

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dormicum 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivou látkou je midazolam.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg midazolamu (jako midazolami maleas).

Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 84 mg laktózy (jako bezvodá laktóza) a 0,04 mg sodíku (jako sodná sůl karmelózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Dormicum 15 mg jsou oválné, bikonvexní, potahované tablety modrošedé barvy na jedné straně označené '15' a na druhé straně s půlicí rýhou. Tableta může být rozdělena na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dormicum je indikován pro krátkodobou léčbu nespavosti. (Benzodiazepiny jsou indikovány pouze v případě, že porucha je závažná, zneschopňující nebo způsobuje jedinci výraznou nepohodu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Délka léčby midazolamem by měla být co nejkratší, pokud možno intermitentně. Obecně se délka léčby liší od několika dnů do maximálně dvou týdnů. Ukončování léčby musí být postupné a musí být individuálně přizpůsobeno pacientovi.

Léčba přípravkem Dormicum by neměla být ukončena náhle (viz bod 4.4). V některých případech může být nezbytné prodloužit maximální doporučenou dobu léčby; v těchto případech je nutné provést předchozí posouzení stavu pacienta. Vzhledem k rychlému nástupu účinku, musí být přípravek Dormicum užít bezprostředně před spaním, nekousat, zapít vodou. Přípravek Dormicum lze užívat kdykoli během dne, ale pacientovi by mělo být zajištěno alespoň 7–8 hodin nerušeného spánku.

Standardní dávka

Dávkovací interval: 7,5–15 mg.

Léčba má být zahájena nejnižší doporučenou dávkou. Maximální dávka nemá být překročena, protože vzrůstá riziko nežádoucích účinků na CNS včetně klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární deprese.

Zvláštní pokyny k dávkování

Starší a/nebo oslabení pacienti

U starších a/nebo oslabených nemocných je doporučená dávka 7,5 mg. Po podání starším pacientům dochází k většímu sedativnímu účinku, tudíž se u nich může objevit vyšší riziko respirační a kardiovaskulární deprese. Z tohoto důvodu má být u starších pacientů přípravek Dormicum užíván s velkou opatrností. V případě nutnosti je třeba uvažovat o nižší dávce.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacientům s těžkou poruchou funkce jater by neměl být podáván přípravek Dormicum (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater by měla být použita nejnižší možná dávka, která nepřesahuje 7,5 mg (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin může být podání přípravku Dormicum doprovázeno hlubší a prodlouženou sedací, jež může zahrnovat i klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární depresi. Proto pro dosažení požadovaného účinku má být dávka pečlivě stanovena a titrována. Má být zvážena nejnižší dávka nepřesahující 7,5 mg (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Dormicum nesmějí užívat pacienti s

- hypersenzitivitou na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo na jiné benzodiazepiny
- těžkou respirační insuficiencí
- těžkou poruchou funkce jater (benzodiazepiny nejsou indikovány k léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater, protože mohou způsobit encefalopatii)
- syndromem spánkové apnoe
- myasthenia gravis

Tablety přípravku Dormicum nemají být podávány dětem do 12 let, protože neumožňují podání odpovídající dávky pro tuto populaci pacientů.

Přípravek Dormicum nesmí být současně užíván se silnými induktory nebo inhibitory CYP3A (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně přípravků potencionovaných ritonavirem, a inhibitory HCV proteáz, boceprevir a telaprevir (viz také bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti mají být informováni o následujících upozorněních a opatřeních.

Tolerance

Při opakovaném užívání krátkodobě působících benzodiazepinů po dobu několika týdnů může dojít k poklesu jejich hypnotického účinku.

Závislost

Užívání přípravku Dormicum může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti. Riziko vzniku závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby a je také vyšší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu a/nebo drog.

Deprivace

Může se vyvinout fyzická závislost, z tohoto důvodu může být náhlé přerušení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky. Přerušování léčby může doprovázet „rebound insomnie“, bolest hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, napětí, agitovanost, zmatenost a podrážděnost. V závažných

případech se mohou objevit tyto příznaky: změny nálad, derealizace, depersonalizace, hyperakuze, parestzie končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace a křeče. Riziko abstinenčních příznaků/„rebound insomnie“ je vyšší, pokud je léčba ukončena náhle, proto se doporučuje postupné snižování dávky (viz bod. 4.2).

„Rebound“ insomnie

Ukončení léčby přípravkem Dormicum může doprovázet nespavost, která je závažnější než před zahájením léčby („rebound insomnie“). „Rebound insomnie“, přechodný syndrom, může být doprovázen dalšími reakcemi včetně změn nálad, úzkosti a neklidu. Riziko „rebound insomnie“ je vyšší, pokud je léčba ukončena náhle, proto se doporučuje postupné snižování dávky.

Délka léčby

Délka léčby benzodiazepinovými hypnotiky by měla být co nejkratší a neměla by přesáhnout 2 týdny (viz bod 4.2). Přerušeni léčby musí být přizpůsobeno každému pacientovi. K prodloužení maximální doby léčby by se nemělo přistupovat bez přehodnocení situace.

Amnézie

Přípravek Dormicum může vyvolat anterográdní amnézii, která se nejčastěji vyskytuje v prvních hodinách po užití léku. Pro snížení tohoto rizika je třeba zajistit, aby se pacientům dostal nepřerušovaný spánek po dobu 7–8 hodin (viz bod 4.8).

Zbytkové účinky

Klinická sledování s užitím citlivých farmakologických metod nezjistila u běžných pacientů žádné zbytkové účinky za předpokladu, že perorální dávka přípravku Dormicum nepřekročila 15 mg/den a pacient měl zajištěno nejméně 7–8 hodin nepřerušovaného spánku.

Psychiatrické a paradoxní reakce

Je známo, že při podávání benzodiazepinů se mohou vyskytnout paradoxní reakce, jako jsou neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, úzkost, vzácněji se vyskytují bludy, vztek, noční můry, halucinace, psychózy a neadekvátní chování a další nežádoucí účinky týkající se chování. Pokud se tyto reakce vyskytnou, má být léčba ukončena. Tyto reakce se častěji vyskytují u starších osob.

Specifické skupiny pacientů

U starších a/nebo oslabených pacientů a u pacientů s respiračními nebo kardiovaskulárními potížemi je doporučená dávka 7,5 mg. Tito pacienti mohou být citlivější na nežádoucí účinky midazolamu, jako jsou respirační a/nebo kardiovaskulární deprese. U těchto pacientů má být přípravek Dormicum podáván velmi opatrně, a je-li třeba, ve snížené dávce (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je zvýšená pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Viz bod 4.2 a 4.3.

Benzodiazepiny nejsou indikovány v první linii léčby psychotických onemocnění. Benzodiazepiny se nemají používat samostatně k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí (mohou vyvolat sebevraždu).

Současné užívání alkoholu/látek tlumících CNS

Je třeba se vyhnout současnému užívání přípravku Dormicum a látek tlumících CNS a/nebo požívání alkoholu, protože existuje potenciál pro zvýšené klinické účinky přípravku Dormicum včetně možné těžké sedace, která může vést ke kómatu nebo smrti, respirační depresi a/nebo klinicky relevantnímu kardiovaskulárnímu onemocnění (viz bod 4.5).

Abúzus alkoholu nebo drog v anamnéze

U pacientů s anamnézou abúzu alkoholu nebo drog je třeba se vyvarovat použití přípravku Dormicum.

Současné podávání léčiv ovlivňujících aktivitu CYP3A

U pacientů užívajících přípravky indukující nebo inhibující CYP3A dochází ke změně farmakokinetiky midazolamu. V důsledku toho se mohou zvýšit nebo snížit klinické a nežádoucí účinky (viz bod 4.5).

Intolerance laktózy

Pacienti trpící vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je prakticky „bez sodíku“.

4.5 Lékové interakce a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce lék-lék (viz bod 4.3 a 4.4)

Midazolam je metabolizován téměř výlučně prostřednictvím cytochromu P450 3A (CYP3A4 a CYP3A5).

Inhibitory a induktory CYP3A mohou zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci a následně i farmakodynamické účinky midazolamu.

Kromě modulace CYP3A aktivity nebyl prokázán žádný další mechanismus, který by způsoboval klinicky relevantní farmakokinetické lékové interakce s midazolamem. Není známo, že by midazolam měnil farmakokinetiku jiných léčiv.

