispiele sind unter anderem Opiatderivate (wenn sie als Analgetika, Antitussiva oder in der Substitutionstherapie eingesetzt werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (bei Anwendung als Anxiolytika oder Hypnotika), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat; sedierende Antidepressiva, ältere H₁-Antihistaminika und zentralwirksame Antihypertensiva.

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Bei Anwendung von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten ist deshalb Alkohol zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

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

Arzneimittel, die die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis verbessern, wie z.B. der Acetylcholinesterase-Inhibitor Physostigmin, kehrten die hypnotische Wirkung von Midazolam um. Ebenso kehrten 250 mg Koffein die hypnotische Wirkung von Midazolam teilweise um.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Midazolam bei Schwangeren vor.

Dormicum 7,5 mg Filmtabletten dürfen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist und es keine andere sichere Alternative gibt.

Wenn dieses Arzneimittel einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie darauf hingewiesen werden ihren Arzt zu kontaktieren, um das Arzneimittel abzusetzen, wenn sie schwanger wird oder vermutet schwanger zu sein.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach 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 und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Wenn aus zwingenden Gründen Benzodiazepine in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht werden, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Herzfrequenz, Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie und Trinkschwäche (Floppy-infant-Syndrome) zu erwarten.

Stillzeit

Da Midazolam in die Muttermilch übergeht, sollte Dormicum 7,5 mg Filmtabletten wäh-

rend der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nach Einnahme von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten wurde über das Auftreten folgender Nebenwirkungen berichtet (*Häufigkeit nicht bekannt; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*):

Die Häufigkeitskategorien sind die Folgenden:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

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

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

Sehr selten: $< 1/10.000$

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome einer Überdosierung äußern sich vornehmlich als eine Steigerung der pharmakologischen Wirkungen; Schläfrigkeit, geistige Verwirrtheit, Lethargie und Muskelrelaxation oder paradoxe Erregung.

Benzodiazepine führen im Allgemeinen zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nyctagmus. Eine Überdosierung mit Midazolam ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels selten lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses in der Regel einige Stunden an, es kann sich aber auch länger hinziehen und zyklisch verlaufen, vor allem bei älteren Patienten. Die atemdepressiven

Wirkungen von Benzodiazepinen sind bei Patienten mit vorbestehenden Atemwegserkrankungen schwerwiegender.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentraldämpfender Mittel, einschließlich Alkohol.

Therapie

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen. Unterstützende Maßnahmen sollten je nach klinischem Zustand des Patienten eingeleitet werden. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Wurde Midazolam oral eingenommen, ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen, wie z.B. die Gabe von Aktivkohle, innerhalb der ersten 1–2 Stunden, zu verhindern. Wenn Aktivkohle gegeben wird, ist das Freihalten der Atemwege bei schlaftrigen Patienten zwingend notwendig. Bei Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden, dies sollte jedoch keine Routinemaßnahme sein.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika/Benzodiazepine
ATC-Code: N05CD08.

Midazolam, der Wirkstoff von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten, ist der erste Vertreter der Imidazobenzodiazepine und zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt und kurze Wirkdauer aus, da unter anderem Midazolam im Organismus schnell abgebaut wird. Pharmakologisch wirkt Midazolam **schlafanstoßend**, anxiolytisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Midazolam potenziert wie die anderen Benzodiazepine die zentraldepressiven Effekte von Alkohol, Barbituraten und Neuroleptika.

Die im Tierexperiment 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.

Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten



Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Überempfindlichkeit, Angioödem	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Verwirrheitszustände***, emotionale Störung***, Euphorie Libidostörung Depression (eine vorbestehende Depression kann durch die Behandlung mit Benzodiazepinen demaskiert werden) Ruhelosigkeit*, Agitiertheit*, Reizbarkeit*, Aggression*, Wahnvorstellung*, Ärger*, Albträume*, Halluzinationen*, Psychosen*, unangemessenes Verhalten*, paroxysmale Erregung, Tötlichkeiten unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch/klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität Körperliche Arzneimittelabhängigkeit, Entzugserscheinungen Abusus	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Benommenheit***, Kopfschmerzen***, Schwindel***, Wachsamkeit vermindert***, Ataxie*** Sedierung (verlängert und postoperativ anterograde Amnesie**)	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Augenerkrankungen</i>	Doppeltsehen***, Nystagmus	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>	Herzstillstand, Herzinsuffizienz	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Atemdepression	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gastrointestinale Störungen	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hautreaktionen	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelschwäche***	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Müdigkeit***	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Stürze, Knochenbrüche****	Häufigkeit nicht bekannt

Abhängigkeit: Die Anwendung (selbst bei therapeutischer Dosierung) kann zu einer physischen Abhängigkeit führen: das Absetzen der Therapie kann zu Entzugserscheinungen oder Rebound-Phänomenen führen, einschließlich „Rebound-Insomnie“, Gefühlsschwankungen, Angst und Ruhelosigkeit (siehe Abschnitt 4.4). Eine psychische Arzneimittelabhängigkeit kann auftreten. Abusus durch (Misch)Drogenabhängige wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

* Es ist bekannt, dass solche „paradoxe“ Reaktionen bei Benzodiazepinen oder benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln auftreten. Sollten diese Reaktionen auftreten, ist die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden. Dieser Effekt tritt häufiger bei älteren Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

** Eine anterograde Amnesie kann bei therapeutischer Dosierung auftreten, das Risiko steigt bei höherer Dosierung. Eine Amnesie kann von unangemessenem Verhalten begleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

*** Diese Nebenwirkungen treten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden normalerweise bei wiederholter Anwendung.

**** Das Risiko von Stürzen und Knochenbrüchen ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen und bei älteren Menschen erhöht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Midazolam wird nach peroraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Nach Einnahme einer Dosis von 15 mg werden maximale Plasmakonzentrationen von 70–120 ng/ml innerhalb einer Stunde

erreicht. Aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effekts beträgt die Bioverfügbarkeit 30–50 %. Die Pharmakokinetik von Midazolam ist im oralen Dosisbereich von 7,5–15 mg linear. Nahrungsaufnahme verlängert die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um eine Stunde,

was auf eine verringerte Resorptionsrate von Midazolam hinweist. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt 5–20 Minuten.

Verteilung

Die Verteilung von Midazolam im Gewebe erfolgt sehr rasch. In den meisten Fällen ist eine Verteilungsphase nicht offensichtlich, oder sie ist innerhalb von 1–2 Stunden nach der oralen Verabreichung vollständig erfolgt. 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.

Biotransformation

Midazolam wird nahezu vollständig durch Biotransformation eliminiert. Aus dem Urin werden weniger als 1 % einer Dosis als unveränderter Wirkstoff zurückgewonnen. Midazolam wird durch die Cytochrom-P450-3A-Isoenzyme hydroxyliert. Beide Isoenzyme, CYP3A4 und CYP3A5 sind aktiv am hepatischen, oxidativen Metabolismus von Midazolam beteiligt.

α -Hydroxymidazolam ist der Hauptmetabolit im Plasma und im Urin. 60–80 % einer Dosis werden als glukuronisiertes α -Hydroxymidazolam im Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentrationen von α -Hydroxymidazolam betragen 30–50 % der Muttersubstanz. Nach oraler Verabreichung erfolgt ein ausgeprägter First-Pass-Metabolismus von 30–60 %. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten ist kürzer als 1 Stunde. α -Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv und trägt signifikant (zu ca. 34 %) zur Wirkung oral verabreichten Midazolams bei. Es gibt keinen Hinweis auf einen genetischen Polymorphismus im oxidativen Metabolismus von Midazolam.

