

1. IME ZDRAVILA

Dormicum 15 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg midazolama v obliki 20,4 mg midazolamijevega maleata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 84 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Sivo modre ovalne cilindrične bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "15" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dormicum uporabljamo pri odraslih za:

- kratkotrajno zdravljenje nespečnosti.
Benzodiazepini so indicirani le, ko je motnja tako huda, da posameznika onemogoči ali ga spravlja v izjemno stisko.
- sedacijo v premedikaciji pred kirurškimi ali diagnostičnimi postopki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Trajanje zdravljenja naj bo čim krajše, običajno od nekaj dni do največ dveh tednov. Zmanjševanje odmerka pred koncem zdravljenja je treba prilagoditi posamezniku. Zdravljenje z zdravilom Dormicum ne sme biti prekinjeno na hitro (glejte poglavje 4.4, podpoglavje Odvisnost). Zdravljenje lahko izjemoma podaljšamo le po ponovni temeljiti presoji bolnikovega stanja.

Priporočeni odmerek je od 7,5 do 15 mg.

Zdravljenje začnemo z najmanjšim priporočenim odmerkom. Največjega odmerka ne smemo preseči zaradi zvečanega tveganja neželenih učinkov na osrednji živčni sistem, ki lahko vključujejo klinično pomembno kardiorespiratorno depresijo.

V premedikaciji se zdravilo Dormicum daje 30 do 60 minut pred posegom.

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti z nekaj tekočine neposredno pred spanjem, saj zdravilo Dormicum začne delovati zelo hitro.

Zdravilo Dormicum se lahko vzame v katerem koli času dneva, vendar moramo bolniku po zaužitju zagotoviti najmanj 7 do 8 ur nemotenega spanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in/ali oslabele bolniki

Priporočeni odmerek za starejše in oslabele bolnike je 7,5 mg.

Pri starejših bolnikih je sedativni učinek zdravila večji, zato lahko pri njih obstaja večje tveganje za kardiorespiratorno depresijo. Zdravilo Dormicum je treba pri starejših bolnikih uporabljati zelo previdno in po potrebi razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikov s hudo okvaro jeter se ne sme zdraviti z zdravilom Dormicum (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba uporabiti najmanjši odmerek, ki naj ne preseže 7,5 mg (glejte poglavje 5.2, odstavek Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic je verjetnost neželenih učinkov večja. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic lahko zdravilo Dormicum spremljajo izrazitejša in podaljšana sedacije, ki lahko vključujejo klinično pomembno respiratorno in kardiovaskularno depresijo. Zato je treba zdravilo Dormicum pri teh bolnikih dajati pazljivo in odmerek titrirati do želenega učinka. Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki naj ne preseže 7,5 mg (glejte poglavje 5.2, odstavek Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov).

Pediatrična populacija

Zdravilo je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Dormicum ne smemo uporabljati pri:

- preobčutljivosti na učinkovino midazolam, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hudi dihalni insuficienci,
- hudi okvari jeter (benzodiazepini niso indicirani za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro jeter, ker lahko povzročijo encefalopatijo),
- sindromu apneje v spanju,
- miasteniji gravis.
- otrocih in mladostnikih, starih do 18 let.

Tablet zdravila Dormicum ne smete dajati bolnikom, ki prejemajo sočasno zdravljenje z zelo močnimi spodbujevalci ali zaviralci CYP3A (ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom, zaviralci HIV-proteaze, tudi kadar slednje dajemo skupaj s podpornim zdravljenjem z ritonavirjem, in zaviralcema HCV-proteaze boceprevirjem in telaprevirjem) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je treba obvestiti o spodaj navedenih opozorilih in previdnostnih ukrepih.

Toleranca

Po nekajtedenski zaporedni uporabi kratkodelujočih benzodiazepinov lahko pride do zmanjšanja hipnotičnih učinkov.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z benzodiazepinskimi hipnotiki naj bo čim krajše (glejte poglavje 4.2) in naj ne bo daljše od dveh tednov. Proces prekinitve zdravljenja prilagodimo posamezniku. Zdravljenje lahko izjemoma podaljšamo le po ponovni temeljiti presoji bolnikovega stanja.

Povratna (rebound) nespečnost

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dormicum se lahko ponovno pojavi nespečnost, ki je lahko še hujša kot pred začetkom zdravljenja (povratna nespečnost). Taka nespečnost je prehodna, lahko pa jo

spremljajo drugi dogodki, vključno s spremembami razpoloženja, anksioznostjo in nemirom. Tveganje za pojav povratne nespečnosti je večje po nagli prekinitvi zdravljenja, zato je priporočljivo odmerke zdravila Dormicum zmanjševati postopoma (glejte odstavek Zloraba psihoaktivnih substanc in odvisnost).

Annezija

Zdravilo Dormicum lahko povzroči anterogradno amnezijo, ki se najpogosteje pojavi v prvih nekaj urah po zaužitju zdravila. Tveganje zmanjšamo tako, da bolniku zagotovimo najmanj 7 do 8 ur neprekinjenega spanja po zaužitju tablete (glejte poglavje 4.8).

Rezidualni učinki

Če peroralni odmerek zdravila Dormicum ne presega 15 mg/dan in bolniku omogočimo 7 do 8 ur neprekinjenega spanja, rezidualnega učinka po peroralnem prejetju tablet zdravila Dormicum pri standardnih bolnikih ni. To so potrdili z občutljivimi farmakološkimi metodami pri kliničnih opazovanjih.

Psihiatrične in paradoksne reakcije

Benzodiazepini lahko, zlasti pri starejših, povzročijo paradoksne reakcije, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, anksioznost, redkeje tudi blodnje, jezo, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in druge neželene učinke na vedenje. V takih primerih je treba zdravljenje prekiniti.

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših in/ali oslabeledih bolnikih ter pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem respiratornega in kardiovaskularnega sistema je priporočeni začetni odmerek 7,5 mg. Ti bolniki so lahko bolj občutljivi za klinične neželene učinke midazolama, kot je kardiorespiratorna depresija. Pri njih je treba zdravilo Dormicum uporabljati zelo previdno in po potrebi razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Navodila za odmerjanje pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno okvaro so opisana v poglavju 4.2.

Benzodiazepini niso priporočljivi za primarno zdravljenje psihoz. Zaradi tveganja za samomor pri teh bolnikih, benzodiazepinov ne smemo uporabljati za samostojno zdravljenje depresije ali anksioznosti, združene z depresijo.

Sočasna uporaba alkohola/zaviralcev centralnega živčnega sistema

Sočasni uporabi zdravila Dormicum in alkohola in/ali zaviralcev centralnega živčnega sistema se je treba izogibati. Takšna sočasna uporaba lahko poveča klinične učinke zdravila Dormicum, ki lahko vključujejo hudo sedacijo, ki lahko povzroči komo ali smrt, in klinično pomembno respiratorno in/ali kardiovaskularno depresijo (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo zlorabe alkohola ali psihoaktivnih substanc

Uporabi zdravila Dormicum pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola ali psihoaktivnih substanc, se je treba izogibati.

Sočasno zdravljenje z zdravili, ki spremenijo aktivnost encima CYP3A

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki zavirajo ali spodbujajo CYP3A, je farmakokinetika midazolama spremenjena. Posledično se lahko klinični in neželeni učinki povečajo ali zmanjšajo (glejte poglavje 4.5).

Zloraba psihoaktivnih substanc in odvisnost

Odvisnost

Uporaba zdravila Dormicum lahko povzroči fizično in psihološko odvisnost. Tveganje za razvoj odvisnosti se poveča z večanjem odmerka in trajanjem zdravljenja. Večje je tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola in/ali psihoaktivnih substanc.

Odtegnitev

Odtegnitveni simptomi lahko vključujejo glavobol, diarejo, bolečino v mišicah, hudo anksioznost, napetost, nemir, zmedenost in razdražljivost. V hujših primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, otrplost in mravljinca v okončinah, preobčutljivost za svetlobo, hrup in dotik, halucinacije ali konvulzije.

Tveganje za pojav odtegnitvenega sindroma/povratne nespečnosti je večje po nagli prekinitvi zdravljenja, zato je priporočljivo odmerek zdravila zmanjševati postopoma (glejte poglavje 4.2).

Intoleranca za laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije med zdravili (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Presnova midazolama skoraj izključno poteka s pomočjo citokroma P450 3A (CYP3A4 in CYP3A5). Zaviralci in spodbujevalci CYP3A lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije in posledično farmakodinamične učinke midazolama. Razen modulacije aktivnosti CYP3A ni dokazanega nobenega drugega mehanizma, iz katerega bi izhajale klinično pomembne farmakokinetične interakcije med zdravili in midazolamom. Za midazolam ni znano, da bi spremenil farmakokinetiko drugih zdravil.

Pri sočasnem dajanju midazolama z zaviralci CYP3A se lahko klinični učinki peroralnega midazolama povečajo in trajajo dlje, zato je morda potreben manjši odmerek midazolama. Pri sočasnem dajanju midazolama s spodbujevalci CYP3A je klinični učinek midazolama lahko manjši in krajši, zato je morda odmerek midazolama treba povečati.

Pri indukciji in ireverzibilni inhibiciji (t.i. inhibicija s samomorilskimi substrati) CYP3A lahko vztrajajo učinki na farmakokinetiko midazolama še več dni do več tednov po uporabi CYP3A modulatorja. Primeri mehanizma inhibicije CYP3A so protibakterijska zdravila (npr. klaritromicin, eritromicin, izoniazid), protiretrovirusne učinkovine (npr. zaviralci HIV-proteaze, kot je ritonavir, vključno s kombinacijo zaviralcev proteaze s podpornim zdravljenjem z ritonavirjem; delavirdin), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil in diltiazem), zaviralci tirozin-kinaze (npr. imatinib, lapatinib, idelalizib) ali modulator estrogenskega receptorja raloksifen.

Etinilestradiol v kombinaciji z norgestrelom ali gestodenom ni spremenil izpostavljenosti midazolamu v klinično pomembnem obsegu.

Zaviralci CYP3A

Razvrstitev zaviralcev CYP3A

Zaviralce CYP3A lahko razvrstimo glede na moč njihovega zaviralnega učinka in po pomembnosti spremembe kliničnega učinka, ko jih dajemo sočasno s peroralnim midazolamom:

- **Zelo močni zaviralci:** AUC midazolama, povečana > 10-krat. V to skupino spadajo npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, zaviralci HIV-proteaze, vključno z zaviralci proteaze s podpornim zdravljenjem z ritonavirjem.

Uporaba zelo močnih zaviralcev CYP3A s peroralnim midazolamom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

- **Močni zaviralci:** AUC midazolama, povečana 5- do 10-krat. V to skupino spadajo npr. klaritromicin v velikih odmerkih, zaviralci tirozin-kinaze, kot je idelalizib, in zaviralca HCV-proteaze boceprevir in telaprevir.

Sočasna uporaba peroralnega midazolama z boceprevirjem in telaprevirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

- **Zmerni zaviralci:** AUC midazolama, povečana 2- do 5-krat. V to skupino spadajo npr. flukonazol, telitromicin, eritromicin, diltiazem, verapamil, nefazodon, antagonisti receptorja NK1 (aprepitant, netupitant, kazopitant, tabimorelin in posakonazol).

Bolnike, ki prejemajo midazolam z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A, je treba skrbno spremljati, ker so lahko neželeni učinki midazolama potencirani (glejte poglavje 4.4).

- **Šibki zaviralci:** AUC midazolama, povečana 1,25- do < 2-krat. V to skupino spadajo npr. zdravila in rastlinski pripravki: fentanil, roksitromicin, cimetidin, ranitidin, fluvoksamin, bikalutamid, propiverin, everolimus, ciklosporin, simeprevir, sok grenivke, ameriški slamniki (*Echinacea purpurea*), berberin, ki ga vsebuje tudi kanadski zlati koren.

Sočasna uporaba midazolama s šibkimi zaviralci CYP3A ponavadi ne povzroči pomembne spremembe kliničnega učinka midazolama.

Spodbujevalci CYP3A

Bolniki, ki prejemajo midazolam sočasno s spodbujevalcem CYP3A, bodo morda potrebovali večje odmerke midazolama, posebno če midazolam prejemajo sočasno z močnimi spodbujevalci CYP3A. Močni spodbujevalci CYP3A (≥ 80 % zmanjšanje AUC) so npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, enzalutamid in mitotan s svojim dolgodelujočim CYP3A4-spodbujevalnim učinkom, med zmerne spodbujevalce CYP3A (50-80 % zmanjšanje AUC) spada šentjanževka, šibki spodbujevalci (20-50 % zmanjšanje AUC) pa so efavirenz, klobazam, tikagrelor, vemurafenib, kvercetin in azijski ginseng.

Farmakodinamične interakcije med zdravili

Sočasno dajanje midazolama z drugimi sedativnimi/hipnotičnimi zdravili, vključno z alkoholom, lahko poveča sedativne/hipnotične učinke. Primeri takih zdravil so: opiat/opioidi (ko se uporabljajo kot analgetiki, antitusiki ali za nadomestno zdravljenje), antipsihotiki, drugi benzodiazepini, ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki, barbiturati, propofol, ketamin, etomidat, sedativni antidepresivi, antihistaminiki in centralno delujoča antihipertenzivna zdravila. Midazolam zmanjša minimalno alveolarno koncentracijo (MAC) inhalacijskih anestetikov.

Neželeni učinki, kot so sedacija in kardiorespiratorna depresija, so lahko bolj poudarjeni, če se midazolam daje s katerim koli zaviralcem centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom. Bolniki, ki prejemajo midazolam, se morajo izogibati alkoholu (glejte poglavje 4.4).

Glede opozoril za druge zaviralce delovanja centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom, glejte poglavje 4.9.

Zdravila, ki povečujejo pozornost/spomin, kot je zaviralec AchE (acetilholinestrase) fizostigmin, izničijo hipnotični učinek midazolama. Podobno 250 mg kofeina delno izniči sedativni učinek midazolama.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za oceno varnosti uporabe midazolama med nosečnostjo je na voljo premalo podatkov. Izogibati se moramo uporabi benzodiazepinov med nosečnostjo, razen če ni varnejše možnosti.

Predvidevajo, da je z uporabo benzodiazepinov v prvem trimesečju nosečnosti povezano povečano tveganje za prirojene malformacije.

Žensko v rodni dobi, ki se ji predpiše zdravilo, je treba opozoriti, da mora obvestiti zdravnika, če namerava zanositi ali sumi, da je noseča, zaradi potrebne prekinitve zdravljenja.

Jemanje midazolama v zadnjem trimesečju nosečnosti ali v visokih odmerkih ob porodu lahko povzroči neredno bitje srca fetusa, hipotonijo, hipotermijo, moteno oziroma oslABLJENO sesanje ter oslABLJENO dihanje pri novorojenčku.

Če so matere v zadnjih mesecih pred porodom redno jemale benzodiazepine, se pri novorojenčku kmalu po porodu lahko pojavijo tudi znaki fizične odvisnosti in večje tveganje za razvoj odtegnitvenega sindroma.

Dojenje

Ker se midazolam izloča z materinim mlekom, je treba doječim materam svetovati, da prenehajo jemati zdravilo Dormicum ali prekinejo dojenje.

Plodnost

Študije na nekaterih živalskih vrstah so pokazale, da midazolam ni niti embriotoksičen niti teratogen. Prav tako midazolam ni vplival na rodnost ali postnatalni razvoj živali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dormicum ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Midazolam povzroča sedacijo, amnezijo, zmanjšuje zbranost in oslabi mišične funkcije ter s tem pomembno zmanjšuje sposobnost za upravljanje vozil in strojev. Pred prejemom zdravila Dormicum je treba bolnika opozoriti, naj ne vozi in upravlja strojev, dokler simptomi popolnoma ne izzvenijo. Zdravnik se bo odločil, kdaj bolnik s temi aktivnostmi lahko nadaljuje.

Pozornost je zmanjšana zlasti pri prekratkem spanju ali pitju alkoholnih pijač (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželene učinki

Po jemanju tablet zdravila Dormicum so opazili naslednje neželene učinke (pogostnost ni znana in je ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo):

Organski sistem	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, angioedem
Psihiatrične motnje	zmedenost ¹ , dezorientacija ¹ , motnje čustvovanja (čustvena otopelost) ¹ in motnje razpoloženja ¹ spremembe libida depresija (med uporabo benzodiazepinov se lahko pojavi ali razkrije prej obstoječa depresija) paradokсне reakcije ² , kot so nemir, agitacija, hiperaktivnost, nervoza, anksioznost, razdražljivost, agresivnost, jeza, nočne more, nenormalne sanje, halucinacije, in neprimerno vedenje zloraba zdravila
Bolezni živčevja	zaspanost ¹ , glavobol ¹ , omotica ¹ , zmanjšana pozornost ¹ , ataksija ¹ postoperativna sedacija anterogradna amnezija ³
Očesne bolezni	diplopija ¹
Srčne bolezni	srčno popuščanje, vključno s srčnim zastojem, Kounisov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična oslabelost ¹
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	respiratorna depresija
Bolezni prebavil	gastrointestinalne motnje
Bolezni kože in podkožja	kožne reakcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ¹
Poškodbe in zastrupitve ter zapleti pri posegih	padci in zlomi ⁴

Odvisnost: zdravilo Dormicum lahko tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov povzroči fizično odvisnost. Po nenadni prekinitvi terapije se lahko pojavi odtegnitveni sindrom, ki vključuje povratno, še hujšo nespečnost, spremenjeno razpoloženje, anksioznost in nemir. Pojavi se lahko psihološka odvisnost. Opisani so tudi primeri zlorabe midazolama pri bolnikih, ki zlorablajo več zdravil (glejte poglavje 4.4).

¹ Te motnje se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja in običajno izzvenijo z nadaljnjim zdravljenjem.

² V primeru paradoksnih reakcij je treba zdravljenje prekiniti. Te reakcije se pogosteje pojavijo pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4).

³ Lahko se pojavi tudi pri terapevtskih odmerkih, tveganje pa je večje pri večjih odmerkih. Amnestični učinki so lahko povezani z neprimernim vedenjem (glejte poglavje 4.4).

⁴ Tveganje je povečano pri tistih, ki sočasno jemljejo sedative (kar vključuje tudi uživanje alkoholnih pijač), in pri starejših.

*zlasti po parenteralnem dajanju

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Benzodiazepini pogosto povzročajo zaspanost, ataksijo, disartrijo in nistagmus. Preveliki odmerki zdravila Dormicum redko ogrožajo življenje, če jemljemo zdravilo Dormicum samo, lahko pa vodijo do arefleksije, apneje, hipotonije, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije ter, v redkih primerih, do kome. Če pride do kome, ta običajno traja nekaj ur, lahko pa je podaljšana in ciklična, predvsem pri starejših bolnikih. Zaviralni učinki benzodiazepinov na respiratorni sistem so resnejši pri bolnikih z respiratorno boleznijo.

Benzodiazepini povečajo učinke ostalih zaviralcev centralnega živčnega sistema, tudi alkohola.

Zdravljenje

Potrebno je nadzorovati bolnikove življenjske funkcije in začeti podporno zdravljenje glede na bolnikovo klinično stanje. Še posebno bodo bolniki morda potrebovali simptomatsko zdravljenje kardiorespiratornih učinkov ali učinkov na centralni živčni sistem.

Če je bolnik prejel midazolam peroralno, je treba preprečiti nadaljnjo absorpcijo s primerno metodo, na primer z dajanjem aktivnega oglja v 1-2 urah po zaužitju. Če se uporabi aktivno oglje, je pri omotičnih bolnikih treba zaščititi dihalne poti. Pri zaužitju več različnih zdravil lahko pride v poštev izpiranje želodca, vendar pa ta postopek ne sme biti rutinski.