Při podávání s inhibitorem CYP3A mohou být klinické účinky po perorálním podání midazolamu silnější a také delší, což může vyžadovat nižší dávku. Naopak účinek midazolamu může být slabší a kratší, pokud je podáván s induktorem CYP3A, a proto může být třeba podat vyšší dávku.

V případě indukce CYP3A a ireverzibilní inhibice (tzv. mechanism-based inhibice) může vliv na farmakokinetiku midazolamu po podání CYP3A modulátoru přetrvávat několik dní až týdnů.

Příklady „mechanism-based“ CYP3A inhibitorů jsou antibiotika: (např. klarithromycin, erythromycin, isoniazid), antiretrovirová léčiva (např. inhibitory HIV proteázy, jako je ritonavir, včetně ritonavirem potencovaných inhibitorů proteázy; delavirdin), blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, diltiazem), inhibitory tyrozinkinázy (např. imatinib, lapatinib, idelalisib) nebo modulátor estrogenového receptoru raloxifen.

Etinylestradiol v kombinaci s norgestremem nebo gestodenem neměnil klinicky významným způsobem expozici midazolamu.

Léčiva inhibující CYP3A

Klasifikace inhibitorů CYP3A

CYP3A inhibitory lze klasifikovat podle intenzity jejich inhibičního účinku a významu klinických změn při současném perorálním podávání midazolamu.

- *Velmi silné inhibitory*: > 10násobné zvýšení AUC midazolamu. Tato kategorie zahrnuje následující léčiva: např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně ritonavirem potencovaných inhibitorů proteáz.

Kombinace perorálně podávaného midazolamu s velmi silnými inhibitory CYP3A je kontraindikována (viz bod 4.3).

- *Silné inhibitory*: 5 až 10násobné zvýšení AUC midazolamu. Tato kategorie zahrnuje následující léčiva: např. vysoké dávky klaritromycinu, inhibitory tyrozinkinázy (jako je idelalisib) a inhibitory HCV proteázy, boceprevir a telaprevir.

Kombinace perorálně podávaného midazolamu s boceprevirem a telaprevirem je kontraindikována (viz bod 4.3).

- *Středně silné inhibitory*: 2 až 5násobné zvýšení AUC midazolamu. Tato kategorie zahrnuje následující léčiva: flukonazol, telitromycin, erytromycin, diltiazem, verapamil, nefazodon, antagonisté NK1 receptoru (aprepitant, netupitant, kasopitant), tabimorelin, posakonazol.

Pacienti léčení midazolamem a silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A vyžadují pečlivé sledování, protože nežádoucí účinky midazolamu mohou být zesíleny (viz bod 4.4).

- *Slabé inhibitory*: 1,25 až 2násobné zvýšení AUC midazolamu. Tato kategorie zahrnuje následující léčiva a rostliny: fentanyl, roxitromycin, cimetidin, ranitidin, fluvoxamin, bicalutamid, propiverin, everolimus, cyklosporin, simeprevir, grapefruitová šťáva, *Echinacea purpurea* (třapatka nachová), berberin, který je rovněž přítomen v rostlině *Hydrastis canadensis* (vodilka kanadská).

Současné podávání midazolamu se slabými inhibitory CYP3A obvykle nevede k relevantní změně klinického účinku midazolamu.

Léčiva indukující CYP3A

Pacienti užívající midazolam v kombinaci s induktory CYP3A mohou vyžadovat vyšší dávku midazolamu, zejména pokud je podáván společně se silnými induktory CYP3A. Mezi silné induktory CYP3A (> 80% snížení AUC) patří např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, enzalutamid a mitotan se svým dlouhotrvajícím indukčním účinkem na CYP3A4. Mezi středně silné induktory CYP3A (50–80% snížení AUC) patří *Hypericum perforatum* (třezalka tečkovaná). Mezi slabé induktory (20–50% snížení AUC) patří efavirenz, klobazam, tikagrelor, vemurafenib, quercetin a *Panax ginseng* (Ženšen pravý).

Farmakodynamické lékové interakce

Současné podávání midazolamu s jinými sedativně/hypnoticky působícími látkami včetně alkoholu pravděpodobně zvýší sedativní/hypnotické účinky. Mezi takové látky patří opiáty/opioidy (obvykle používané jako analgetika, antitusika nebo léky pro substituční terapii), antipsychotika, jiné benzodiazepiny používané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidát; sedativní antidepresiva, antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva. Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik.

Zvýšení intenzity nežádoucích účinků sedace a respirační a kardiovaskulární deprese může nastat při podání midazolamu s jakýmkoli centrálně působícími látkami s tlumivým účinkem včetně alkoholu. U pacientů léčených midazolamem je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu (viz bod 4.4).

Bod 4.9 se zabývá opatřeními, jež se týkají dalších látek tlumících CNS, včetně alkoholu.

Léčiva zvyšující bdělost nebo paměť jako např. inhibitor acetylcholinesterázy fyzostigmin potlačily hypnotický účinek midazolamu. Podobně 250 mg kofeinu částečně potlačilo sedativní účinek midazolamu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ke zhodnocení bezpečnosti midazolamu v těhotenství nejsou k dispozici dostatečná data. Užívání benzodiazepinů během těhotenství je třeba se vyhnout. Výjimku představují případy, kdy neexistuje žádná bezpečnější alternativa.

Při užívání benzodiazepinů během prvního trimestru těhotenství se předpokládá zvýšené riziko vrozených vývojových vad.

Pokud je lék předepsán ženě ve fertilním věku, která plánuje otěhotnět nebo má-li podezření, že je těhotná, je nutné, aby kontaktovala svého lékaře a přerušila užívání léku.

Při podávání midazolamu v posledním trimestru těhotenství nebo při podávání vysokých dávek během porodu byly u novorozenců pozorovány nepravidelnosti srdeční akce, hypotonie, porucha sacího reflexu, hypotermie a mírný respirační útlum.

Navíc u novorozenců matek, které užívaly benzodiazepiny chronicky během posledních měsíců těhotenství, se může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období mohou být novorozenci také ohroženi rozvojem abstinenčních příznaků.

Kojení

Bylo zjištěno, že midazolam přestupuje do mateřského mléka, a z toho důvodu by neměl být přípravek Dormicum podáván kojícím matkám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být nežádoucím způsobem ovlivněna sedací, amnézií, zhoršenou koncentrací a zhoršenými svalovými funkcemi. Před zahájením léčby přípravkem Dormicum musí být pacient poučen, že nesmí řídit dopravní prostředky či obsluhovat stroje, dokud nedojde ke kompletnímu zotavení. Lékař rozhoduje o tom, kdy lze tyto činnosti obnovit. Při nedostatečné délce spánku nebo při současné konzumaci alkoholu je větší pravděpodobnost, že schopnost reagovat bude snížena (viz bod 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Při perorálním podání midazolamu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa, nelze z dostupných údajů určit):

Kategorie četnosti jsou následující:

Velmi časté: $\geq 1/10$;

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$;

Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$;

Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$;

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$;

Není známo (nelze určit z dostupných údajů).

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	Hypersenzitivita, angioedém
<i>Psychiatrické poruchy</i>	

Není známo	Stav zmatenosti***, dezorientace***, emoční poruchy*** a poruchy nálady Změny libida Deprese (sklony k depresi se mohou projevit v průběhu užívání benzodiazepinů) Neklid*, agitovanost*, hyperaktivita*, nervozita*, úzkost*, podrážděnost*, agresivita*, zuřivost*, noční můry*, abnormální sny*, halucinace*, neadekvátní chování* Fyzická závislost, syndrom z vysazení léku Abúzus
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Není známo	Ospalost***, bolest hlavy***, závratě***, snížená bdělost***, ataxie*** Sedace (pooperační) Anterográdní amnézie**
<i>Poruchy oka</i>	
Není známo	Diplopie***
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	Srdeční zástava, srdeční selhání
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Není známo	Respirační deprese
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Není známo	Gastrointestinální poruchy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Není známo	Kožní reakce
<i>Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáň</i>	
Není známo	Svalová slabost***
<i>Celkové poruchy a reakce v místě podání</i>	
Není známo	Únava***
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Není známo	Pády a zlomeniny****

Závislost: Užívání midazolamu (i v terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti. Náhlé přerušení léčby může vést k abstinčním příznakům nebo k „rebound“ fenoménu včetně „rebound“ insomnie, změn nálad, úzkosti a neklidu. Může se objevit i psychická závislost. Byly popsány případy zneužívání benzodiazepinů (viz bod 4.4).

*Je známo, že k těmto paradoxním reakcím dochází. Pokud se vyskytnou, užívání léčivého přípravku by mělo být ukončeno. Výskyt těchto stavů je pravděpodobnější u starších pacientů (viz bod 4.4).

**Anterográdní amnézie se může objevit po podání terapeutických dávek, riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Amnestické účinky mohou být spojeny s neadekvátním chováním (viz bod 4.4).

***Tyto nežádoucí účinky se objevují většinou na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

**** Bylo hlášeno zvýšené riziko pádů a zlomenin u uživatelů benzodiazepinů, zejména u těch, kteří současně užívali jiná sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Benzodiazepiny obvykle způsobují ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Pokud je přípravek Dormicum užíván samostatně, předávkování ohrožuje život zřídka, může ale vést k areflexii, apnoe, hypotonii, hypotenzi, respirační a kardiovaskulární depresi a ve vzácných případech ke kómatu. Kóma, pokud k němu dojde, obvykle přetrvává několik hodin, ale může být delší a cyklické, zvláště u starších pacientů. Respirační útlum způsobený benzodiazepiny je závažnější u pacientů s respiračním onemocněním. Benzodiazepiny zesilují účinky jiných látek tlumících CNS, včetně alkoholu.

Léčba

Sledujte vitální funkce pacienta a zahajte podpůrná opatření podle klinického stavu pacienta.

Symptomatickou léčbu mohou vyžadovat zejména pacienti s projevy na kardiorespiračním systému a CNS.

Při perorálním podání by se mělo pomoci vhodnými metodami zabránit další absorpci, např. léčba aktivním uhlím během 1–2 hodin. Při aplikaci aktivního uhlí u ospalých pacientů je nutné zajistit dýchací cesty. V případě smíšené otravy lze zvážit výplach žaludku, nicméně se nejedná o rutinní opatření.

V případě závažného útlumu CNS lze zvážit aplikaci flumazenilu, antagonisty benzodiazepinů.

Podán by měl být pouze za podmínek intenzivní monitorace. Z důvodu krátkého poločasu flumazenilu (přibližně 1 hodina), je nutné pacienty po odeznění účinku monitorovat. S extrémní opatrností by měl být flumazenil užíván v přítomnosti léků snižujících práh pro vznik záchvatů (např. tricyklická antidepresiva). Více informací o použití léčivých přípravků s obsahem flumazenilu naleznete v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 2.9.1 – Nervový systém. Psycholeptika. Hypnotika a sedativa., ATC kód: N05CD08.

Přípravek Dormicum má hypnotický a sedativní účinek, který se vyznačuje rychlým nástupem a krátkým trváním. Působí také anxiolyticky, antikonvulzivně a myorelaxačně. Přípravek Dormicum ovlivňuje psychomotorické funkce po jedné dávce a/nebo po více dávkách, ale hemodynamické změny jsou minimální.

Centrální působení benzodiazepinů je zprostředkováno zvýšením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. V přítomnosti benzodiazepinů je afinita receptoru GABA k neurotransmiteru zvýšena prostřednictvím pozitivní alosterické modulace, která má za následek vyšší působení uvolněné GABA na postsynaptický transmembránový průtok chloridových iontů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce midazolamu je po perorálním podání rychlá a úplná.

Vzhledem k výraznému efektu prvního průchodu játry je absolutní biologická dostupnost midazolamu při perorálním podání přibližně 30–70 %. Midazolam vykazuje lineární farmakokinetiku po perorálních dávkách 7,5–20 mg. Po jedné dávce tablety Dormicum 15 mg je maximální plazmatické koncentrace (70–120 ng/ml) dosaženo přibližně za 1 hodinu. Přítomnost potravy prodlužuje dobu k dosažení maximální plazmatické koncentrace asi o 1 hodinu, což ukazuje, že rychlost absorpce midazolamu v přítomnosti potravy klesá. Absorpční poločas je 5 až 20 minut.

Distribuce

Distribuce midazolamu do tkání je velmi rychlá a ve většině případů není distribuční fáze zjevná nebo je v podstatě dokončena během 1 až 2 hodin po perorálním podání. Distribuční objem v ustáleném stavu je 0,7 až 1,2 l/kg.

96–98 % midazolamu je vázáno na plazmatické bílkoviny, přičemž převažuje vazba na albumin. Průchod midazolamu do mozkomíšního moku je pomalý a zanedbatelný.

U lidí bylo prokázáno, že midazolam prochází placentární bariérou pomalu a vstupuje do fetálního oběhu. Midazolam je vylučován v malém množství do mateřského mléka. Midazolam není substrátem pro transportéry léčiv.

Biotransformace

Midazolam je téměř zcela metabolizován. Midazolam je hydroxylován izoenzymy cytochromu P450, izoenzymy CYP3A. Oba izoenzymy, CYP3A4 a CYP3A5, se aktivně podílejí dvěma klíčovými drahami oxidativního metabolismu midazolamu v játrech. Po perorálním podání závisí metabolismus midazolamu ve srovnatelné míře na střevním CYP3A a jaterním CYP3A.

1'-hydroxymidazolam (také nazývaný α -hydroxymidazolam) a 4-hydroxymidazolam jsou dva hlavní oxidované metabolity. 1'-hydroxymidazolam je hlavní metabolit nacházející se v moči a plazmě. Plazmatická koncentrace 1'-hydroxymidazolamu představuje 30–50 % původní sloučeniny.

1'-hydroxymidazolam je farmakologicky účinný a významně se podílí (okolo 34 %) na účinku perorálně podaného midazolamu.

Eliminace

U zdravých mladých dobrovolníků se poločas eliminace midazolamu pohyboval od 1,5 do 2,5 hodin. Eliminační poločas 1'-hydroxymidazolamu je kratší než 1 hodina; proto po podání midazolamu paralelně klesá koncentrace mateřské látky a hlavního metabolitu. Méně než 1 %

dávky se objeví v moči jako nezměněné léčivo. 60 až 80 % dávky je glukuronidováno a vyloučeno močí jako konjugát 1'-hydroxymidazolamu. Pokud je midazolam podáván jednou denně, nekumuluje se v organismu. Opakované podávání midazolamu neindukuje enzymy metabolizující léčiva.

Farmakokinetika u speciálních populací

Starší pacienti

U mužů starších 60 let byl eliminační poločas midazolamu v porovnání s mladšími muži 2,5krát prodloužen. Celková clearance midazolamu byla u mužských pacientů významně snížena a biologická dostupnost perorálních tablet se významně zvýšila. Nicméně u starších žen nebyly v porovnání s ženami mladšími pozorovány žádné významné rozdíly.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika midazolamu byla významně změněna u pacientů s chronickým jaterním onemocněním včetně pokročilé jaterní cirhózy. U pacientů s cirhózou byl v porovnání s kontrolami následkem snížené jaterní clearance prodloužen eliminační poločas a absolutní biologická dostupnost perorálně podávaného midazolamu byla tak významně zvýšena.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika nenávyžného midazolamu není u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin změněna. Farmakologicky mírně aktivní hlavní metabolit midazolamu, 1'-hydroxymidazolam glukuronid, který je vylučován ledvinami, se hromadí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Tato akumulace způsobuje prodlouženou sedaci. Proto má být perorálně podávaný midazolam užíván opatrně a titrován na požadovaný účinek (viz bod 4.2).

Obézní pacienti

U obézních pacientů se distribuční objem midazolamu zvyšuje. V důsledku toho je průměrný eliminační poločas midazolamu u obézních pacientů ve srovnání s neobézními prodloužen (5,9 hodin oproti 2,3 hodinám). Biologická dostupnost tablet midazolamu po perorálním podání se u obézních pacientů nelišila při srovnání s neobézními pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné preklinické údaje o bezpečnosti, které by byly relevantní pro předepisujícího lékaře, kromě těch, které jsou již uvedeny v jiných částech SmPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Bezvodá laktóza

Mikrokrystalická celulóza

Kukuřičný škrob

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza

Polyakrylátová disperze 30 % (kopolymer kyseliny methakrylové)

Makrogol 6000

Makrogol 400

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Sodná sůl karmelózy

Indigokarmín (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení obsahující 20 potahovaných tablet v PVC/PVDC blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

5734470 – 20 potahovaných tablet, 15 mg, PVC/PVDC blistr.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 3. 1985

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 5. 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2021