Elimination

In gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 1,5 und 2,5 Stunden. Nach einmal abendlicher Gabe von Midazolam akkumuliert die Substanz nicht. Die wiederholte Gabe von Midazolam induziert keine arzneimittelabbauenden Enzyme.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nach Einnahme von 15 mg Midazolam 15 bis 60 Minuten vor einer Sektion wurde ein deutlicher Transfer der Substanz in die Plazenta festgestellt. Der Übergang erfolgte jedoch langsamer als bei Diazepam. Aus entsprechenden Untersuchungen kann geschlossen werden, dass bei der abendlichen Gabe von Midazolam zur Sedation bei einer 12 Stunden später durchgeführten Untersuchung praktisch keine messbaren Mengen des Wirkstoffs mehr gefunden werden können.

Das Konzentrationsverhältnis Nabelschnurblut/mütterliches Blut beträgt für Midazolam 0,66; für den Hauptmetaboliten α -Hydroxymidazolam 0,28.

Während für Benzodiazepinderivate mit längerer Halbwertszeit, wie z.B. Nitrazepam, bei wiederholter Gabe in der Muttermilch im gleichen Verhältnis wie im Plasma ansteigende Wirkstoffkonzentrationen festgestellt



Dormicum® 7,5 mg Filmtabletten

wurden, wurde nach abendlicher Einnahme von 15 mg Midazolam die unveränderte Substanz und ihr Hauptmetabolit am folgenden Morgen nicht mehr in messbaren Konzentrationen in der Muttermilch gefunden. Die Spitzenkonzentrationen von Midazolam wurden mit 28 und 24 nmol/l nach 1 und 2 Stunden gemessen. Daraus wurde von den Autoren geschlossen, dass praktisch kein Midazolam über die Muttermilch auf das Kind übergeht, wenn später als 4 Stunden nach Einnahme der Tabletten gestillt wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose; Mikrokristalline Cellulose; Maisquellstärke, teilverzuckert; Magnesiumstearat; Hypromellose; Talkum; Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblister mit jeweils 10 Filmtabletten.
Packung mit 20 Filmtabletten N 2

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon 07624/14-0
Telefax 07624/1019

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3430.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. März 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. April 1995

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ergänzende Arzt-Information zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Benzodiazepin-Tranquilizern/Hypnotika:

Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzitherapie von schweren Angstzuständen und den meisten medikamentös zu behandelnden Schlafstörungen dar. Neben der Prämedikation und der Sedierung bei schweren somatischen Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt) sind sie kurzfristig (4–6 Wochen) bei ausgeprägten Angstzuständen, die durch ärztliches Gespräch nicht zu beheben sind, indiziert. Sie sind gegebenenfalls auch indiziert bei Einleitung einer antidepressiven Therapie sowie bei schweren reaktiven Ausnahmezuständen unter situativen Belastungen. Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Benzodiazepin-Medikation (über 2 Monate) bei Patienten mit behandlungsbedürftigen chronischen Angstzuständen liegen bislang keine wissenschaftlich allgemein anerkannten Erkenntnisse vor.

Risiken sind Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (z. B. Verkehrsgefährdung), paradoxe Reaktionen, Kumulationsneigung bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen. Neuerdings geben Missbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlass zur Besorgnis.

Benzodiazepine werden nach derzeitigen Erkenntnissen nicht primär zu häufig, sondern zu lange Zeit verordnet.

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln

Benzodiazepine sind Arzneistoffe zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen.

Seit längerem geben Missbrauch und Abhängigkeit Anlass zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung.

Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken, wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, z. B. Verkehrsgefährdung), Absetzphänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symp-

tomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograde Amnesie, neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließlich paradoxer Reaktionen, ferner Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen. Deshalb sind die Ärzte aufgerufen, folgende Richtlinien, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden, zu beachten:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst schon in der 1. Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung (sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!).
6. Nach langfristiger Anwendung schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keineswegs an Dritte weitergegeben sind.
8. Benzodiazepin-Verordnungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt