

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dormicum, 15 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg midazolamu (*Midazolamum*) w postaci maleinianu midazolamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane Dormicum 15 mg to owalne, cylindryczne, obustronnie wypukłe tabletki, barwy szaro-niebieskiej, z wytłoczonym napisem „15” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Krótkotrwałe leczenie bezsenności.
Stosowanie benzodiazepin jest wskazane jedynie, gdy dolegliwości są ciężkie, uniemożliwiają normalne funkcjonowanie lub powodują znaczne wyczerpanie u pacjenta.
- Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi lub diagnostycznymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno trwać jak najkrócej. Zwykle czas trwania leczenia wynosi od kilku dni do maksymalnie dwóch tygodni. Sposób zmniejszania dawki w czasie odstawiania leku u poszczególnych pacjentów należy dobrać indywidualnie. Leczenia nie należy przerywać nagle (patrz punkt 4.4). W niektórych przypadkach może być konieczne przedłużenie leczenia poza zalecany maksymalny okres terapii. Tego rodzaju decyzji nie wolno podejmować bez powtórnej oceny stanu pacjenta. Ze względu na szybkie działanie leku tabletki Dormicum należy zażyć bezpośrednio przed spoczynkiem. Tabletki Dormicum mogą być przyjmowane o dowolnej porze dnia, pod warunkiem, że po zażyciu leku pacjent udaje się na spoczynek i ma zapewnione przynajmniej 7-8 godzin niezakłóconego snu. Tabletki należy przyjmować bez rozgryzania, popijając płynem.

Dawkowanie

Dorośli: od 7,5 do 15 mg.

Za pomocą tabletek Dormicum 15 mg nie można uzyskać dawki 7,5 mg. Dostępny jest produkt leczniczy zawierający mniejszą dawkę midazolamu, Dormicum 7,5 mg tabletki powlekane.

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, włącznie z istotną klinicznie depresją układu oddechowego i krążenia.

Premedykacja

W premedykacji produkt Dormicum należy podać 30 do 60 minut przed zabiegiem.

Wskazówki dotyczące dawkowania w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku i (lub) wyniszczone:

U osób w podeszłym wieku i (lub) wyniszczonych zalecana dawka wynosi 7,5 mg. U osób w podeszłym wieku produkt Dormicum wywołuje silniejszy efekt sedacyjny. Z tego też powodu ryzyko powstania depresji układu oddechowego i (lub) krążenia jest w tej grupie chorych wyższe. W związku z tym należy zachować dużą ostrożność podczas stosowania produktu Dormicum w tej grupie chorych, a w razie potrzeby zmniejszyć dawkę leku.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie należy stosować Dormicum u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby należy stosować najmniejszą dawkę, nie przekraczając 7,5 mg (patrz punkt 5.2).

Osoby z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy Dormicum może powodować bardziej nasiloną i przedłużoną sedację oraz istotną klinicznie depresję układu oddechowego i krążenia. Produkt Dormicum należy u tej grupy pacjentów dawkować ostrożnie i stopniowo, powoli zwiększać dawkę leku, do uzyskania pożądanego efektu. Należy stosować najmniejszą dawkę, nie przekraczając 7,5 mg (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na midazolam, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężka niewydolność oddechowa;
- ciężka niewydolność wątroby (benzodiazepiny mogą powodować encefalopatię);
- zespół bezdechu sennego;
- stosowanie u dzieci w wieku 12 lat i młodszych, ze względu na brak tabletek o mocach umożliwiających właściwe dawkowanie;
- nużliwość mięśni (*Myasthenia gravis*);
- jednoczesne leczenie bardzo silnymi induktorami lub inhibitorami izoenzymu CYP3A: ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy HIV, włącznie z pochodnymi wzmocnionymi rytonawirem, oraz inhibitorami proteazy HCV: boceprewirem i telaprewirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta o poniższych ostrzeżeniach i środkach ostrożności.

Tolerancja

Po wielokrotnym zażywaniu leku przez kilka tygodni, działanie nasenne krótko działających benzodiazepin może ulec osłabieniu.

