

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dormicum 15 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadržava 15 mg midazolama u obliku midazolammaleata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna tableta sadržava 84,0 mg laktoze.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Ovalne, sivoplave tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom "15" na drugoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkoročno liječenje nesanice.

Benzodiazepini su indicirani samo u slučajevima kad su poremećaji teški, onesposobljavaju ili dovode pojedinca u stanje krajnje iscrpljenosti.

Sedacija u premedikaciji prije kirurških ili dijagnostičkih zahvata.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje mora trajati što je kraće moguće. Općenito, trajanje liječenja varira od nekoliko dana do najviše 2 tjedna. Postupak smanjivanja doze treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku. Liječenje Dormicum tabletama ne smije se naglo prekinuti (vidjeti odlomak 'Ovisnost' u dijelu 4.4.).

U nekim slučajevima možda će biti potrebno produljiti liječenje više od maksimalno dopuštenog; međutim, to se ne smije učiniti bez prethodne ponovne procjene bolesnikova stanja.

Standardna doza

Raspon doze: 7,5 – 15 mg.

Liječenje treba započeti najnižom preporučenom dozom. Maksimalna doza ne smije se prekoračiti zbog povećanog rizika nastanka nuspojava od strane središnjeg živčanog sustava (SŽS), koji mogu uključivati klinički značajnu respiratornu i kardiovaskularnu depresiju.

Premedikacija

U premedikaciji Dormicum tablete treba dati 30 – 60 minuta prije zahvata.

Primjena u posebnim populacijama

Stariji i/ili iscrpljeni bolesnici

Preporučena doza u starijih i/ili iscrpljenih bolesnika iznosi 7,5 mg.

U starijih bolesnika je sedacijski učinak midazolama izraženiji, pa je u njih i rizik od kardiorespiratorne depresije veći. Stoga Dormicum tablete u starijih bolesnika treba primjenjivati vrlo oprezno i po potrebi razmotriti primjenu niže doze.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije ne smiju se liječiti midazolamom (vidjeti dio 4.3.). Za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije treba razmotriti najnižu moguću dozu, koja ne smije premašiti 7,5 mg (vidjeti dio 5.2.).

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije primjenu midazolama može pratiti izraženija i produljena sedacija, koja može uključivati klinički značajnu respiratornu i kardiovaskularnu depresiju. Doza midazolama se stoga u toj populaciji bolesnika mora pažljivo odrediti i titrirati kako bi se postigao željeni učinak. Potrebno je razmotriti najnižu moguću dozu, koja ne smije premašiti 7,5 mg (vidjeti dio 5.2.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Zbog brzog nastupa djelovanja, Dormicum tablete treba uzimati neposredno prije odlaska na spavanje te ih progutati cijele s tekućinom. Dormicum tablete mogu se uzeti u bilo koje doba dana, uz uvjet da je bolesniku nakon toga osiguran neometan san u trajanju od najmanje 7 – 8 sati.

4.3. Kontraindikacije

Midazolam se ne smije primjenjivati u bolesnika s:

- poznatom preosjetljivošću na benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- teškom respiratornom insuficijencijom;
- teškim oštećenjem jetrene funkcije (benzodiazepini su kontraindicirani u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije jer mogu precipitirati hepatičku encefalopatiju);
- sindromom apneje u snu;
- miastenijom gravis;

Dormicum tablete ne smiju se davati djeci u dobi od 12 ili manje godina jer dostupne jačine tableta ne omogućuju odgovarajuće doziranje u toj populaciji bolesnika.

Dormicum tablete ne smiju se davati bolesnicima koji se istodobno liječe vrlo snažnim induktorima ili inhibitorima CYP3A (ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima proteaze HIV-a, uključujući inhibitore proteaze pojačane ritonavirovom) te inhibitorima proteaze HCV-a boceprevirom i telaprevirom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnicima se moraju pružiti informacije o sljedećim upozorenjima i mjerama opreza.

Tolerancija

Nakon ponovljene uporabe tijekom nekoliko tjedana može se donekle umanjiti hipnotički učinak benzodiazepina kratkog djelovanja.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja benzodiazepinskim hipnoticima mora biti što je moguće kraće (vidjeti dio 4.2.) i ne smije biti dulje od 2 tjedna. Postupak smanjivanja doze treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku. Razdoblje primjene lijeka ne smije se produljiti bez ponovne procjene bolesnikova stanja.

Povratna ('rebound') nesanica

Kod prekida terapije Dormicum tabletama može se ponovno pojaviti nesanica, koja može biti i teža nego prije početka liječenja ('povratna nesanica'). Povratna nesanica je prolazan sindrom, a može biti praćena drugim reakcijama kao što su promjene raspoloženja, anksioznost, smetnje spavanja i nemir. Rizik od 'rebound' fenomena veći je nakon naglog prekida liječenja. Stoga se preporučuje postupno smanjivanje doze.

Amnezija

Midazolam može izazvati anterogradnu amneziju, koja se pojavljuje najčešće unutar prvih nekoliko sati nakon primjene lijeka. Kako bi se smanjio rizik, bolesnik mora imati osiguran neprekinuti san u trajanju od 7 – 8 sati (vidjeti dio 4.8.).

Zaostali učinci

Nisu primijećeni zaostali učinci nakon peroralne primjene Dormicum tableta u standardnih bolesnika pri kliničkim promatranjima koja koriste osjetljive farmakološke metode kod primjene dnevnih doza do 15 mg i kad je bolesnicima osigurano najmanje 7 do 8 sati neometanog sna.

Psihijatrijske i 'paradokсне' reakcije

Poznato je da se pri primjeni midazolama javljaju paradokсне reakcije, poput nemira, agitacije, razdražljivosti, hiperaktivnosti, nerveze, agresivnosti, anksioznosti i, rjeđe, deluzije, ljutnje, noćnih mora, abnormalnih snova, halucinacija, psihoze, neprilagođenog ponašanja i drugih štetnih učinaka na ponašanje. Veća je vjerojatnost da se ovi učinci jave u starijih osoba.

Dođe li do takvih reakcija, primjenu lijeka treba prekinuti.

Posebne skupine bolesnika

U starijih i/ili iscrpljenih bolesnika te u bolesnika s respiratornim ili kardiovaskularnim oštećenjima preporučena doza iznosi 7,5 mg. Ti bolesnici znaju biti osjetljiviji na kliničke nuspojave midazolama kao što je kardiorespiratorna depresija. Stoga Dormicum tablete u tim populacijama bolesnika treba primjenjivati vrlo oprezno i po potrebi razmotriti primjenu niže doze (vidjeti dio 4.2.).

Za upute o doziranju u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega vidjeti dio 4.2.

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihoza. Benzodiazepini se ne smiju primjenjivati kao monoterapija u liječenju depresije ili anksioznosti povezane s depresijom, jer se u tih bolesnika mogu pojaviti samoubilačke sklonosti.

Istodobna primjena alkohola / depresora središnjeg živčanog sustava (SZS)

Istodobnu primjenu Dormicum tableta s alkoholom ili/i depresorima SZS-a potrebno je izbjegavati. Takva primjena može pojačati kliničke učinke lijeka, uključujući moguću tešku sedaciju koja može dovesti do kome ili smrti te klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (vidjeti dio 4.5.).

Rizik istodobne primjene opioida:

Istodobna primjena midazolama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Uslijed tih rizika istodobno propisivanje lijekova sa sedativnim učinkom, poput benzodiazepina ili

benzodiazepinima srodnih lijekova kao što je Dormicum, s opioidima treba rezervirati za bolesnike u kojih druge metode liječenja nisu moguće. Donese li se odluka o istodobnom propisivanju midazolama i opioida, potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu, a trajanje liječenja svesti na najkraće moguće (vidjeti i općenite preporuke za doziranje u dijelu 4.2.).

Bolesnike treba pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Stoga se snažno preporučuje upozoriti bolesnike i njihove negovatelje (ako je primjenjivo) na moguću pojavu tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Prethodna zlouporaba alkohola ili lijekova

Midazolam treba izbjegavati davati bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju epizode zlouporabe alkohola i/ili lijekova.

Istodobna primjena lijekova koji mijenjaju aktivnost izoenzima CYP3A

Farmakokinetika midazolama je promijenjena u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji inhibiraju ili induciraju CYP3A. Zbog toga klinički učinci i nuspojave mogu biti povećani odnosno smanjeni (vidjeti dio 4.5.).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovisnost

Primjena midazolama može dovesti do fizičke i psihološke ovisnosti. Rizik od razvoja ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja, a veći je i u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju epizode zlouporabe alkohola i/ili lijekova.

Ustezanje

Simptomi ustezanja mogu biti glavobolja, proljev, bol u mišićima, izrazita anksioznost, napetost, nemir, konfuzija i razdražljivost. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, te halucinacije ili konvulzije.

Budući da je rizik od fenomena ustezanja veći pri naglom prekidu liječenja, preporučuje se postupno smanjivati dozu (vidjeti dio 4.2.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Midazolam se metabolizira gotovo isključivo putem izoenzima 3A citokroma P450 (CYP3A4 i CYP3A5). Inhibitori i induktori CYP3A mogu povećati odnosno smanjiti koncentraciju midazolama u plazmi, a samim time i njegove farmakodinamičke učinke. Nijedan drugi mehanizam osim modulacije aktivnosti CYP3A nije potvrđen kao izvor klinički važnih farmakokinetičkih interakcija između midazolama i drugih lijekova. Koliko je poznato, midazolam ne mijenja farmakokinetiku drugih lijekova.

Kad se primjenjuje zajedno s inhibitorom CYP3A, klinički učinci peroralno primijenjenog midazolama mogu biti jači i dugotrajniji, pa može biti potrebna niža doza. Nasuprot tome, učinak midazolama može biti slabiji i trajati kraće kad se primjenjuje zajedno s induktorima CYP3A, pa može biti potrebna viša doza.

U slučaju indukcije CYP3A i ireverzibilne inhibicije (tzv. inhibicija na temelju mehanizma), učinak na farmakokinetiku midazolama može potrajati od nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon primjene

modulatora CYP3A. Primjeri ireverzibilnih inhibitora CYP3A uključuju antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin), antiretrovirusne lijekove (npr. inhibitore proteaze HIV-a, kao što su ritonavir [uključujući inhibitore proteaze pojačane ritonavrirom] i delavirdin), blokatore kalcijevih kanala (npr. verapamil, diltiazem), inhibitore tirozin kinaze (npr. imatinib, lapatinib, idelalizib) ili modulator estrogenskog receptora raloksifen.

Etinilestradiol u kombinaciji s norgestrelom ili gestodenom nije promijenio izloženost midazolamu u klinički značajnoj mjeri.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A

Klasifikacija inhibitora CYP3A

Inhibitori CYP3A mogu se klasificirati prema snazi njihova inhibicijskog učinka i prema važnosti kliničkih promjena pri istodobnoj primjeni s peroralnim midazolamom:

Vrlo snažni inhibitori: povećavaju površinu ispod krivulje (AUC) midazolama > 10 puta. U tu se kategoriju ubrajaju sljedeći lijekovi: ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze HIV-a, uključujući inhibitore proteaze pojačane ritonavrirom.

Kontraindicirana je kombinacija peroralno primijenjenog midazolama s vrlo snažnim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.3.)

Snažni inhibitori: povećavaju AUC midazolama od 5 do 10 puta. U tu se kategoriju ubrajaju sljedeći lijekovi: visoke doze klaritromicina, inhibitori tirozin kinaze (kao što je idelalizib) te inhibitori proteaze HCV-a boceprevir i telaprevir.

Kontraindicirana je istodobna primjena midazolama s boceprevirom i telaprevirom (vidjeti dio 4.3.)

Umjereni inhibitori: povećavaju AUC midazolama od 2 do 5 puta. U tu se kategoriju ubrajaju sljedeći lijekovi: flukonazol, klaritromicin, telitromicin, eritromicin, diltiazem, verapamil, nefazodon, antagonisti receptora NK1 (aprepitant, netupitant, kasopitant), tabimorelin i posakonazol.

Potrebno je pažljivo ocijeniti stanje bolesnika koji primaju midazolam zajedno sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A jer nuspojave midazolama mogu biti pojačane (vidjeti dio 4.4.).

Slabi inhibitori: povećavaju AUC midazolama od 1,25 do < 2 puta. U tu se kategoriju ubrajaju sljedeći lijekovi i biljni preparati: fentanil, roksitromicin, cimetidin, ranitidin, fluvoksamin, klorzoksazon, bikalutamid, propiverin, everolimus, ciklosporin, simeprevir, sok od grejpa, *Echinacea purpurea* i berberin, koji se nalazi i u kanadskoj žutici (*Hydrastis canadensis*).

Istodobna primjena midazolama sa slabim inhibitorima CYP3A obično ne mijenja značajno klinički učinak midazolama.