Če je zavora delovanja centralnega živčnega sistema huda, velja razmisliti o uporabi antagonista benzodiazepinov - flumazenila. Flumazenil lahko damo le pod skrbno nadzorovanimi pogoji. Ima kratek razpolovni čas (približno 1 uro), zato je bolnike, ki so prejeli flumazenil, treba opazovati tudi, ko bodo učinki tega zdravila že izzveneli. Flumazenil je treba uporabljati izjemno previdno v prisotnosti zdravil, ki zmanjšajo prag krčev (kot so triciklični antidepressivi). Za nadaljnje informacije o pravilni uporabi flumazenila preberite povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, hipnotiki in sedativi, benzodiazepini.
Oznaka ATC: N05CD08

Midazolam ima uspavalni in sedativni učinek s hitrim nastopom in kratkotrajnim delovanjem. Ima tudi anksiolitični, antikonvulzivni in miorelaksantni učinek. Po enkratnem in/ali večkratnih odmerkih midazolam oslabi psihomotorične sposobnosti, vendar povzroči minimalne hemodinamske spremembe.

Centralni učinki brezodiazepinov so posledica povečanega GABA-ergičnega prenašanja v inhibitornih sinapsah. V prisotnosti brezodiazepinov se s pozitivno alostersko modulacijo poveča afiniteta receptorja GABA za živčne prenašalce, kar ima za posledico ojačano delovanje sproščene GABA na postsinaptični pretok transmembranskega kloridnega iona.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Midazolam se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira.

Zaradi močnega učinka prvega prehoda je absolutna biološka uporabnost peroralno prejetega midazolama 30- do 70-%. Midazolam ima linearno farmakokinetiko po peroralnih odmerkih od 7,5 mg do 20 mg.

Z enkratnim odmerkom 15 mg midazolama dosežemo največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) 70 do 120 ng/ml v 1 uri.

Hrana podaljša čas doseganja največje plazemske koncentracije za približno eno uro, kar kaže na zmanjšano hitrost absorpcije midazolama. Absorpcijski razpolovni čas je 5 do 20 minut.

Porazdelitev

Porazdelitev po tkivih je zelo hitra in v večini primerov porazdelitvena faza ni opazna ali pa je zaključena v eni do dveh urah po peroralnem zaužitju. Porazdelitveni volumen v stanju ravnotežja je od 0,7 do 1,2 l/kg telesne mase. 96 do 98 % midazolama se veže na plazemske beljakovine, od tega se večji del veže na albumin.

Midazolam prehaja v cerebrospinalno tekočino počasi in v zelo majhnih količinah.

Midazolam prehaja skozi placento počasi in vstopa v krvni obtok zarodka. Manjše količine najdemo tudi v materinem mleku. Midazolam ni substrat za prenašalce učinkovin.

Biotransformacija

Midazolam se skoraj v celoti izloči z biotransformacijo. Midazolam se hidroksilira s pomočjo citokromalnih izoenzimov P450, CYP3A. Oba izoenzima, CYP3A4 in CYP3A5, sta aktivno vključena

v dve ključni poti jetrne oksidativne presnove midazolama. Biotransformacija midazolama po peroralnem dajanju v primerljivem obsegu poteka z intestinalnim CYP3A in jetrnim CYP3A.

Obstajata dva pomembna presnovka midazolama, 1'-hidroksi-midazolam (imenovan tudi alfa-hidroksi-midazolam) in 4-hidroksi-midazolam. Glavni aktivni presnovek v seču in plazmi je 1'-hidroksi-midazolam. Koncentracije 1'-hidroksi-midazolama v plazmi so 30 do 50 % zaužitega odmerka. 1'-hidroksi-midazolam je farmakološko aktiven in pomembno prispeva (približno 34 %) k učinku peroralno zaužitega midazolama.

Izločanje

Pri mladih zdravih prostovoljcih je razpolovni čas izločanja midazolama med 1,5 in 2,5 ure. Razpolovni čas izločanja 1'-hidroksi-midazolama je krajši od 1 ure, zato se po dajanju midazolama koncentraciji matične spojine in glavnega presnovka zmanjšujeta sočasno. Manj kot 1 % odmerka se izloči s sečem kot nespremenjena učinkovina. 60 do 80 % odmerka se glukuronidira in izloči s sečem v obliki konjugata 1'-hidroksimidazolama. Če je midazolam dan enkrat dnevno, se ne nabira v telesu. Večkratno jemanje midazolama ne spodbuja presnovnih encimov.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Pri moških, starejših od 60 let, se je razpolovni čas izločanja podaljšal za faktor 2,5 v primerjavi z mlajšimi moškimi. Celokupni očistek midazolama se je pri starejših moških pomembno zmanjšal in biološka uporabnost peroralne tablete se je pomembno povečala. Pri starejših ženskah pa v primerjavi z mlajšimi niso opazili pomembnih razlik.

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetika midazolama je bila pomembno spremenjena pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, vključno z napredovano cirozo jeter. Še posebno se je, zaradi zmanjšane jetrne očistka, podaljšal razpolovni čas izločanja. Absolutna biološka uporabnost peroralno prejetega midazolama se je pri bolnikih s cirozo v primerjavi s kontrolno skupino pomembno povečala.

Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokinetika prostega midazolama pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni spremenjena. 1'-hidroksi-midazolam glukuronid, farmakološko blago aktivni glavni presnovek midazolama, ki se izloča skozi ledvice, se nabira v telesu bolnikov s hudo okvaro ledvic. Zato je sedativni učinek podaljšan. Peroralno je treba midazolam dajati previdno in odmerek titrirati do želenega učinka (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s čezmerno telesno maso

Bolniki s čezmerno telesno maso imajo večji porazdelitveni volumen midazolama. Posledično se povprečni razpolovni čas izločanja pri bolnikih s čezmerno telesno maso (5,9 ure) v primerjavi z bolniki, ki imajo normalno telesno maso (2,3 ure), podaljša. Biološka uporabnost peroralnega midazolama je pri bolnikih s čezmerno in normalno telesno maso enaka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Subakutna toksičnost

Midazolam so prejeli psi in podgane pet tednov v odmerkih do 6 mg/kg na dan intravensko, psi pa so ga prejeli intramuskularno v odmerkih do 2,5 mg/kg na dan. Midazolam so živali sistemsko in lokalno dobro prenašale.

Toksičnost ponavljajočih odmerkov

Psi so prejeli midazolam eno leto v odmerkih 1,7 in 45 mg/kg na dan, podgane pa so ga prejemale v odmerkih 1,9 in 80 mg/kg na dan 18 mesecev. Oboji so midazolam dobro prenašali. Opaženi učinki toksikološko niso bili pomembni in za ljudi niso klinično pomembni.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije na miših, podganah in kuncih so pokazale, da midazolam ni niti embriotoksičen niti teratogen. Prav tako midazolam ni vplival na rodnost ali postnatalni razvoj živali.

Mutagenost

Midazolam v *in vivo* in *in vitro* študijah ni pokazal mutagenih učinkov.

Kancerogenost

Midazolam maleat so prejemale miši in podgane v odmerkih 1,9 in 80 mg/kg na dan dve leti skupaj s hrano. Pojav tumorjev v jetrih se je izrazito povečal pri samicah miši, ki so prejemale največji odmerek. Pri samcih podgan, ki so prejemali največji odmerek, so opazili majhen, a statistično značilen porast benignih tumorjev folikularnih tiroidnih žlez. Pojav tumorjev se pri odmerku 9 mg/kg na dan ni povečal.

Tumorji so se verjetno pojavili zaradi vpliva midazolama na indukcijo encimov. Ker se taki tumorji pojavijo le pri dolgotrajnem jemanju zelo visokih odmerkov, niso pomembni za parenteralno dajanje v omejenem obdobju.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost za razmnoževanje ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

- laktoza,
- mikrokristalna celuloza (E460),
- koruzni škrob,
- magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga:

- hipromeloza (E464),
- 30-% disperzija poliakrilata,
- makrogol 6000,
- makrogol 400,
- titanov dioksid (E171),
- smukec (E553b),
- natrijev karmelozat (E466),
- indigotin (E132).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z enim dupleks pretisnim omotom (PVC/PVDC) z 10 tabletami (1 x 10 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/00507/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 12. 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 11. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 8. 2023