Czas trwania leczenia

Terapia lekami nasennymi z grupy benzodiazepin powinna trwać jak najkrócej (patrz punkt 4.2), nie dłużej niż dwa tygodnie. Sposób zmniejszania dawki leku przed jego odstawieniem należy dobrać indywidualnie u każdego pacjenta. Bez powtórnej oceny stanu pacjenta nie należy przedłużać leczenia poza zalecany maksymalny okres terapii.

Bezsennaść z odbicia

Po przerwaniu leczenia produktem Dormicum może nawrócić bezsennaść, nawet silniejsza niż przed włączeniem leczenia („bezsennaść z odbicia”). Jest to objaw przemijający, któremu dodatkowo mogą towarzyszyć inne objawy, takie jak: zmiany nastroju, lęk i niepokój zwłaszcza ruchowy. Ze względu na

to, że ryzyko wystąpienia objawów z odbicia jest większe w razie nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Niepamięć

Produkt leczniczy Dormicum może wywoływać niepamięć następczą. Występuje ona najczęściej w ciągu pierwszych kilku godzin od zażycia leku. Dlatego po zażyciu leku pacjenci powinni upewnić się, że mogą sobie pozwolić na 7-8 godzin nieprzerwanego snu (patrz punkt 4.8).

Reszkowe działania leku

U pacjentów, u których stosowano produkt Dormicum doustnie w postaci tabletek w dawce nie większej niż 15 mg na dobę i którzy mieli zapewnione 7-8 godzin niezakłóconego snu, nie obserwowano reszkowych działań produktu Dormicum, co potwierdzono czułymi testami farmakologicznymi.

Zaburzenia psychiczne i reakcje paradoksalne

W czasie stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje paradoksalne, takie jak: niepokój, zwłaszcza ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, stany lękowe, czy, dużo rzadziej, urojenia, napady wściekłości, koszmary senne, omamy, psychoza, nieadekwatne zachowanie i inne zaburzenia zachowania. W razie wystąpienia tego rodzaju dolegliwości lek należy odstawić. Ryzyko wystąpienia tych objawów jest większe u osób w podeszłym wieku.

Szczególne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku, osób wyniszczonych, jak również u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego i (lub) układu krążenia zalecana dawka wynosi 7,5 mg. Pacjenci ci są narażeni na większe ryzyko rozwoju działań niepożądanych produktu Dormicum, takich jak depresja układu oddechowego i (lub) układu krążenia. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Dormicum, a w razie potrzeby zmniejszyć dawkę leku.

Zalecenia dotyczące dawkowania u osób z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek przedstawiono w punkcie 4.2.

Benzodiazepiny nie są zalecane jako podstawowe leki w terapii zaburzeń psychicznych. Benzodiazepin nie należy stosować w monoterapii depresji i stanów lękowych związanych z depresją, gdyż może to prowadzić do prób samobójczych.

Jednoczesne stosowanie z alkoholem/środkami wpływającymi depresyjnie na OUN

Powinno się unikać jednoczesnego przyjmowania produktu Dormicum z alkoholem i (lub) środkami wpływającymi depresyjnie na OUN. Takie stosowanie zagraża wystąpieniem bardziej nasilonych efektów działania produktu Dormicum włącznie z nadmierną sedacją, mogącą prowadzić do śpiączki lub zgonu, istotną klinicznie depresją układu oddechowego i (lub) krążenia (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu i (lub) leków w wywiadzie

Nie zaleca się stosowania produktu Dormicum w tej grupie pacjentów.

Jednoczesne stosowanie leków wpływających na aktywność izoenzymu CYP3A

Farmakokinetyka midazolamu ulega zmianie u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje hamujące lub pobudzające aktywność izoenzymu CYP3A. W rezultacie efekt kliniczny, jak i nasilenie zdarzeń niepożądanych, mogą być odpowiednio zwiększone lub zmniejszone (patrz punkt 4.5).

Uzależnienie

Stosowanie produktu Dormicum może prowadzić do rozwoju fizycznego i psychicznego uzależnienia. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia; ponadto jest większe u osób nadużywających alkoholu i (lub) leków.

Zespół abstynencyjny

Na zespół abstynencyjny składają się następujące objawy: bóle głowy, biegunka, bóle mięśni, nasilony lęk, uczucie napięcia, niepokój, zwłaszcza ruchowy, splątanie i drażliwość. W ciężkich przypadkach może wystąpić: derealizacja, depersonalizacja, nadwrażliwość na dźwięki, drętwienie i mrowienie

kończyn, omamy, drgawki, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk.

Ze względu na to, że ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego lub bezsenności z odbicia jest większe w wypadku nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku (patrz punkty: 4.2 i 4.4).

Produkt leczniczy zawiera laktozę

Produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne (patrz punkty 4.3 i 4.4):

Metabolizm midazolamu odbywa się głównie z udziałem izoenzymu cytochromu P450 (CYP3A4 oraz CYP3A5). Inhibitory i induktory CYP3A mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie w osoczu, a w konsekwencji efekty farmakodynamiczne midazolamu. Nie udowodniono innych niż modulacja mechanizmów aktywności CYP3A, które mogłyby powodować interakcje farmakokinetyczne midazolamu z innymi lekami. Nie stwierdzono, aby midazolam zmieniał farmakokinetykę innych leków.

W wypadku jednoczesnego podawania produktu Dormicum z inhibitorami izoenzymu CYP3A, kliniczne efekty działania midazolamu mogą być silniejsze, jak również wydłużone w czasie. Z tego powodu może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Dormicum. Odwrotnie, efekt działania produktu Dormicum może być mniej nasilony i krótszy podczas jednoczesnego stosowania z induktorami izoenzymu CYP3A, w związku z tym może okazać się konieczne zwiększenie dawki produktu Dormicum.

W przypadku pobudzenia lub nieodwracalnego zahamowania (tzw. „mechanism based inhibition”) aktywności CYP3A, jego wpływ na farmakokinetykę midazolamu może się utrzymywać przez kilkanaście dni do kilku tygodni od momentu zastosowania modulatora CYP3A. Przykłady nieodwracalnego zahamowania dotyczą : leków przeciwbakteryjnych (np. klarytromycyny, erytromycyny, izoniazydu), leków przeciwretrowirusowych (np. inhibitorów proteazy HIV, takich jak rytonawir, włączając inhibitor proteazy wzmocniony rytonawirem; delawirdyna), blokerów kanałów wapniowych (np. werapamilu, diltiazemu), inhibitorów kinazy tyrozynowej (np. imatynibu, lapatynibu, idelalizybu) lub raloksyfenu - modulatora receptora estrogenowego.

Jednoczesne podawanie etynyloestradiolu z norgestrelalem lub gestodenem nie zmienia ekspozycji na midazolam w stopniu mającym znaczenie kliniczne.

Substancje hamujące aktywność CYP3A

Klasyfikację inhibitorów izoenzymu CYP3A podawanych jednocześnie z midazolamem można przeprowadzić w zależności od nasilenia efektu hamującego jak również zmian efektu klinicznego midazolamu.

- *bardzo silne inhibitory* - zwiększają AUC midazolamu >10-krotnie. Do tej kategorii należą: np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV (włącznie z inhibitorami proteazy HIV wzmocnionymi rytonawirem).

Jednoczesne stosowanie midazolamu z bardzo silnymi inhibitorami CYP3A jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- *silne inhibitory* - zwiększają AUC midazolamu 5-10-krotnie. Do tej kategorii należą: np. duże dawki klarytromycyny, inhibitory kinazy tyrozynowej (takie jak idelalizyby) i inhibitory proteazy HCV boceprewir i telaprewir.

Jednoczesne stosowanie midazolamu z boceprewirem i telaprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- *umiarkowane inhibitory* - zwiększają AUC midazolamu 2-5-krotnie. Do tej kategorii zaliczane są np.: flukonazol, telitromycyna, erytromycyna, diltiazem, werapamil, nefazodon, antagoniści receptora NK1 (aprepitant, netupitant, casopitant), tebimorelina, posakonazol.

Jednoczesne stosowanie Dormicum z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 wymaga starannej oceny stanu pacjenta z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych midazolamu (patrz punkt 4.4).

- *słabe inhibitory* - zwiększają AUC midazolamu $1,25 < 2$ -krotnie. Do tej kategorii zaliczane są leki i zioła: np. fentanyl, roksytromycyna, cymetydyna, ranitydyna, fluwoksamina, bikalutamid, propiweryna, ewerolimus, cyklosporyna, simeprewir, sok z grapefruta, *Echinacea purpurea*, berberyna zawarta w gorzkniku kanadyjskim.

Jednoczesne stosowanie produktu Dormicum ze słabymi inhibitorami izoenzymu CYP3A zwykle nie powoduje istotnych zmian w efekcie klinicznym midazolamu.

Substancje pobudzające aktywność CYP3A

Pacjenci leczeni jednocześnie produktem Dormicum i induktorami izoenzymu CYP3A mogą wymagać zastosowania zwiększonych dawek midazolamu, szczególnie w przypadku silnych induktorów CYP3A. Silnymi induktorami izoenzymu CYP3A ($\geq 80\%$ spadek AUC) są m.in.: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, enzalutamid oraz mitotan o długotrwałym efekcie pobudzającym CYP3A. Do umiarkowanych induktorów CYP3A (50-80% spadku AUC) zaliczamy ziele dziurawca a do słabych (20-50% spadku AUC): efawirenz, klobazam, tikagrelor, wemurafenib, kwercetyna, żeń-szeń koreański.

Reakcje farmakodynamiczne:

Jednoczesne podawanie midazolamu z lekami uspokajającymi i (lub) nasennymi, w tym z alkoholem, z dużym prawdopodobieństwem prowadzi do zwiększenia efektu uspokajającego i nasennego produktu Dormicum. Do takich substancji zaliczamy np.: opiaty/opioidy (bez względu na to, czy stosowane są jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe czy w leczeniu substytucyjnym), leki przeciwpyschotyczne, inne benzodiazepiny (stosowane jako leki uspokajające lub nasenne), barbiturany, propofol, ketaminę, etomidat, uspokajające leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe i działające ośrodkowo leki hipertensyjne. Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (ang. minimum alveolar concentration – MAC) anestetyków wziewnych. Jednoczesne stosowanie midazolamu ze środkami wpływającymi depresyjnie na OUN włącznie z alkoholem może prowadzić do nasilonych objawów niepożądanych, takich jak sedacja i depresja układu oddechowego i (lub) krążenia. Należy unikać spożywania alkoholu w czasie leczenia midazolamem (patrz punkt 4.4).

Ostrzeżenia dotyczące przedawkowania podczas stosowania midazolamu ze środkami wpływającymi depresyjnie na OUN włącznie z alkoholem znajdują się w punkcie 4.9.

Leki pobudzające ośrodkowy układ nerwowy, jak np. inhibitor acetylocholinoesterazy - fizostygmina, odwracają nasenne działanie produktu Dormicum. Podobnie podanie 250 mg kofeiny częściowo odwraca efekt uspokajający midazolamu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania midazolamu w trakcie ciąży.

Nie należy stosować benzodiazepin u kobiet w ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Sugeruje się zwiększone ryzyko wad wrodzonych związanych z użyciem benzodiazepin w pierwszym tryestrze ciąży.

Jeśli zleca się przyjmowanie leku kobiecie, która może zajść w ciążę, to należy ją poinformować, by skontaktowała się ze swoim lekarzem w sprawie przerwania leczenia, gdyby planowała ciążę lub podejrzewała, że jest w ciąży.

Podawanie Dormicum w trakcie III trymestru ciąży lub w dużych dawkach w czasie porodu wiązało się z wystąpieniem zaburzeń rytmu serca płodu, hipotonii, osłabienia odruchu ssania, hipotermii i umiarkowanej depresji oddechowej u noworodka.

U dzieci matek, które długotrwale przyjmowały benzodiazepiny w ostatnim okresie ciąży, może rozwinąć się uzależnienie fizyczne od leku i ryzyko wystąpienia w okresie pourodzeniowym objawów odstawienia.

Karmienie piersią

Produktu Dormicum nie należy podawać matkom karmiącym piersią, ponieważ midazolam przenika do mleka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sedacja, amnezja, zaburzenia koncentracji uwagi i zaburzenia czynności mięśni niekorzystnie wpływają na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Dormicum należy ostrzec pacjenta, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, aż do zaprzestania przyjmowania leku. Lekarz powinien zdecydować, kiedy można wznowić te czynności.

Jeżeli sen po zażyciu leku trwał za krótko, lub pacjent spożywał alkohol, prawdopodobieństwo zaburzeń uważności może się zwiększyć (patrz punkt 4.4).

4.8. Działania niepożądane

Po doustnym podaniu midazolamu zgłaszano niżej wymienione działania niepożądane, które występowały z nieznaną częstością (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego: u osób podatnych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości i obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia psychiczne: stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i zaburzenia nastroju. Zaburzenia te pojawiają się głównie na początku leczenia i zwykle ustępują po kolejnych podaniach leku. Sporadycznie zgłaszano zaburzenia popędu płciowego. Depresja: istniejąca przed leczeniem depresja może ujawnić się w trakcie leczenia benzodiazepinami. Mogą pojawić się reakcje paradoksalne, takie jak niepokój zwłaszcza ruchowy, pobudzenie, nadaktywność, nerwowość, lęk drażliwość, agresja, złość, koszmary nocne, nietypowe marzenia sennie, omamy, nieadekwatne zachowanie i inne niepożądane zaburzenia zachowania. W razie ich wystąpienia, należy przerwać podawanie leku. Takie działania niepożądane częściej występują u osób w podeszłym wieku. Uzależnienie: użycie produktu Dormicum (również w dawkach leczniczych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego; nagłe przerwanie leczenia może prowadzić do powstania zespołu abstynencyjnego lub zespołu z odbicia włącznie z bezsennością z odbicia, zmianami nastroju, lękiem, niepokojem zwłaszcza ruchowym (patrz punkt 4.4). Może pojawić się uzależnienie psychiczne. Obserwowano rozwój uzależnienia u osób uzależnionych od leków i przyjmujących produkt Dormicum.

Zaburzenia układu nerwowego: senność w ciągu dnia, ból głowy, zawroty głowy, zmniejszona czujność, ataksja. Zaburzenia te pojawiają się głównie na początku leczenia i zwykle znikają po kolejnych podaniach leku. W wypadku zastosowania w premedykacji, może pojawić się pooperacyjna sedacja. Niepamięć następcza może pojawić się po stosowaniu dawek terapeutycznych, ale jej ryzyko wzrasta przy stosowaniu większych dawek. Pojawienie się niepamięci może łączyć się z wystąpieniem niewłaściwego zachowania (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka: podwójne widzenie. Zaburzenie to pojawia się głównie na początku leczenia i zwykle

ustępuje po kolejnych podaniach leku.

Zaburzenia serca: zgłaszano niewydolność serca, włącznie z zatrzymaniem czynności serca, zespół Kounisa*.

Zaburzenia układu oddechowego: zgłaszano depresję układu oddechowego.

Zaburzenia klatki piersiowej i śródpiersia: zgłaszano niewydolność serca i zatrzymanie akcji serca.

Zaburzenia żołądka i jelit: sporadycznie zgłaszano zaburzenia przewodu pokarmowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: sporadycznie zgłaszano reakcje skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni. Zaburzenia te pojawiają się głównie na początku leczenia i zwykle ustępuje po kolejnych podaniach leku.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: znużenie. Zaburzenie to pojawia się głównie na początku leczenia i zwykle ustępuje po kolejnych podaniach leku.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: zgłaszano przypadki upadków i złamań kości u osób przyjmujących benzodiazepiny. Ryzyko wystąpienia tych działań jest większe u osób w podeszłym wieku i przyjmujących jednocześnie środki uspokajające i alkohol.

*szczególnie po podaniu pozajelitowym

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Benzodiazepiny często powodują senność, ataksję, dyzartrię, oczopląs. Przedawkowanie produktu Dormicum rzadko stwarza zagrożenie dla życia, jeśli nie zażyto go łącznie z innymi lekami, ale może prowadzić do zniesienia odruchów, bezdechu, zmniejszenia napięcia mięśni, niedociśnienia, depresji układu oddechowego i (lub) układu krążenia i w rzadkich przypadkach do śpiączki. Śpiączka, jeśli się pojawi, zwykle trwa kilka godzin, ale może być nasiloną i nawracającą, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Efekt depresyjny na układ oddechowy jest silniejszy po zastosowaniu benzodiazepin przez osoby z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają efekt innych substancji działających depresyjnie na OUN, włącznie z alkoholem.

Leczenie

Należy monitorować objawy życiowe pacjenta i wdrożyć odpowiednie do klinicznego stanu pacjenta dodatkowe procedury monitorujące, diagnostyczne i lecznicze. W szczególności pacjenci mogą wymagać objawowego leczenia zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego i (lub) OUN.

W razie przedawkowania drogą doustną należy zastosować w ciągu 1-2 godzin węgiel aktywny w celu zmniejszenia wchłaniania leku. Jeśli podano węgiel aktywny należy zapewnić ochronę dróg

oddechowych. W wypadku zatruc mieszanych można rozważyć płukanie żołądka, nie jest to jednak postępowanie rutynowe.

W razie depresji OUN można rozważyć zastosowanie antagonisty benzodiazepin - flumazenilu. Flumazenil powinno się podawać w warunkach ścisłego monitorowania. Flumazenil charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania (około godziny), w związku z czym pacjenci wymagają monitorowania po ustąpieniu działania tego leku. Flumazenil powinien być używany ze szczególną ostrożnością w razie jednoczesnego zatrucia lekami obniżającymi próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Przed zastosowaniem flumazenilu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w celu uzyskania szczegółowych informacji na temat tego leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające, pochodne benzodiazepiny;
kod ATC: N05CD08

Działanie nasenne midazolamu charakteryzuje się szybkim początkiem i krótkim czasem działania. Midazolam wykazuje działanie uspokajające i nasenne. Ponadto wywiera on także działanie przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe oraz zwiotczające mięśnie. Produkt Dormicum zaburza funkcje psycho-ruchowe po podaniu pojedynczej dawki lub dawek wielokrotnych, ale powoduje minimalne zmiany hemodynamiczne.

Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na wzmacnianiu GABA-ergicznego neuroprzekazu w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin wzmacnia się powinowactwo receptora GABA do neuroprzekaznika poprzez pozytywną modulację allosteryczną, co powoduje nasilenie oddziaływania uwolnionego GABA na napływ jonów chlorkowych przez błonę postsynaptyczną.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym midazolam wchłania się szybko i całkowicie.

Ze względu na wyraźny efekt pierwszego przejścia całkowita dostępność biologiczna przyjętego doustnie leku wynosi 30-70%. W zakresie dawki doustnej 7,5-20 mg farmakokinetyka midazolamu ma charakter liniowy.

W przypadku dawki 15 mg w ciągu jednej godziny występuje maksymalne stężenie w osoczu i wynosi 70 do 120 ng/mL. Zażycie leku z pokarmem opóźnia wystąpienie maksymalnego stężenia w osoczu o około jedną godzinę, co wskazuje na zmniejszoną szybkość wchłaniania midazolamu. Okres połowicznego wchłaniania wynosi 5-20 minut.

Dystrybucja

Dystrybucja tkankowa midazolamu zachodzi bardzo szybko i w większości przypadków faza dystrybucji nie jest zbyt silnie wyrażona, bądź w znacznym stopniu dobiega końca w czasie 1-2 godzin od podania doustnego. Objętość dystrybucji, wyliczona w warunkach stanu stacjonarnego, wynosi 0,7 - 1,2 L/kg. Midazolam w 96-98% wiąże się z białkami osocza, w większości z albuminami. Midazolam w nieznacznym stopniu i powoli przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Stwierdzono, że u ludzi midazolam wolno przenika przez barierę łożyskową do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu znajdowano w mleku kobiecym. Midazolam nie jest substratem dla transporterów leków.

Metabolizm

Midazolam jest prawie całkowicie metabolizowany na drodze biotransformacji. Midazolam jest hydroksylowany przez izoenzymy CYP3A cytochromu P450. Obydwa izoenzymy CYP3A4 i CYP3A5 są czynnie zaangażowane w dwa główne szlaki wątrobowego, oksydacyjnego metabolizmu midazolamu. Metabolizm midazolamu po podaniu doustnym związany jest w porównywalnym stopniu z jelitowym CYP3A i wątrobowym CYP3A.

Dwoma głównymi metabolitami są: 1'-hydroksymidazolam (α -hydroksymidazolam) i 4-hydroksymidazolam. α -hydroksymidazolam jest głównym metabolitem, który można wykryć zarówno w osoczu jak i w moczu. α -hydroksymidazolam jest substancją farmakologicznie czynną i ma wyraźny udział (około 34%) w działaniu leku podanego doustnie.

Eliminacja

U zdrowych ochotników okres półtrwania wynosi od 1,5 do 2,5 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji α -hydroksymidazolu jest krótszy niż 1 godzina; dlatego po podaniu midazolu stężenie substancji macierzystej i głównego metabolitu zmniejszają się równolegle. Mniej niż 1% dawki leku wydalą się z moczem w postaci niezmienionej. 60-80% dawki leku jest wydalone z moczem w postaci α -hydroksymidazolu sprzężonego z kwasem glukuronowym. Midazolam zażywany raz na dobę, nie kumuluje się w organizmie. Wielokrotne podawanie leku nie pobudza aktywności enzymów metabolizujących lek.

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

U mężczyzn powyżej 60 lat okres półtrwania midazolu w fazie eliminacji był 2,5-krotnie dłuższy niż u młodszych. Całkowity klirens midazolu był istotnie obniżony u mężczyzn w podeszłym wieku, a biodostępność doustnie przyjmowanych tabletek była zwiększona. Różnic takich nie obserwowano jednak wśród kobiet.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Własności farmakokinetyczne midazolu były istotnie zmienione u osób z przewlekłą chorobą wątroby, włączając zaawansowaną marskość. W szczególności wydłużeniu ulegał okres półtrwania w fazie eliminacji oraz istotnie zwiększała się biodostępność leku przyjmowanego doustnie u pacjentów z marskością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Własności farmakokinetyczne niezwiązanego midazolu nie ulegają zmianie u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Farmakologicznie średnio aktywny metabolit midazolu – glukuronid α -hydroksymidazolu, który jest wydalany przez nerki, ulega akumulacji u chorych z ciężkimi zaburzeniami nerek. Na skutek akumulacji metabolitu może wystąpić przedłużona sedacja. Z tego powodu należy zachować ostrożność podając tabletki Dormicum i stopniowo, powoli zwiększać dawkę leku, do uzyskania pożądanego efektu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z nadwagą

U pacjentów z nadwagą zwiększa się objętość dystrybucji midazolu. Z tego powodu okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy u pacjentów otyłych niż u pacjentów bez otyłości (5,9 godziny vs 2,3 godziny). Biodostępność midazolu z tabletek Dormicum u pacjentów otyłych i pacjentów o prawidłowej masie ciała jest podobna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych dodatkowych przedklinicznych danych niż wymienione w pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego, które miałyby znaczenie dla lekarza.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: laktoza, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: hypromeloza, Eudragit E 30 D, polietylenoglikol 6000, polietylenoglikol 400, talk, tytanu dwutlenek (E 171), karboksymetyloceluloza sodowa, indygoкармина.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

100 szt. – 10 blistrów po 10 szt.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0943

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 kwietnia 1989.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2009.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO