

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 7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg midazolamu.

Pomocné látky: 92,6 mg bezvodé laktózy, 25 mg předbobtnalého kukuřičného škrobu a další.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tablety Dormicum: oválné, bikonvexní, bílé barvy s vyrytým 7,5 na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně.

Půlicí rýha slouží pouze k rozdělení a usnadnění polykání, ale nikoli k rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba nespavosti u dospělých a dětí starších 12 let.

(Benzodiazepiny jsou indikovány pouze v případě, že porucha je závažná, zneschopňující nebo způsobuje jedinci výraznou nepohodu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Délka léčby by měla být co nejkratší. Obecně se délka léčby pohybuje od několika dnů do maximálně dvou týdnů.

V některých případech může být nezbytné prodloužit maximální dobu léčby; pokud je tomu tak, je nutné předem zhodnotit klinický stav pacienta. Přípravek Dormicum musí být podán bezprostředně před spaním kvůli rychlému nástupu účinku.

Přípravek Dormicum lze užívat kdykoli během dne, ale pacientovi by mělo být zajištěno alespoň 7–8 hodin nerušeného spánku.

U každého pacienta je třeba upravit postupné snižování dávky. Léčba přípravkem Dormicum by neměla být náhle ukončena (viz bod 4.8).

Dávkování

Rozsah dávkování: 7,5–15,0 mg denně.

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

Zvláštní populace

Starší a/nebo oslabení pacienti

U starších a/nebo oslabených pacientů je doporučená dávka 7,5 mg denně. Starší pacienti vykazují větší sedativní efekt, tudíž se u nich může objevit vyšší riziko kardiorespirační deprese. U těchto pacientů je proto třeba přípravek Dormicum používat s velkou opatrností a v případě nutnosti je třeba zvážit nižší dávku.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater by neměli být léčeni přípravkem Dormicum (viz bod 4.3 Kontraindikace). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater má být zvážena nejnižší možná dávka nepřesahující 7,5 mg (viz bod 5.2 Farmakokinetika ve zvláštních situacích).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin může přípravek Dormicum vyvolat delší a výraznější sedaci, pravděpodobně včetně klinicky významné kardiovaskulární a respirační deprese. Dávkování přípravku Dormicum by proto mělo být u této skupiny pacientů opatrné a přizpůsobené požadovanému účinku.

Má být zvážena nejnižší možná dávka nepřesahující 7,5 mg (viz bod 5.2 Farmakokinetika ve zvláštních situacích).

U pacientů se závažným onemocněním ledvin existuje větší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Tablety by se měly polykat celé a zapíjet trochou tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Dormicum nesmějí užívat pacienti trpící:

- hypersenzitivitou na benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- myasthenia gravis,
- těžké respirační selhání
- syndromem spánkové apnoe,
- těžkou poruchou funkce jater (benzodiazepiny nejsou indikovány k léčbě pacientů se závažným selháním jater, protože to může vést k encefalopatii),
- tablety přípravku Dormicum nemají být podávány dětem ve věku 12 let nebo mladším, protože neumožňují podání odpovídající dávky pro tuto populaci pacientů,
- tablety přípravku Dormicum nemají být podávány pacientům, kteří jsou současně léčeni velmi silnými inhibitory CYP3A (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně přípravků ritonavirem potencovaných forem) a inhibitory HCV proteázy, jako jsou boceprevir a telaprevir (viz bod 4.5 Lékové interakce a jiné formy interakce).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti mají být informováni o následujících upozorněních a opatřeních.

Tolerance

Po několikátýdenním užívání může dojít ke ztrátě účinnosti hypnotických účinků krátkodobě působících benzodiazepinů.

Závislost

Léčba přípravkem Dormicum může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti. Riziko vzniku závislosti se zvyšuje s dávkou a s délkou léčby; je také vyšší u pacientů s anamnézou alkoholismu a/nebo drogové závislosti.

Abstinence

Abstinenční syndrom může zahrnovat bolesti hlavy, průjem, bolesti svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V závažných případech byly popsány následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a tělesný kontakt, halucinace nebo záchvaty.

Riziko vzniku abstinenčního syndromu/rebound insomnie je vyšší po náhlém ukončení léčby, proto je doporučeno postupné snižování dávky (viz bod 4.2).

Délka léčby

Délka léčby hypnotickými benzodiazepiny by měla být co nejkratší (viz bod 4.2) a neměla by přesáhnout dva týdny. Proces postupného snižování dávky má být upraven individuálně. K prodloužení maximální doby léčby by se nemělo přistupovat bez přehodnocení pacientova stavu.

Rebound insomnie

Při ukončení léčby přípravkem Dormicum se může opět vyskytnout nespavost, někdy s větší intenzitou než před zahájením léčby („rebound insomnie“). Rebound insomnie, přechodný syndrom, může být doprovázen dalšími reakcemi včetně změn nálady, úzkosti a neklidu. Riziko rebound fenoménu je vyšší po náhlém ukončení léčby. Proto se doporučuje postupné snižování dávky přípravku Dormicum (viz bod 4.8).

Je vhodné informovat pacienta na začátku léčby, že tato léčba je časově omezená, a přesně vysvětlit, jak postupně snižovat dávku. Dále je důležité, aby si pacient byl vědom možnosti rebound fenoménu, což sníží jeho obavy z příznaků, které se mohou objevit při ukončování léčby.

Při použití krátkodobě působících benzodiazepinů se mohou při terapeutických plazmatických hladinách objevit abstinenční příznaky, zvláště pokud byla použita dávka vysoká.

Amnézie

Přípravek Dormicum může způsobit anterográdní amnézii, která se nejčastěji objevuje v prvních hodinách po užití léku. Aby se snížilo související riziko, měli by pacienti zajistit, aby mohli nerušeně spát po dobu 7–8 hodin (viz bod 4.8).

Zbytkové účinky

U běžných pacientů není po perorálním podání přípravku Dormicum pozorován žádný reziduální účinek, protože dávka nesmí být vyšší než 15 mg/den a pacientovi je zajištěno nejméně 7–8 hodin nerušeného spánku. Toto se potvrzuje klinickým pozorováním za použití citlivých farmakologických metod.

Psychiatrické a paradoxní reakce

Benzodiazepiny mohou vyvolat paradoxní reakce, jako jsou neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, úzkost, vzácněji bludy, vztek, noční můry, halucinace, psychóza a neadekvátní chování a další nežádoucí účinky týkající se chování. Pokud k tomu dojde, léčba má být přerušena.

Tyto reakce jsou častější u starších osob.

Zvláštní skupiny pacientů

U starších a/nebo oslabených pacientů a také u pacientů s kardiovaskulárními nebo respiračními poruchami je doporučena dávka 7,5 mg. Tito pacienti mohou být citlivější na klinické nežádoucí účinky midazolamu, jako je kardiorespirační deprese. U těchto skupin pacientů má být přípravek Dormicum používán s velkou opatrností, a je-li to nutné, je potřeba zvážit podání nižší dávky (viz bod 4.2).

Pokyny pro dávkování u pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin jsou popsány v bodě 4.2.

Benzodiazepiny se nedoporučují k léčbě psychotických onemocnění v první linii. Benzodiazepiny se nemají používat samostatně k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí (riziko sebevraždy).

Současné užívání s alkoholem/látkami tlumícími CNS

Je třeba se vyhnout současnému užívání přípravku Dormicum s alkoholem a/nebo léky tlumícími CNS. Tato kombinace může zvýšit klinické účinky přípravku Dormicum včetně možné intenzivní sedace, která může vést ke kómatu nebo smrti, klinicky významné respirační a/nebo kardiovaskulární depresi (viz bod 4.5).

Alkoholismus nebo drogová závislost v anamnéze

U pacientů s anamézou alkoholismu nebo drogové závislosti je třeba vyvarovat se použití přípravku Dormicum.

Současné podávání léčiv ovlivňujících aktivitu CYP3A

Farmakokinetika midazolamu se mění u pacientů, kteří současně užívají přípravky inhibující nebo indukující CYP3A. V důsledku toho mohou být klinické účinky a nežádoucí účinky zvýšeny nebo sníženy (viz bod 4.5).

Intolerance laktózy

Tablety Dormicum 7,5 mg obsahují laktózu. Pacienti s dědičnou intolerancí galaktózy, hereditárním nedostatkem laktázy (nedostatek pozorovaný u některých laponských populací) nebo malabsorpcí glukózy nebo galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce (viz body 4.3 a 4.4)

Midazolam je metabolizován téměř výlučně prostřednictvím cytochromu P450 3A (CYP3A4 a CYP3A5). Inhibitory a induktory CYP3A mají potenciál zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci a následně i klinické účinky midazolamu. Nebyl prokázán žádný jiný mechanismus než modulace aktivity CYP3A, který by byl zdrojem klinicky relevantní farmakokinetické interakce mezi léky. Není známo, že by midazolam ovlivňoval farmakokinetiku jiných léků.

Při současném podávání s inhibítorem CYP3A může být klinický účinek perorálního midazolamu zesílen a jeho účinek prodloužen a může být vyžadována nižší dávka. Naopak při současném podávání s induktorem CYP3A může být účinek midazolamu oslaben, jeho účinek se může časem snížit a může být nutná vyšší dávka.

V případě indukce CYP3A a ireverzibilní inhibice (tzv. inhibice založená na mechanismu) může vliv na farmakokinetiku midazolamu přetrvávat několik dní až týdnů po podání modulatoru CYP3A. Příkladem inhibitorů CYP3A založených na mechanismu jsou antibakteriální léčiva (např. klaritromycin, erytromycin, 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 modulator estrogenového receptoru raloxifen).

Etinylestradiol kombinovaný s norgestremem nebo gestodenem nemodifikoval klinicky významným způsobem expozici midazolamu.

Mechanismy, které inhibují CYP3A

Klasifikace inhibitorů CYP3A

Inhibitory CYP3A lze klasifikovat podle intenzity jejich inhibičního účinku a podle důležitosti klinických změn, ke kterým dochází při současném podávání s perorálním midazolamem:

- **Velmi silné inhibitory:** AUC midazolamu se zvyšuje více než 10krát. Do této kategorie patří následující léčiva: např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně inhibitorů proteázy potencionovaných ritonavirem:

Současné podávání perorálního midazolamu a velmi silných inhibitorů CYP3A je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- **Silné inhibitory:** AUC midazolamu se zvyšuje 5–10krát. Do této kategorie patří následující léčiva: např. vysoké dávky klaritromycinu, inhibitory tyrosinkinázy (jako je idelalisib) a inhibitory HCV proteázy boceprevir a telaprevir.

Současné podávání perorálního midazolamu s boceprevirem a telaprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- **Středně silné inhibitory:** AUC midazolamu se zvyšuje 2–5krát. Do této kategorie patří:
flukonazol, telitromycin, erytromycin, diltiazem, verapamil, nefazodon, antagonisté NK1 receptoru (aprepitant, netupitant, casopitant), tabimorelin, posakonazol.

Pacienti užívající midazolam společně se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A vyžadují pečlivé vyšetření, protože nežádoucí účinky midazolamu mohou být zesíleny (viz bod 4.4).

- **Slabé inhibitory:** AUC midazolamu se zvyšuje 1,25–2krát. Do této kategorie patří např. následující léčiva a fytotherapeutika: fentanyl, roxitromycin, cimetidin, ranitidin, fluvoxamin, bicalutamid, propiverin, everolimus, cyklosporin, simeprevir, grapefruitová šťáva, třapatka nachová, berberin obsažený také ve zlatobýlu.

Současné podávání midazolamu se slabými inhibitory CYP3A obvykle nevede k významným změnám klinického účinku midazolamu.

Léčivé přípravky indukující CYP3A

Pacienti, kteří užívají kombinaci midazolamu a CYP3A induktoru, mohou vyžadovat vyšší dávku midazolamu, zejména pokud je midazolam podáván se silnými induktory CYP3A. Mezi silné induktory CYP3A ($\geq 80\%$ pokles AUC) patří např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, enzalutamid a mitotan s dlouhotrvajícím účinkem indukujícím CYP3A4, zatímco mezi středně silné induktory CYP3A (50–80% pokles AUC) patří třezalka tečkovaná a mezi slabé induktory (20–50% pokles AUC) patří efavirenz, klobazam, tikagrelor, vemurafenib, kvercetin a ženšen pravý.

Farmakodynamické interakce

Současné podávání midazolamu s jinými sedativy/hypnotiky včetně alkoholu pravděpodobně vede ke zvýšení sedativních/hypnotických účinků. Příklady zahrnují: opiáty/opioidy (obvykle užívané jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, jiné benzodiazepiny užívané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidát; sedativní antidepressiva, antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva. Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik.

Zvýšení výskytu nežádoucích účinků jako je sedace a kardiorespirační deprese může nastat při současném podávání midazolamu s látkami tlumícími CNS včetně alkoholu. U pacientů, kteří užívají midazolam, je třeba se vyvarovat alkoholu (viz bod 4.4).

Upozornění týkající se dalších látek tlumících CNS, včetně alkoholu, viz bod 4.9.

Léčivé přípravky zvyšující bdělost/paměť, jako je inhibitor acetylcholinesterázy (AChE) fysostigmin, ruší hypnotický účinek midazolamu. Podobně 250 mg kofeinu částečně ruší sedativní účinek midazolamu.

V případě opioidních analgetik může dojít i k vystupňování pocitu euforie, což může zvýšit psychické závislost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ke zhodnocení bezpečnosti midazolamu během těhotenství a kojení není dostatek údajů.

Benzodiazepinům je třeba se v těhotenství vyhnout, pokud neexistuje bezpečnější alternativa.

Bylo naznačeno vyšší riziko kongenitálních malformací související s užíváním benzodiazepinů v průběhu prvního trimestru těhotenství.

Pokud je přípravek předepsán ženě, která by mohla během léčby otěhotnět, při plánování těhotenství nebo pokud otěhotní, musí kontaktovat svého lékaře, aby byla léčba ukončena.

Při podávání midazolamu v posledním trimestru těhotenství nebo ve vysokých dávkách během porodu byly hlášeny nepravidelnosti srdeční frekvence plodu, hypotonie, porucha sacího reflexu, hypotermie a mírný respirační útlum novorozence.

U dětí narozených matkám, které chronicky užívaly benzodiazepiny v posledním období těhotenství, se může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období se může objevit abstinční syndrom.

Vzhledem k tomu, že benzodiazepiny přestupují do mateřského mléka, je jejich použití u kojících matek kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje

Schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje může být nepříznivě ovlivněna sedací, amnézií, zhoršenou koncentrací a poruchou svalových funkcí, které se mohou objevit v důsledku léčby. Před podáním přípravku Dormicum by měl být pacient poučen, aby neřídil ani neobsluhoval stroje až do úplného zotavení. O tom, kdy lze tyto činnosti obnovit, musí rozhodnout lékař.

Nedostatečné doba spánku nebo konzumace alkoholu může navíc zhoršovat bdělost (viz bod 4.5 Interakce).

4.8 Nežádoucí účinky

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

Kategorie četností 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 (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	Hypersenzitivita, angioedém
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Není známo	Stav zmatenosti***, dezorientace, emoční změny a změny nálad*** Změny libida Deprese (užívání benzodiazepinů může odhalit již existující depresi) Neklid*, agitovanost*, hyperaktivita*, nervozita*, úzkost*, podrážděnost*, agresivita*, vztek*, noční můry*, abnormální sny*, halucinace*, neadekvátní chování Fyzická závislost na léku a abstinenční syndrom Abúzus
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Není známo	Ospalost***, bolest hlavy***, závrat***, snížená bdělost***, ataxie*** Sedace (pooperační) Anterográdní amnézie**
<i>Poruchy oka</i>	
Není známo	Diplopie***
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	Srdeční zástava, srdeční selhání, Kounisův syndrom*****
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Není známo	Svalová slabost***
<i>Respirační poruchy</i>	
Není známo	Respirační deprese
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Není známo	Gastrointestinální poruchy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Není známo	Kožní reakce

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Není známo	Únava***
<i>Traumatická 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 ke vzniku abstinčních příznaků nebo rebound fenoménu včetně rebound insomnie, změn nálad, úzkosti a neklidu (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Může se vyvinout psychická závislost. Byly hlášeny případy zneužívání u osob užívajících více léků (viz bod 4.4).

