

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epistatus 2,5 mg oralna raztopina
Epistatus 5 mg oralna raztopina
Epistatus 7,5 mg oralna raztopina
Epistatus 10 mg oralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Epistatus 2,5 mg oralna raztopina
Ena napolnjena brizga za oralno dajanje (0,25 ml) vsebuje 2,5 mg midazolama v obliki midazolamijevega maleata.

Epistatus 5 mg oralna raztopina
Ena napolnjena brizga za oralno dajanje (0,5 ml) vsebuje 5 mg midazolama v obliki midazolamijevega maleata.

Epistatus 7,5 mg oralna raztopina
Ena napolnjena brizga za oralno dajanje (0,75 ml) vsebuje 7,5 mg midazolama v obliki midazolamijevega maleata.

Epistatus 10 mg oralna raztopina
Ena napolnjena brizga za oralno dajanje (1 ml) vsebuje 10 mg midazolama v obliki midazolamijevega maleata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Epistatus 2,5 mg oralna raztopina
etanol 49 mg/odmerek
tekoči maltitol 169 mg/odmerek

Epistatus 5 mg oralna raztopina
etanol 99 mg/odmerek
tekoči maltitol 338 mg/odmerek

Epistatus 7,5 mg oralna raztopina
etanol 148 mg/odmerek
tekoči maltitol 506 mg/odmerek

Epistatus 10 mg oralna raztopina
etanol 197 mg/odmerek
tekoči maltitol 675 mg/odmerek

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

oralna raztopina
bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, praktično brez vidnih delcev
pH 4,8–5,6

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Epistatus je indicirano za zdravljenje dalj časa trajajočih, akutnih epileptičnih napadov pri dojenčkih, malčkih, otrocih in mladostnikih v starosti od 3 mesecev do manj kot 18 let.

Zdravilo Epistatus smejo uporabljati samo starši/skrbniki (oz. negovalci) pri bolnikih, ki imajo diagnozo epilepsije.

Pri dojenčkih, starih od 3 do 6 mesecev, mora zdravljenje potekati v bolnišnicah, kjer je omogočeno spremljanje njihovega stanja in je na voljo oprema za oživljanje. Glejte poglavje 4.4.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Standardni odmerki so navedeni spodaj:

Starostni razpon	Odmerek	Barvna oznaka na ovojnini
od 3 do 6 mesecev (v bolnišnici)	2,5 mg (0,25 ml)	rumena
od > 6 mesecev do < 1 leta	2,5 mg (0,25 ml)	rumena
od 1 leta do < 5 let	5 mg (0,5 ml)	modra
od 5 let do < 10 let	7,5 mg (0,75 ml)	vijoličasta
od 10 let do < 18 let	10 mg (1 ml)	oranžna

Skrbnik sme aplicirati samo en odmerek midazolama. Če epileptični napad v kratkem času po dajanju midazolama ne mine, mora, ob upoštevanju predhodnih navodil s strani lečečega zdravnika ali lokalnih smernic, poiskati nujno medicinsko pomoč. Zdravstvenemu delavcu mora izročiti prazno brizgo kot informacijo o odmerku in zdravilu, ki ga je bolnik prejel.

Ko je bolnik prejel midazolam, mora skrbnik ostati pri bolniku in nadzorovati njegovo stanje.

Drugega odmerka ali ponavljajočega odmerka pri ponovitvi epileptičnega napada po začetnem odzivu se ne sme dati brez predhodnega zdravniškega nasveta (glejte poglavje 5.2).

Posebne populacije

Okvara ledvic

O študijah učinkovitosti midazolama pri otrocih s kronično ledvično odpovedjo niso poročali. Večkratni odmerki midazolama pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo lahko vodijo v zakasnjeno izločanje midazolama in podaljšanje njegovih učinkov. Vendar pri zdravljenju akutnega epileptičnega napada z enkratnim ali dvakratnim odmerkom midazolama ni verjetno, da bi prišlo do akumulacije učinkovine ali presnovka in s tem do podaljšanja pomembnejših farmakoloških učinkov.

Okvara jeter

O študijah učinkovitosti midazolama pri otrocih s kronično okvaro jeter niso poročali.

Okvara jeter zmanjša očistek midazolama s posledičnim podaljšanjem končnega razpolovnega časa. Ker so lahko klinični učinki močnejši in podaljšani, je po dajanju midazolama bolnikom z okvaro jeter priporočljivo skrbno nadziranje kliničnih učinkov in življenjskih znakov (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Epistatus je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Prekomerna telesna masa

O študijah učinkovitosti midazolama pri otrocih s prekomerno telesno maso niso poročali. Podatki zato niso na voljo.

Življenjsko ogroženi bolniki

O študijah učinkovitosti midazolama pri otrocih z življenje ogrožujočo boleznijo niso poročali.

Srčno popuščanje

O študijah učinkovitosti midazolama pri otrocih s srčnim popuščanjem niso poročali.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe midazolama pri otrocih, starih od 0 do 3 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Epistatus se daje oralno.

Uporablja se izključno v ustih.

Z napolnjeno brizgo za oralno uporabo v 2–3 sekundah vbrizgajte približno polovico predpisanega odmerka v vsako bukalno votlino (prostor med dlesnijo in notranjostjo lica). Preprečite laringotrahealno vstavev, da ne pride do nenamerne aspiracije raztopine. Če je zelo težko vstaviti brizgo v bukalno votlino na eni strani, v 4–5 sekundah iztisnite celoten odmerek v bukalno votlino na drugi strani ustne votline.

Za navodila glede načina uporabe zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Miastenija gravis.

Huda respiratorna insuficienca.

Sindrom apneje med spanjem.

Huda okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrični bolniki, stari od 3 do 6 mesecev:

Glede na večji delež presnovka glede na izhodno učinkovino pri mlajših otrocih ni mogoče izključiti zapoznele depresije dihanja, zaradi velikih koncentracij aktivnega presnovka pri otrocih v starostni skupini od 3 do 6 mesecev. Uporabo zdravila Epistatus pri starostni skupini od 3 do 6 mesecev je zato treba omejiti na uporabo pod nadzorom zdravstvenega delavca v okolju, kjer je na voljo oprema za oživljanje in kjer lahko spremljajo respiratorno funkcijo ter je po potrebi na voljo oprema za podporo dihanju.

Respiratorna insuficienca:

Pri bolnikih s kronično respiratorno insuficienco je treba midazolam uporabljati s previdnostjo, saj lahko midazolam povzroči dodatno depresijo dihanja.

Spremenjeno izločanje midazolama:

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, okvarjenim delovanjem jeter ali srca je treba midazolam uporabljati s previdnostjo. Midazolam se lahko pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo ali okvarjenim delovanjem jeter kopiči, medtem ko lahko pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca povzroči zmanjšanje očistka midazolama.

Sočasna uporaba z drugimi benzodiazepini:

Oslabeli bolniki so bolj dovzetni za učinke benzodiazepinov na osrednje živčevje (CŽS) (glejte poglavje 4.5).

Tveganje, povezano s sočasno uporabo opioidov:

Sočasna uporaba zdravila Epistatus in opioidov lahko vodi v sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj sme sočasno predpisovanje sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Epistatus, in opioidov, priti v poštev le pri bolnikih, pri katerih drugi načini zdravljenja niso mogoči. Če se odločite za predpis zdravila Epistatus skupaj z opioidi, morate uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, trajanje sočasne uporabe opioidov pa mora biti najkrajše možno.

Bolnika je treba skrbno spremljati glede morebitnega pojava znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Zelo priporočljivo je, da bolnike in morebitne skrbnike/negovalce opozorite, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Anamneza zlorabe alkohola ali prepovedanih drog:

Midazolama ne uporabljajte pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali prepovedanih drog (mamil).

Amnezija:

Midazolam lahko povzroči anterogradno amnezijo.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

MALTITOL

Zdravilo Epistatus vsebuje maltitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

ETANOL

Zdravilo Epistatus 2,5 mg oralna raztopina vsebuje 49 mg etanola v enem odmerku. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma 1 ml vina.

Zdravilo Epistatus 5 mg oralna raztopina vsebuje 99 mg etanola v enem odmerku. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 3 ml piva oziroma 1 ml vina.

Zdravilo Epistatus 7,5 mg oralna raztopina vsebuje 148 mg etanola v enem odmerku. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 4 ml piva oziroma 2 ml vina.

Zdravilo Epistatus 10 mg oralna raztopina vsebuje 197 mg etanola v enem odmerku. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 5 ml piva oziroma 2 ml vina.

Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

NATRIJ

Zdravilo Epistatus vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Midazolam se presnavlja preko izoencima (CYP3A4) citokroma P450 3A4. Zaviralci in induktorji encima CYP3A4 lahko bodisi povečajo ali zmanjšajo koncentracijo v plazmi in posledično učinke midazolama, zato je treba odmerke ustrezno prilagoditi. Farmakokinetične interakcije z zaviralci ali induktorji encima CYP3A4 so bolj izrazite pri peroralnem dajanju midazolama, kakor pa pri oralnem ali parenteralnem dajanju, saj so encimi CYP3A4 lahko prisotni tudi v zgornjih prebavilih. Oralna uporaba bo imela vpliv le na sistemski očistek. Po enkratnem odmerku oralno danega midazolama bo vpliv zaviranja CYP3A4 na največji klinični učinek midazolama le manjši, medtem ko se lahko trajanje učinka podaljša. Zato je pri uporabi midazolama z zaviralci encima CYP3A4 priporočljivo skrbno nadziranje kliničnih učinkov in življenjskih znakov, tudi po samo enkratnem odmerku.

Anestetiki in narkotični analgetiki:

Fentanil lahko zmanjša očistek midazolama.

Antiepileptiki:

Sočasno dajanje z midazolamom lahko okrepi učinek sedacije ali povzroči respiratorno ali kardiovaskularno depresijo. Midazolam lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili, ki se presnavljajo v jetrih, npr. s fenitoinom, kar okrepi učinek.

Dopaminergiki:

Midazolam lahko zavre učinek levodope.

Mišični relaksanti (npr. baklofen):

Midazolam lahko okrepi učinek mišičnih relaksantov s povečanjem depresorskih učinkov na centralni živčni sistem (CŽS).

Nabilon:

Sočasno dajanje z midazolamom lahko okrepi učinek sedacije ali respiratorne in kardiovaskularne depresije.

Opioidi:

Sočasna uporaba sedativov, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, kot je zdravilo Epistatus, in opioidov, zaradi aditivnih depresorskih učinkov na CŽS poveča tveganje za pojav sedacije, respiratorne depresije, kome in smrti. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Zdravila za zdravljenje razjed:

Cimetidin, ranitidin in omeprazol zmanjšajo očistek midazolama in drugih benzodiazepinov ter lahko okrepijo njihovo delovanje.

Ksantini:

Ksantini pospešijo presnovo midazolama in drugih benzodiazepinov.

Zaviralci CYP3A4:

Medsebojno delovanje z zdravili po oralnem dajanju midazolama je verjetno bolj podobno medsebojnemu delovanju po intravenskem dajanju midazolama kot pa po peroralni uporabi.

Hrana:

Grenivkin sok zmanjša očistek midazolama in okrepi njegovo delovanje.

Azolni antimikotiki:

- Ketokonazol je pri intravenskem dajanju midazolama povečal njegovo koncentracijo v plazmi za 5-krat, medtem ko se je končni razpolovni čas podaljšal za približno 3-krat.

- Vorikonazol je po intravenskem dajanju midazolama povečal izpostavljenost midazolamu za 3-krat, medtem ko se je razpolovni čas izločanja podaljšal za približno 3-krat.
- Flukonazol in itraconazol sta po intravenskem dajanju midazolama povečala njegovo koncentracijo v plazmi za 2- do 3-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem njegovega končnega razpolovnega časa za 2,4-krat pri itraconazolu in za 1,5-krat pri flukonazolu.
- Posakonazol je po intravenskem dajanju midazolama povečal njegovo koncentracijo v plazmi za približno 2-krat.

Makrolidni antibiotiki:

- Eritromicin je po intravenskem dajanju midazolama povečal njegovo koncentracijo v plazmi za približno 1,6- do 2-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa midazolama za 1,5- do 1,8-krat.
- Klaritromicin je po intravenskem dajanju midazolama povečal njegovo koncentracijo v plazmi za do 2,5-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa midazolama za 1,5- do 2-krat.

Zaviralci proteaze virusa HIV (sakinavir in drugi zaviralci proteaze virusa HIV):

Sočasno dajanje z zaviralci proteaz lahko povzroči veliko povečanje koncentracije midazolama. Ob sočasnem dajanju z ritonavirjem ojačanega lopinavirja in midazolama, ki je bil dan intravensko, se je plazemska koncentracija midazolama povečala za 5,4-krat, kar je bilo povezano s podobnim podaljšanjem njegovega končnega razpolovnega časa.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov:

Diltiazem: Enkratni odmerek diltiazema je po intravenskem dajanju midazolama povečal njegovo koncentracijo v plazmi za približno 25 %, končni razpolovni čas pa se je podaljšal za 43 %.

Verapamil: Izkazalo se je, da je verapamil zaviralec encimov CYP3A4, zato lahko sočasna uporaba zveča plazemske koncentracije midazolama.

Različna zdravila:

Atorvastatin je po intravenskem dajanju midazolama v primerjavi s kontrolno skupino povečal njegovo koncentracijo v plazmi za 1,4-krat.

Zdravila, ki inducirajo encim CYP3A4:

Rifampicin (7 dni po 600 mg enkrat na dan) je po intravenskem dajanju midazolama zmanjšal njegovo koncentracijo v plazmi za približno 60 %. Končni razpolovni čas se je skrajšal za približno 50–60 %.

Zelišča:

Šentjanževka je zmanjšala koncentracijo midazolama v plazmi za približno 20–40 %, kar je bilo povezano s skrajšanjem končnega razpolovnega časa za približno 15–17 %. Rezultati induciranja encima CYP3A4 se lahko razlikujejo glede na specifične ekstrakte šentjanževke.

Farmakodinamične interakcije med zdravili (DDI - Drug-Drug Interactions):

Sočasno dajanje midazolama z drugimi sedativi/hipnotiki in depresorji centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom, bo verjetno okrepiło sedacijo in respiratorno depresijo.

Primeri vključujejo derivate opija (uporabljajo se kot analgetiki, antitusiki ali kot zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opiodi (substitucijska terapija)), antipsihotike, druge benzodiazepine, ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki (glejte poglavje 4.4), barbiturate, propofol, ketamin, etomidat; sedativne antidepressive, starejše generacije H1-antihistamikov in centralno delujoča antihipertenzivna zdravila.

Alkohol (vključno z zdravili, ki vsebujejo alkohol), lahko znatno okrepi sedativni učinek midazolama. Dodatnemu uživanju alkohola se je treba pri dajanju midazolama močno izogibati (glejte poglavje 4.4).

Disulfiram: zdravilo Epistatus vsebuje majhno količino alkohola in se zato ne sme uporabljati skupaj z disulfiramom.

Midazolam zmanjša minimalno alveolarno koncentracijo (MAC – Minimum Alveolar Concentration) inhalacijskih anestetikov.

Učinki zaviralcev encima CYP3A4 so lahko pri dojenčkih večji, saj verjetno del oralnega odmerka pogoltnejo in se absorbira v prebavilih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi midazolama pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih ne kažejo na teratogeno delovanje, vendar so, kakor pri drugih benzodiazepinih, opazili škodljive učinke na plod. Za prvi dve trimesečji nosečnosti ni podatkov o izpostavljenosti med nosečnostjo.

Poročajo, da je dajanje velikih odmerkov midazolama v zadnjem trimesečju nosečnosti ali med porodom povzročilo neželene dogodke za mater ali plod (tveganje aspiracije tekočine in vsebine želodca med porodom pri materi, nepravilnosti srčnega utripa pri plodu ter hipotonijo, slabo sesanje, hipotermijo in respiratorno depresijo pri novorojenčkih).

Midazolam se lahko uporablja med nosečnostjo le, če je to nujno potrebno. Pri dajanju midazolama v tretjem trimesečju nosečnosti je treba upoštevati tveganje za novorojenčke.

Dojenje

Midazolam se v majhnih količinah (0,6 %) izloča v materino mleko. Zato po enkratnem odmerku midazolama morda ne bo treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Sedacija, amnezija, poslabšanje pozornosti in poslabšanje mišičnega delovanja lahko negativno vplivajo na sposobnost vožnje vozil (vključno z vožnjo koles) ter upravljanja strojev. Bolnika je treba po prejemu midazolama opozoriti, da naj ne vozi in ne upravlja strojev, dokler povsem ne okreva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Objavljene klinične študije kažejo, da so oralni midazolam uporabili pri približno 446 otrocih, ki so imeli epileptični napad. Respiratorna depresija se je pojavila s stopnjo do 5 %, čeprav je to znan zaplet epileptičnih napadov, ki je hkrati tudi povezan z uporabo benzodiazepinov.

Preglednica neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali po oralnem dajanju midazolama otrokom v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena, kot sledi:

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Zelo redki: $< 1/10.000$

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Psihiatrične motnje	<p>Občasni: halucinacije*, agitacija*</p> <p>Zelo redki: agresija*, motnje gibanja*, fizični napad*</p> <p>Neznana pogostnost: jeza*, stanje zmedenosti*, sovražnost*, evforično razpoloženje*</p>
Bolezni živčevja	<p>Pogosti: sedacija, somnolenca, zmanjšana raven zavedanja, respiratorna depresija, ataksija*, omotičnost*, glavobol*</p> <p>Občasni: anterogradna amnezija*</p> <p>Zelo redki: epileptični napad*, paradoksalne reakcije*</p>
Srčne bolezni	Zelo redki: bradikardija*, srčni zastoj*, hipotenzija*, vazodilatacija*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana pogostnost: tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Zelo redki: apneja*, dispneja*</p> <p>Neznana pogostnost: laringospazem*, zastoj dihanja*</p>
Bolezni prebavil	<p>Pogosti: navzea in bruhanje</p> <p>Zelo redki: zaprtost*, suha usta*</p>
Bolezni kože in podkožja	<p>Občasni: srbenje, izpuščaj in urtikarija</p> <p>Neznana pogostnost: angioedem**</p>

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost* Zelo redki: kolcanje*
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost: anafilaktična reakcija*

*Poročali so, da se ti neželeni učinki pojavljajo ob injiciranju midazolama otrokom in/ali odraslim, kar je morda pomembno za oralno dajanje.

** Neželeni učinek zdravila, ugotovljen po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o padcih in zlomih pri osebah, ki so jemale benzodiazepine. Tveganje za padce in zlome je bilo večje pri tistih, ki so sočasno jemali sedative (vključno z alkoholnimi pijačami), in pri starejših.

Življenjsko nevarni dogodki so bolj verjetni pri bolnikih s predhodno obstoječo respiratorno insuficienco ali okvarjenim delovanjem srca, zlasti pri dajanju velikih odmerkov (glejte poglavje 4.4).

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

Preveliki odmerki midazolama so lahko življenjsko ogrožajoči, če ima bolnik predhodno obstoječo respiratorno ali srčno insuficienco ali če se uporabijo v kombinaciji z drugimi depresorji centralnega živčnega sistema (vključno z alkoholom).

Simptomi

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov se običajno kaže s stopnjami depresije osrednjega živčevja, ki segajo od dremavosti do kome. V blagih primerih simptomi vključujejo dremavost, duševno zmedenost in letargijo, pri težjih primerih pa lahko simptomi vključujejo ataksijo, hipotonijo, hipotenzijo, respiratorno depresijo, redko komo in zelo redko smrt.

Obravnava

Pri obravnavanju prevelikega odmerka kakršnegakoli zdravila je treba pomisliti na možnost, da je oseba zaužila več različnih zdravil.

Po prevelikem odmerjanju oralno danega midazolama je treba izzvati bruhanje (v roku ene ure), če je bolnik pri zavesti, ali izprati želodec ob zaščiteneh dihalnih poteh, če je bolnik nezavesten. Če praznjenje želodca ne pokaže učinka, je treba dati aktivno oglje za zmanjšanje

absorpcije. Posebno pozornost je treba pri intenzivni negi posvetiti dihalnim in kardiovaskularnim funkcijam.

Kot antidot se lahko uporabi flumazenil.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipnotiki in sedativi; benzodiazepini; oznaka ATC: N05CD08.

Mehanizem delovanja

Midazolam je derivat skupine imidazobenzodiazepinov. Prosta baza je lipofilna snov z nizko vodotopnostjo. Bazični dušik na 2. mestu obročnega sistema imidazobenzodiazepina omogoča midazolamu, da s kislinami tvori soli. Tako nastane stabilna raztopina, primerna za oralno apliciranje.

Farmakodinamični učinki

Farmakološko delovanje midazolama je kratkotrajno, ker se midazolam hitro presnavlja. Midazolam deluje antikonvulzivno. Deluje tudi močno sedativno in uspavalno, kakor tudi anksiolitično in kot mišični relaksant.

Klinična učinkovitost in varnost

V 5 študijah, kontroliranih z rektalno apliciranim diazepamom, in v 2 študijah, kontroliranih z intravensko danim diazepamom, pri skupaj 435 otrocih, ki so prejeli oralno dan midazolam, so v roku 10 minut opazili prenehanje vidnih znakov epileptičnega napada pri 65 % do 100 % bolnikov, ki so oralno prejeli midazolam. Dodatno so v 3 od teh študij opazili, da so pri 56 % do 100 % bolnikov prenehali vidni znaki epileptičnih napadov v 10 minutah in da se v roku 1 ure po aplikaciji niso ponovili. Pogostnost in izraženost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri oralno apliciranem midazolamu, iz objavljenih kliničnih preskušanj, sta bili podobni neželenim učinkom, o katerih so poročali v primerjalni skupini, v kateri so bolnikom rektalno aplicirali diazepam.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Simulirani farmakokinetični parametri za priporočeno odmerjanje pri otrocih, starih od 3 mesece do manj kot 18 let, na podlagi populacijske farmakokinetične študije so predstavljeni v spodnji preglednici:

Odmerek	Starost	Parameter	Povprečje	Standardni odklon (SD)
2,5 mg	od 3 mesecev do < 1 leto	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	od 1 leta do < 5 let	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	od 5 let do < 10 let	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	od 10 let do < 18 let	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	189	96
		C _{max} (ng/ml)	87	44

Absorpcija

Absorpcija midazolama iz bukalne sluznice je hitra. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v roku 30 minut. Absolutna biološka uporabnost oralno danega midazolama je pri zdravih

odraslih približno 75 %. Biološka uporabnost oralno danega midazolama pri otrocih s hudo malarijo in konvulzijami je bila ocenjena na 87 %.

Porazdelitev

Midazolam je zelo lipofil in se obširno porazdeli. Ocenjeno je, da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po oralnem dajanju 5,3 l/kg.

Približno 96 do 98 % midazolama se veže na beljakovine plazme. Največji del vezave na beljakovine plazme pripisujemo albuminu. Prehajanje midazolama v cerebrospinalno tekočino je počasno in nepomembno. Pri ljudeh midazolam počasi prehaja skozi placento in vstopa v obtok fetusa. V materinem mleku najdemo majhne količine midazolama.

Biotransformacija

Midazolam se skoraj v celoti izloča z biotransformacijo. Del odmerka, ki se izloči skozi jetra, je ocenjen na 30–60 %. Midazolam se hidrosilira z izoencimom CYP3A4 in se presnovi v aktivni presnovek, 1-hidroksimidazolam, in 2 manj pomembna presnovka: 4-hidroksi metabolit in 1,4-hidroksi metabolit. Na osnovi povprečnega razmerja površine pod krivuljo (AUC) med 1-hidroksimidazolamom in midazolamom se po oralni uporabi pri otrocih 46 % midazolama pretvori v 1-hidroksimidazolam z ocenjenim razpolovnim časom 0,84 ure. Pri mlajših otrocih je bil delež presnovka glede na osnovno učinkovino običajno večji. V študiji biološke uporabnosti zdravila Epistatus je bila stopnja konverzije pri zdravih odraslih 22 %, ocenjen razpolovni čas pa 2,7 ure. V objavljenih literaturnih poročilih je navedeno, da se 50–70 % midazolama pretvori v primarni metabolit, ocenjen razpolovni čas je 1–3 ure. Razkorak v vrednostih je mogoče razložiti z veliko inherentno farmakokinetično variabilnostjo midazolama.

Izločanje

Poročali so, da pri otrocih, starejših od 12 mesecev, razpolovni čas parantalno danega midazolama znaša 0,8 do 1,8 ure, kar je bilo podobno ali krajše kot pri odraslih (razpon 1,7 do 2,6 ure). Očistek midazolama v plazmi pri otrocih, starejših od 12 mesecev, je bil 4,7 do 19,7 ml/min/kg, kar je bilo podobno ali več kot pri odraslih (razpon 6,4 do 11,0 ml/min/kg). Te razlike sovpadajo s povečanim metaboličnim očistkom pri otrocih, ki ga je mogoče opaziti tudi po intravenski in rektalni uporabi. Midazolam se izloča predvsem skozi ledvice (60–80 % injiciranega odmerka) v obliki glukuro-konjugiranega 1-hidroksimidazolama. Manj kot 1 % odmerka se pojavi v urinu v nespremenjeni obliki.

Pri zdravih odraslih je srednji razpolovni čas izločanja 1-hidroksimidazolama znašal 5,6 ure.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Bolniki s prekomerno telesno maso

Srednji razpolovni čas je pri bolnikih s prekomerno telesno maso daljši kot pri bolnikih z normalno telesno maso (5,9 ure v primerjavi z 2,3 ure). To je posledica zvečanja porazdelitvenega volumna za približno 50 %, korigiranega za skupno telesno maso. Očistek se med bolniki s prekomerno telesno maso in med tistimi z normalno telesno maso značilno ne razlikuje.

Bolniki z jetrno okvaro

Razpolovni čas izločanja pri bolnikih s cirozo jeter je lahko v primerjavi z zdravimi prostovoljci daljši in očistek manjši (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Razpolovni čas izločanja pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je podoben kot pri zdravih prostovoljcih.

Življenjsko ogroženi bolniki

Pri življenjsko ogroženih bolnikih je razpolovni čas izločanja midazolama podaljšan za do šestkrat.

Bolniki s srčnim popuščanjem

V primerjavi z zdravimi osebami je razpolovni čas izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem daljši (glejte poglavje 4.4).

Akumulacija midazolama pri ponavljajočih odmerkih

Ponavljajoči intravenski odmerki midazolama v trajanju 4 do 6 dni pri umetno predihavanih bolnikih na oddelkih intenzivne nege so vodili v znatno akumulacijo in podaljšano sedacijo in respiratorno depresijo (zaradi česar je bilo potrebno podaljšano umetno predihavanje). Končni razpolovni čas midazolama je znašal od 8,9 do 19,4 ure (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji vpliva na plodnost pri podganah, v katerih so živalim dajali do desetkrat večje odmerke od kliničnih, niso opazili neželenih učinkov na plodnost.

Poleg podatkov, ki so že vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni drugih predkliničnih podatkov o varnosti, ki bi bila pomembna za zdravnika, ki zdravilo predpiše.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol
natrijev saharinat
glicerol
prečiščena voda
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
tekoči maltitol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Epistatus je na voljo v 1-ml brizgi z različnimi polnilnimi volumni 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml oziroma 1 ml za odmerke 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg oziroma 10 mg.

1-ml brizga za oralno dajanje ima telo iz cikličnega olefinskega polimera (COP), ki je silikonizirano, ter batni zamašek iz termoplastičnega elastomera in je vstavljena v tulec rumenkasto rjave barve iz COP.

Zdravilo je na voljo kot pakiranje za enkratno odmerjanje v polipropilenskem vsebniku z zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo (v barvah, ki so opisane spodaj), vsak vsebuje eno brizgo z 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml ali 1 ml zdravila.

Epistatus 2,5 mg oralna raztopina

Brizga z rumeno nalepko, pakirana v rumenem polipropilenskem vsebniku.

Epistatus 5 mg oralna raztopina

Brizga z modro nalepko, pakirana v modrem polipropilenskem vsebniku.

Epistatus 7,5 mg oralna raztopina

Brizga z vijoličasto nalepko, pakirana v vijoličastem polipropilenskem vsebniku.

Epistatus 10 mg oralna raztopina

Brizga z oranžno nalepko, pakirana v oranžnem polipropilenskem vsebniku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Način uporabe

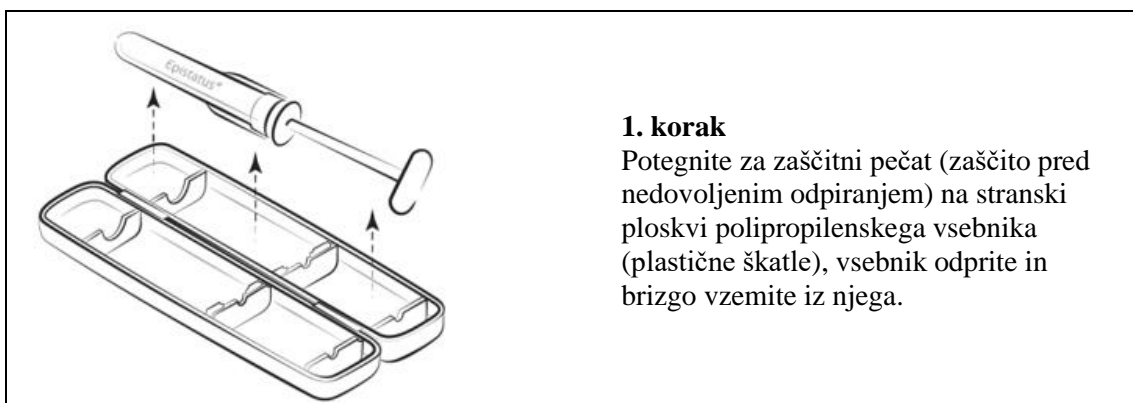
Zdravilo Epistatus je za oralno uporabo.

Uporablja se lahko le v ustih.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila:

- Raztopine ne uporabljajte, če ni bistra (npr. če je motna ali vsebuje bele delce).
- Pred uporabo odstranite tulec rumenkasto rjave barve.
- Na brizgo za oralno dajanje ne smete pritrditi igle ali drugih pripomočkov.
- Pri dajanju zdravila morate biti previdni, da preprečite tveganje, da bi se bolnik začel dušiti.

Za navodila glede dajanja zdravila glejte opis spodaj.





2. korak

S palcem in kazalcem primite za prozorno držalo (kot je prikazano na sliki), z drugo roko odvijte tulec rumenkasto rjave barve, v nasprotni smeri urinega kazalca, in odstranite tulec rumenkasto rjave barve.



3. korak

S palcem in kazalcem nežno primite za bolnikovo lice in ga potegnite nazaj. Vstavite konico brizge v zadnji del prostora med notranjostjo lica in dlesnijo spodnje čeljusti (bukalna votlina).



4. korak

Počasi iztisnite približno polovico raztopine v bukalno votlino na eni strani ust in nato drugo polovico počasi iztisnite na drugo stran, tako da počasi pritiskate na bat brizge, dokler se ne ustavi. Če je v bukalno votlino na eni strani zelo težko vstaviti brizgo, v 4–5 sekundah iztisnite celoten odmerek v bukalno votlino na drugi strani ustne votline. Zavržite brizgo in tulec na varen način.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB SA
Avenue Louise 480

1050 Brussels
Belgija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

2,5 mg: H/19/02620/002

5 mg: H/19/02620/003

7,5 mg: H/19/02620/004

10 mg: H/19/02620/001

**9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23.07.2019

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.07.2023