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

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „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 Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. 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

Ältere und/oder geschwächte Patienten
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.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Dormicum behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung muss die niedrigst mögliche Dosis angestrebt werden. Diese darf 7,5 mg nicht überschreiten

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann die Behandlung mit Dormicum mit ausgeprägterer und verlängerter Sedierung einhergehen, möglicherweise einschließlich einer klinisch relevanten Atem- und kardiovaskulären Depression. Deshalb sollte Dormicum 7,5 mg Filmtabletten bei dieser Patientenpopulation vorsichtig dosiert und die Dosis bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung schrittweise erhöht werden. Es sollte die niedrigst mögliche Dosis gewählt werden, die 7,5 mg nicht überschreiten darf.

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 unter der Voraussetzung eingenommen werden, dass für den Patienten danach ein ungestörter Schlaf von 7 bis 8 Stunden sicher gestellt werden kann.

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 Leberfunktionsstörung (Benzodiazepine sind nicht für die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angezeigt, da sie eine Enzephalopathie hervorrufen können.);
- Dormicum 7,5 mg Filmtabletten dürfen nicht an Kinder bis einschließlich 12 Jahren verabreicht werden, da die verfügbaren Dosisstärken der Filmtabletten bei dieser Patientenpopulation keine adäquate Dosierung erlauben.;
- Dormicum 7,5 mg Filmtabletten dürfen nicht bei Patienten angewendet werden, die eine Begleittherapie mit sehr starken CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren erhalten (Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und HIV-Proteaseinhibitoren einschließlich Ritonavir-geboosteter Kombinationspräparate, und die HCV-Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir) (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 und sollte nicht die Dauer von 2 Wochen überschreiten (siehe Abschnitt 4.2). 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, Aggressivität, Angst und seltener Wahnvorstellung, Zorn, Albtraum, Halluzination, Psychose, unangemessenem Verhalten und anderen negativen 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 7,5 mg. Es kann sein, dass diese Patienten gegenüber klinischen Nebenwirkungen von Midazolam, wie kardiorespiratorischer 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).

Zu Dosierungsangaben für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen muss mit höherer Wahrscheinlichkeit mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Zu Dosierungsangaben siehe Abschnitt 4.2. sowie weitere Angaben unter 5.2.

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, bis hin zum Koma oder zum Tode, klinisch relevanter Atemdepression und/oder kardiovaskulärer Depression führen (siehe Abschnitt 4.5).

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, Diarrhoe, Muskelschmerz, extremer Angst, Anspannung, 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

Midazolam wird fast ausschließlich über Cytochrom P450 3A (CYP3A4 und CYP3A5) metabolisiert. (siehe Abschnitt 5.2).

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. Außer der Modulation der CYP3A-Aktivität wurde kein anderer Mechanismus als Auslöser einer klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkung mit Midazolam nachgewiesen. Soweit bekannt, verändert Midazolam die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel nicht.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren kann die Wirkungen von Midazolam verstärken und verlängern, so dass eine niedrigere Dosis erforderlich sein kann. Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren die Wirkung von Midazolam abschwächen und verkürzen, so dass eine höhere Dosierung erforderlich sein kann (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 für Mechanismus-basierte CYP3A-Inhibitoren sind Antibiotika (zum Beispiel Clarithromycin, Erythromycin, Isoniazid), antiretrovirale Arzneimittel (zum Beispiel HIV-Proteaseinhibitoren wie Ritonavir einschließlich Ritonavir-geboosteten Protease-Inhibitoren, Delavirdin), Calciumkanal-Blocker (zum Beispiel Verapamil und Diltiazem), Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Lapatinib, Idelalisib) oder der Östrogenrezeptor-Modulator Raloxifen
Ethinylestradiol in Kombination mit Norgestrel oder Gestoden verändern die Verfügbarkeit von Midazolam klinisch nicht signifikant.

Arzneimittel, die als CYP3A-Inhibitoren wirken:

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 erhöht. Hierzu gehören zum Beispiel 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 erhöht. In diese Kategorie fallen zum Beispiel die folgenden Wirkstoffe: hochdosiertes Clarithromycin, Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Idelalisib und HCV-Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir.

  Die gleichzeitige Anwendung von oralem Midazolam mit Boceprevir und Telaprevir ist kontraindiziert (*siehe Abschnitt 4.3*).

- **Mäßige Inhibitoren:** Die Midazolam-AUC wird um das 2- bis 5-Fache erhöht. Zu den mäßigen Inhibitoren gehören zum Beispiel folgende Wirkstoffe: Fluconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Diltiazem, Verapamil, Nefazodon, NK1-Rezeptor-Antagonisten (Aprepitant, Netupitant, Casopitant), Tabimorelin, Posaconazol.

  Patienten, die Midazolam in Kombination mit starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren anwenden, bedürfen einer engmaschigen Überwachung, da die Nebenwirkungen von Midazolam verstärkt werden können. (siehe Abschnitt 4.4).

- **Schwache Inhibitoren:** Die Midazolam-AUC wird um das 1,25- bis weniger als 2-Fache erhöht. Hierzu gehören zum Beispiel folgende Wirkstoffe und pflanzlichen Arzneimittel: Fentanyl, Roxithromycin, Cimetidin, Ranitidin, Fluvoxamin, Bicalutamid, Propiverin, Everolimus, Cyclosporin, Simeprevir, Grapefruitsaft, Purpursonnenhut (*Echinacea purpurea*)

und Berberin, das auch in der kanadischen Gelbwurzel enthalten ist.

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 (Abnahme der AUC ≥ 80 %) gehören zum Beispiel Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Enzalutamid und Mitotan mit langanhaltender CYP3A4 induzierender Wirkung, während Johanniskraut zu den mäßigen CYP3A-Induktoren gehört (Abnahme der AUC um 50 % bis 80 %). Zu den schwachen Induktoren (Abnahme der AUC um 20 %– 50 %) gehören Efavirenz, Clobazam, Ticagrelor, Vemurafenib, Quercetin und Panax Ginseng.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika einschließlich Alkohol, führt voraussichtlich zu verstärkten sedierenden und hypnotischen Effekten. Beispiele sind unter anderem Opiate und Opioide (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, Antihistaminika und zentralwirksame Antihypertensiva. Midazolam senkt die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

Verstärkte Nebenwirkungen wie Sedierung und kardiorespiratorische Depression können ebenso auftreten, wenn Midazolam zusammen mit ZNS-dämpfenden Stoffen einschließlich Alkohol angewendet wird. Patienten, die mit Midazolam behandelt werden, sollten Alkohol meiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Midazolam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde beim Menschen eine Fetotoxizität beobachtet. Für die beiden ersten Trimester der Schwangerschaft liegen keine Daten zu exponierten Schwangerschaften vor.

Bei Anwendung hoher Dosen von Midazolam im letzten Trimenon der Schwangerschaft oder während der Geburt wurde über die Auslösung maternaler oder fetaler Nebenwirkungen berichtet (Aspirationsgefahr von Flüssigkeiten und Mageninhalt während der Geburt bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen).
Midazolam kann während der Schwangerschaft bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei Anwendung von Midazolam im letzten Trimenon sollte das Risiko für die Neugeborenen berücksichtigt werden.

Stillzeit

Midazolam wird in geringen Mengen (zu 0,6 %) in die Muttermilch ausgeschieden. Daher muss nach Gabe einer einmaligen Dosis Midazolam unter Umständen nicht abgestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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. Bei ungenügender Schlafdauer oder wenn Alkohol konsumiert wurde, ist die Wahrscheinlichkeit für eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit erhöht.

4.8 Nebenwirkungen

Nach Einnahme von Dormicum 7,5 mg Filmtabletten wurde über das Auftreten folgender Nebenwirkungen berichtet (Daten nach der Zulassung. *Häufigkeit 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

Benzodiazepine führen häufig zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. 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 schläfrigen 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 hat eine hypnotische und sedierende Wirkung und ist durch raschen Wirkungseintritt und kurze Wirkdauer charakterisiert. Es wirkt außerdem anxiolytisch, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Midazolam beeinträchtigt die psychomotorischen Funktionen nach einmaliger oder mehrmaliger Anwendung, aber es verursacht nur minimale hämodynamische Veränderungen.

Die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen werden durch Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an den inhibitorischen Synapsen vermittelt. Bei Vorhandensein von

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, Angioödeme	Häufigkeit nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheitszustände***, Desorientiertheit, Gefühls- und Gemütsschwankungen***, Euphorie Veränderung der Libido Depression (eine vorbestehende Depression kann durch die Behandlung mit Benzodiazepinen demaskiert werden) Paradoxe Reaktionen wie Ruhelosigkeit*, Agitiertheit*, Überaktivität*, Nervosität*, Angst*, Reizbarkeit*, Aggressivität*, Wut*, Albträume*, anomale Träume*, Halluzinationen*, unangemessenes Verhalten* und andere negative Auswirkungen auf das Verhalten Körperliche Arzneimittelabhängigkeit, Entzugserscheinungen Abusus	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit***, Kopfschmerzen***, Schwindel***, verminderte Wachsamkeit***, Ataxie*** Bei Prämedikation: Einfluss auf die postoperative Sedierung anterograde Amnesie**	Häufigkeit nicht bekannt
Augenerkrankungen	Doppeltsehen***	Häufigkeit nicht bekannt
Herzerkrankungen	Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Kounis-Syndrom*****	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemdepression	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Störungen	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche***	Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit***	Häufigkeit nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	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“, Gemütsschwankungen, 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.

***** insbesondere nach parenteraler Anwendung

Benzodiazepinen wird die Affinität der GABA-Rezeptoren für den Neurotransmitter durch positive allosterische Modulation erhöht, was zu einer verstärkten Wirkung des freigesetzten GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chloridionenfluss führt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Midazolam wird nach peroraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert.

Aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effekts beträgt die Bioverfügbarkeit 30 – 70 %. Die Pharmakokinetik von Midazolam ist im oralen Dosisbereich von 7,5 mg – 20 mg linear.

Nach Einnahme einer Dosis von 15 mg werden maximale Plasmakonzentrationen von 70 – 120 ng/ml innerhalb einer Stunde erreicht. 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. Es wurde gezeigt, dass Midazolam bei Menschen die Plazenta langsam passiert und in den fötalen Kreislauf eindringt. Geringe Mengen Midazolam wurden in der Muttermilch gefunden. Midazolam ist kein Substrat für Arzneimitteltransporter

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 an zwei zentralen Wegen des hepatischen, oxidativen Metabolismus von Midazolam beteiligt. Der Metabolismus von Midazolam bei oraler Applikation erfolgt in vergleichbarem Umfang über intestinales CYP3A wie über hepatisches CYP3A.

Es gibt 2 wesentliche oxidierte Metabolite: 1’Hydroxymidazolam (auch α-Hydroxymidazolam) und 4-Hydroxymidazolam. 1’Hydroxymdazolam ist der Hauptmetabolit im Plasma und im Urin. Die Plasmakonzentrationen von α-Hydroxymidazolam betragen 30 – 50 % der Muttersubstanz. α-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv und trägt signifikant (zu ca. 34 %) zur Wirkung oral verabreichten Midazolams bei.

Elimination

In gesunden Probanden beträgt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 1,5 und 2,5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von 1’-Hydroxymidazolam liegt unter einer

Stunde. Deshalb nehmen nach Anwendung von Midazolam die Konzentrationen der Muttersubstanz und des Hauptmetaboliten parallel ab. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden. 60 – 80 % der Dosis wird über den Urin als Glucuronid-konjugiertes 1'-Hydroxymidazolam ausgeschieden. Nach einmal abendlicher Gabe von Midazolam akkumuliert die Substanz nicht. Die wiederholte Gabe von Midazolam induziert keine arzneimittelabbauenden Enzyme.

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Ältere Patienten
Bei älteren männlichen Probanden im Alter von über 60 Jahren war die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam signifikant um den Faktor 2,5 verlängert gegenüber jüngeren männlichen Probanden. Die Gesamtclearance von Midazolam war bei älteren männlichen Probanden signifikant verringert und die Bioverfügbarkeit der Tabletten war signifikant erhöht. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Frauen festgestellt.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Die Pharmakokinetik von Midazolam war bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung einschließlich fortgeschrittener Leberzirrhose signifikant verändert. Insbesondere war infolge der reduzierten Leberclearance die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die absolute Bioverfügbarkeit von oral eingenommenem Midazolam war signifikant erhöht bei zirrhotischen Patienten im Vergleich zur Kontrolle.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht verändert. Der pharmakologisch geringer aktive Hauptmetabolit, 1'-Hydroxymidazolamglucuronid, der über die Niere ausgeschieden wird, akkumuliert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Diese Akkumulation erzeugt eine verlängerte Sedierung. Orales Midazolam sollte daher vorsichtig angewendet und bis zur gewünschten Wirkung titriert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Übergewicht
Bei übergewichtigen Patienten ist das Verteilungsvolumen von Midazolam vergrößert. Folglich ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bei übergewichtigen Patienten länger als bei Normalgewichtigen (5,9 Stunden gegenüber 2,3 Stunden). Die orale Bioverfügbarkeit von Midazolam Tabletten unterschied sich nicht zwischen übergewichtigen Patienten und Normalgewichtigen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer bei Ratten durchgeführten Fertilitätsstudie wurden bei Tieren, denen das bis zu Zehnfache der klinischen Dosis verabreicht wurde, keine negativen Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald

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: 26. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ergänzende Arzt-Information zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Benzodiazepin-Tranquilizern/Hypnotika:
Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzneitherapie 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 Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograder 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 weiterzugeben 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