*Tyto typy paradoxních reakcí byly hlášeny. Při podezření na takový případ by užívání léku mělo být ukončeno. Výskyt těchto stavů je častější u starších pacientů (viz bod 4.4).

**Anterográdní amnézie může vzniknout při podávání terapeutických dávek. Riziko se zvyšuje při použití vyšších dávek. Amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním (viz bod 4.4).

***Tyto účinky se vyskytují převážně na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

****Riziko pádů a zlomenin se zvyšuje u pacientů současně užívajících sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů.

*****Zejména po parenterálním podání.

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. Je-li přípravek Dormicum podáván v monoterapii, ohrožuje předávkování život jen zřídka, ale může vést k areflexii, apnoei, hypotonii, hypotenzi, kardiorepiračnímu útlumu a ve vzácných případech ke kómatu. Pokud se vyskytne kóma, obvykle trvá několik hodin, ale zvláště u starších pacientů může být protrahované a cyklické.

Respirační útlum způsobený benzodiazepiny je závažnější u pacientů s respiračním onemocněním.

Benzodiazepiny zvyšují účinek jiných látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu.

Léčba

Je třeba monitorovat vitální funkce a zahájit podpůrná opatření dle klinického stavu.

V případech předávkování může stav pacienta vyžadovat symptomatickou léčbu kardiopulmonálního útlumu nebo útlumu centrálního nervového systému.

Aby se zabránilo další absorpci léčiva, měla by být použita vhodná metoda, jako je léčba aktivním uhlím podaná během 1–2 hodin. Při aplikaci aktivního uhlí u ospalých pacientů je nutné zajistit volné dýchací cesty. Jako výjimečné opatření lze zvážit výplach žaludku v případech předávkování v důsledku současného požití více léků.

V případě těžkého útlumu CNS lze zvážit aplikaci flumazenilu (Anexate), antagonisty benzodiazepinů. Podán by měl být pouze v podmínkách intenzivní monitorace. Protože má krátký biologický poločas (cca 1 hodina), bude třeba po odeznění účinku pacienta monitorovat. S extrémní opatrností by měl být flumazenil podáván v kombinaci s léčivem, která snižují křečový práh (např. tricyklická antidepresiva). Pro další informace o správném užití viz SPC přípravků s léčivou látkou flumazenil (Anexate).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotika a sedativa, benzodiazepinové deriváty, ATC kód: N05CD08.

Mechanismus účinku

Přípravek Dormicum má hypnotický a sedativní účinek charakterizovaný rychlým nástupem a krátkým trváním účinku. Také má anxiolytické, myorelaxační a antikonvulzivní účinky. Přípravek Dormicum ovlivňuje psychomotorické funkce po podání jedné a/nebo více dávek, ale vyvolává minimální hemodynamické změny.

Farmakodynamické účinky

Centrální působení benzodiazepinů je zprostředkováno posílením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. Afinita GABA receptoru k neurotransmiterům je v přítomnosti benzodiazepinů zvýšena prostřednictvím pozitivní alosterické modulace, která má za následek vyšší působení GABA uvolňované v postsynaptické transmembráně na kanál chloridových iontů, zvyšuje jeho frekvenci otevírání a hyperpolarizaci buněčné membrány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se midazolam rychle a úplně vstřebává.

Vzhledem k výraznému efektu prvního průchodu játry dosahuje biologická dostupnost midazolamu při perorálním podání přibližně 30–70 %. Midazolam vykazuje lineární farmakokinetiku po perorálních dávkách 7,5–20 mg.

Po podání dávky 15 mg je maximální plazmatické koncentrace 70–120 ng/ml dosaženo za jednu hodinu. Požití potravy prodlužuje dobu (přibližně o jednu hodinu) k dosažení nejvyšší plazmatické koncentrace. To naznačuje snížení rychlosti absorpce midazolamu. Poločas absorpce je 5–20 minut.

Distribuce

Distribuce midazolamu do tkání je velmi rychlá a ve většině případů není distribuční fáze zjevná nebo je prakticky dokončena během 1–2 hodin po perorálním podání. V ustáleném stavu se distribuční objem pohybuje mezi 0,7 a 1,2 l/kg. Přibližně 96–98 % midazolamu se váže na plazmatické bílkoviny. Hlavní část vazby na plazmatické bílkoviny je způsobena albuminem. Dochází k pomalému a nevýznamnému průchodu midazolamu do mozkomíšního moku. U lidí bylo prokázáno, že midazolam pomalu prochází placentou a vstupuje do oběhu plodu. Malé množství midazolamu přestupuje do mateřského mléka. Midazolam není substrátem pro transportéry léků typu glykoproteinu P.

Metabolismus nebo biotransformace

Midazolam je téměř úplně eliminován biotransformací. Midazolam je hydroxylován izoenzymem CYP3A cytochromu P450. Izoenzymy, CYP3A4 a CYP3A5, se aktivně podílejí dvěma klíčovými drahami na oxidativním metabolismu midazolamu v játrech. Po perorálním podání závisí metabolismus midazolamu ve srovnatelném rozsahu na aktivitě střevní a jaterní CYP3A.

1'-hydroxymidazolam (nazývaný také α -hydroxymidazolam) a 4-hydroxymidazolam jsou dva hlavní oxidované metabolity. 1'-hydroxymidazolam je hlavní plazmatický a močový metabolit. Plazmatická koncentrace 1'-hydroxymidazolamu může dosáhnout 30–50 % původní sloučeniny. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky účinný a signifikantně se podílí (asi 34 %) na účinku perorálního midazolamu.

Eliminace

U zdravých mladých dobrovolníků se eliminační poločas midazolamu pohybuje od 1,5 do 2,5 hodiny. Eliminační poločas 1'-hydroxymidazolamu je kratší než 1 hodina. Méně než 1 % podané dávky se vylučuje v moči jako nezměněná látka. 60–80 % dávky je glukuronidováno a vyloučeno močí ve formě konjugátu 1'-hydroxymidazolamu. Pokud je midazolam podáván jednou denně, nekumuluje se v organismu. Opakované podávání midazolamu nevyvolává enzymatickou indukci.

Farmakokinetické/farmakodynamické údaje

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 starších pacientů mužského pohlaví signifikantně redukována a biologická dostupnost perorálních tablet se signifikantně zvýšila. Nicméně u starších žen nebyly v porovnání s ženami mladšími pozorovány žádné signifikantní rozdíly.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika midazolamu byla signifikantně změněna u pacientů s chronickým jaterním onemocněním včetně pokročilé jaterní cirhózy. Zejména byl prodloužen eliminační poločas a absolutní biologická dostupnost perorálně podávaného midazolamu byla významně zvýšena u pacientů s cirhózou ve srovnání s kontrolní skupinou v důsledku snížení jaterní clearance. Proto by měl být perorální midazolam podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika volného midazolamu nebyla u pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin změněna. Hlavní metabolit midazolamu, 1'-hydroxymidazolam glukuronid, je mírně farmakologicky aktivní, vylučuje se ledvinami a hromadí se u pacientů s akutním a těžkým selháním ledvin. Tato akumulace vede k prodloužené sedaci. Perorálně podávaný midazolam by měl být proto podáván s opatrností a s vyhodnocením požadovaného účinku (viz bod 4.2 Dávkování u zvláštních populací).

Obézní pacienti

U obézních pacientů je zvýšen distribuční objem midazolamu. Následkem toho je průměrný eliminační poločas midazolamu u obézních pacientů delší než u neobézních pacientů (5,9 hodiny oproti 2,3 hodiny). Perorální biologická dostupnost midazolamu se u obézních a neobézních pacientů nelišila.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné relevantní předklinické údaje kromě těch, které jsou již obsaženy v tomto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Bezvodá laktóza
- Mikrokrystalická celulóza
- Předbobtnalý kukuřičný škrob
- Magnesium-stearát
- Hypromelosa
- Mastek
- Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/aluminiové blistry obsahující 20 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 59.023

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 08/04/1991

10. DATUM REVIZE TEXTU

Srpen 2023