Lijekovi koji induciraju CYP3A

Bolesnicima koji primaju kombinaciju midazolama i induktora izoenzima CYP3A možda će biti potrebna veća doza midazolama, osobito ako se midazolam primjenjuje uz snažne induktore izoenzima CYP3A. Snažni induktori izoenzima CYP3A (smanjuju AUC za $\geq 80\%$) uključuju rifampicin, karbamazepin, fenitoin, enzalutamid i mitotan, koji ima dugotrajan inducirajući učinak na CYP3A4, dok umjereni induktori izoenzima CYP3A (smanjuju AUC za 50 – 80%) uključuju gospinu travu, a slabi induktori

(smanjuju AUC za 20 – 50%) efavirenz, klobazam, tikagrelor, vemurafenib, kvercetin (koji se nalazi u biljci *Ginkgo biloba*) i azijski ginseng.

Farmakodinamičke interakcije

Primjena midazolama s drugim sedativima / hipnoticima, uključujući alkohol, vjerojatno će dovesti do pojačanja sedacijskih / hipnotičkih učinaka. Primjeri uključuju opijate / opioide (kada se koriste kao analgetici, antitusici ili nadomjesna terapija), antipsihotike, druge benzodiazepine koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, barbiturate, propofol, ketamin, etomidat; sedacijske antidepresive, antihistaminike i antihipertenzive sa središnjim djelovanjem. Midazolam smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju inhalacijskih anestetika.

Pojačane nuspojave kao što su sedacija i kardiorespiratorna depresija također se mogu pojaviti kad se midazolam primjenjuje istodobno s bilo kojim depresorom sa središnjim djelovanjem, uključujući alkohol. Alkohol treba izbjegavati u bolesnika koji se liječe midazolamom (vidjeti dio 4.4.).

Opioidi:

Istodobna primjena lijekova sa sedativnim učinkom, kao što su benzodiazepini i njima srodni lijekovi, i opioida povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti uslijed aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene potrebno je ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Za upozorenja o ostalim depresorima SŽS-a, uključujući alkohol, vidjeti dio 4.9.

Lijekovi koji pojačavaju budnost / pamćenje, kao što je inhibitor acetilkolinesteraze fizostigmin, poništavaju hipnotičke učinke midazolama. Isto tako, 250 mg kofeina djelomično poništava sedacijski učinak midazolama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni midazolama u trudnica ograničeni.

Tijekom trudnoće treba izbjegavati benzodiazepine, osim u slučajevima kad nema druge, sigurnije terapije.

Podaci ukazuju na povećan rizik od prirođenih malformacija povezanih s primjenom benzodiazepina, uključujući midazolam, tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Ako je lijek propisan ženi reproduktivne dobi, treba je upozoriti da se obrati svom liječniku ukoliko sumnja da je trudna ili želi zatrudnjeti.

Prijavljeno je da primjena midazolama u posljednjem tromjesečju trudnoće ili velikih doza tijekom poroda može izazvati nepravilnu srčanu frekvenciju ploda, hipotoniju, slabije sisanje i hipotermiju te umjerenu respiratornu depresiju u novorođenčeta.

Osim toga, djeca majki koje su tijekom kasne trudnoće stalno uzimale benzodiazepine mogu razviti fizičku ovisnost i imati određen rizik od pojave simptoma ustezanja u poslijeporođajnom razdoblju.

Dojenje

Budući da midazolam prelazi u majčino mlijeko, ne smije se primjenjivati u dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sedacija, amnezija, smanjena koncentracija i oslabljena mišićna funkcija štetno utječu na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Prije uzimanja midazolama bolesnika treba upozoriti da ne smije upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok spomenuti učinci posve ne nestanu. Odluku o tome kada bolesnik može nastaviti s tim aktivnostima treba donijeti liječnik.

Ako je san bio prekratak ili je bolesnik konzumirao alkohol, povećana je mogućnost smanjene pozornosti (vidjeti dio 4.5.).

4.8. Nuspojave

U sljedećoj tablici popisane su nuspojave prijavljene pri peroralnoj primjeni midazolama (učestalost nepoznata).

Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
nepoznata učestalost	preosjetljivost, angioedem
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	stanje konfuzije***, dezorijentiranost***, emocionalni poremećaji i poremećaji raspoloženja*** promjene libida depresija (primjena benzodiazepina može otkriti podležeću depresiju) paradokсне reakcije*: nemir, agitacija, hiperaktivnost, nervoza, anksioznost, razdražljivost, agresivnost, ljutnja, noćne more, abnormalni snovi, halucinacije, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje fizička ovisnost o lijeku, sindrom ustezanja zlouporaba
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
nepoznata učestalost	omamljenost tijekom dana***, glavobolja***, omaglica***, smanjena pozornost***, ataksija*** postoperacijska sedacija (kada se lijek koristi u premedikaciji) anterogradna amnezija**

<i>Poremećaji oka</i>	
nepoznata učestalost	diplopija***
<i>Srčani poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	zatajenje srca , uključujući srčani zastoj, Kounisov sindrom***
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
nepoznata učestalost	mišićna slabost****
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	
nepoznata učestalost	respiratorna depresija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
nepoznata učestalost	smetnje u probavnom sustavu
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
nepoznata učestalost	kožne reakcije
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
nepoznata učestalost	umor****
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
nepoznata učestalost	padovi, frakture*****

* Poznato je da se pojavljuju takve paradokсне reakcije. U tom slučaju treba prekinuti primjenu lijeka. Te će se nuspojave vjerojatnije pojaviti u osoba starije životne dobi (vidjeti dio 4.4.).

** Anterogradna amnezija može se javiti kod primjene terapijskih doza , a rizik se povećava uz više doze. Amnezija može biti povezana s neprilagođenim ponašanjem (vidjeti dio 4.4.).

*** Osobito nakon parenteralne primjene

**** Ti se događaji uglavnom pojavljuju na početku liječenja i obično nestaju nakon ponovljene primjene.

***** Rizik od padova i fraktura kostiju povećan je u bolesnika koji istodobno uzimaju sedative (uključujući alkoholna pića) te u starijih bolesnika.

Ovisnost

Primjena midazolama (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti. Nagli prekid terapije može izazvati simptome ustezanja ili 'rebound' fenomene, kao što su povratna nesanica, promjene raspoloženja, anksioznost, smetnje spavanja i nemir (vidjeti dio 4.4.). Može doći do psihološke ovisnosti o lijeku. Prijavljena je i zlouporaba u osoba koje zlorabe više vrsta lijekova.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Benzodiazepini često uzrokuju omamljenost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje midazolamom rijetko je opasno po život u slučaju kad je to jedini uzeti lijek, ali može dovesti do arefleksije, apneje, hipotonije, hipotenzije i kardiorespiratorne depresije i, u rijetkim slučajevima, do kome. Koma, ako se pojavi, obično traje nekoliko sati, ali može biti produljena i ciklička, posebno u starijih bolesnika. Respiratorno-depresivni učinci benzodiazepina ozbiljniji su u bolesnika s bolešću dišnog sustava.

Benzodiazepini pojačavaju učinke ostalih depresora SŽS-a, uključujući alkohol.

Liječenje

Potrebno je pratiti bolesnikove vitalne znakove i primijeniti suportivne mjere u skladu s kliničkim stanjem bolesnika. U nekim slučajevima stanje bolesnika može zahtijevati simptomatsko liječenje zbog učinaka na srce i dišni ili središnji živčani sustav.

Ako je lijek primijenjen peroralno, daljnju apsorpciju treba spriječiti odgovarajućom metodom, na primjer primjenom aktivnog ugljena u roku od 1 do 2 sata. Neophodno je zaštititi dišne puteve prilikom primjene aktivnog ugljena u omamljenih bolesnika. U slučaju miješane ingestije može se razmotriti ispiranje želuca, ali se ono ne treba provoditi kao rutinska mjera.

Ako se radi o teškoj depresiji SŽS-a, treba razmotriti primjenu flumazenila, antagonista benzodiazepina. Flumazenil se smije primjenjivati samo u strogo kontroliranim uvjetima. Ima kratak poluvijek eliminacije (približno jedan sat), pa bolesnike kod kojih je primijenjen treba pratiti i nakon prestanka njegovog učinka. Flumazenil treba primjenjivati s velikim oprezom u prisutnosti lijekova koji snižavaju prag za napadaje (na primjer triciklički antidepressivi). Za više informacija o pravilnoj uporabi flumazenila vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, derivati benzodiazepina; ATK oznaka: N05CD08.

Mehanizam djelovanja

Midazolam posjeduje hipnotički i sedativni učinak kojeg karakterizira brz nastup i kratko trajanje. Također iskazuje anksiolitički, antikonvulzivni i mišićno-relaksirajući učinak. Midazolam negativno utječe na psihomotoričku funkciju nakon jedne i/ili više doza, ali izaziva minimalne hemodinamičke promjene.

Učinci benzodiazepina na središnji živčani sustav posredovani su pojačanjem neuroprijenosa putem gama-aminomaslačne kiseline (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) na inhibicijskim sinapsama. U prisutnosti benzodiazepina, afinitet GABA receptora za neuroprijenosnik pojačan je pozitivnom alosteričkom modulacijom rezultirajući povećanim djelovanjem otpuštenog neuroprijenosnika GABA na postsinaptički transmembranski protok kloridnih iona.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Midazolam se nakon peroralne primjene apsorbira brzo i potpuno.

Zbog snažnog učinka prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog midazolama iznosi 30 – 70%. Midazolam pokazuje linearnu farmakokinetiku nakon primjene peroralnih doza od 7,5-20 mg.

Nakon jedne doze Dormicum tablete od 15 mg, maksimalne koncentracije u plazmi od 70 – 120 ng/ml postižu se unutar jednog sata. Hrana produljuje vrijeme do postizanja vršne koncentracije midazolama u plazmi za približno jedan sat, što upućuje na smanjenu brzinu apsorpcije midazolama. Poluvrijeme apsorpcije iznosi 5 – 20 minuta.

Distribucija

Raspodjela midazolama po tkivima vrlo je brza i u većini slučajeva faza raspodjele nije primjetna ili je uglavnom završena unutar 1 – 2 sata nakon peroralne primjene. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,7 – 1,2 l/kg. 96 – 98% midazolama vezuje se za proteine u plazmi. Najveća frakcija midazolama u plazmi vezana je za albumin. Prolaz midazolama u cerebrospinalnu tekućinu je malen i neznakačan. U ljudi, midazolam prolazi kroz posteljičnu barijeru i ulazi u fetalnu cirkulaciju. Male količine midazolama pronađene su u majčinu mlijeku. Midazolam nije supstrat prijenosnika lijekova.

Biotransformacija

Midazolam se gotovo u potpunosti eliminira biotransformacijom. Midazolam se hidroksilira s pomoću citokroma P450 izoenzima CYP3A. Oba izoenzima, CYP3A4 i CYP3A5, aktivno sudjeluju u dvama glavnim putovima oksidativnog metabolizma midazolama u jetri. Metabolizam midazolama nakon peroralne primjene u usporedivoj se mjeri oslanja na CYP3A u crijevima i CYP3A u jetri.

Postoje dva glavna oksidirana metabolita – 1'-hidroksimidazolam (naziva se i α -hidroksimidazolam) i 4-hidroksimidazolam. Glavni metabolit u mokraći i plazmi je 1' –hidroksimidazolam. Koncentracije 1'-hidroksimidazolama u plazmi mogu doseći 30 – 50% koncentracije ishodišnog spoja. 1'-hidroksimidazolam je farmakološki aktivan i značajno (oko 34%) doprinosi učinku peroralno primijenjenog midazolama.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije midazolama u mladih zdravih ispitanika kreće se u rasponu od 1,5 do 2,5 sati. Poluvrijeme eliminacije 1'-hidroksimidazolama kraće je od 1 sata stoga se nakon primjene midazolama koncentracije ishodišnog spoja i glavnog metabolita smanjuju paralelno. Manje od 1% doze izlučuje se mokraćom u neizmijenjenom obliku. 60 – 80% doze se glukuronidira i izlučuje mokraćom u obliku konjugata 1'-hidroksimidazolama. Ako se primjenjuje jednom dnevno, midazolam se ne akumulira. Ponovljena primjena midazolama ne inducira enzime koji metaboliziraju lijekove.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

U muških ispitanika starijih od 60 godina poluvrijeme eliminacije midazolama bilo je značajno produljeno za faktor od 2,5 u odnosu na mlađe muškarce. Ukupni klirens midazolama bio je značajno smanjen u starijih muškaraca, dok je bioraspoloživost nakon peroralne primjene tablete bila značajno povećana. No, u starijih ispitanica nisu primijećene nikakve značajne razlike u odnosu na mlađe ispitanice.

Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetika midazolama bila je značajno izmijenjena u bolesnika s kroničnom bolešću jetre, uključujući uznapredovalu cirozu jetre. Konkretno, zbog smanjenog jetrenog klirensa poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno, a apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog midazolama značajno povećana u bolesnika s cirozom u odnosu na kontrolne skupine.

Oštećenje bubrežne funkcije

Farmakokinetika nevezanog midazolama nije izmijenjena u bolesnika s kroničnim teškim oštećenjem bubrežne funkcije. No, farmakološki blago aktivan glavni metabolit midazolama, glukuronid 1'-hidroksimidazolam, koji se izlučuje putem bubrega, akumulira se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ta akumulacija izaziva produljenu sedaciju. Stoga peroralni midazolam treba pažljivo primjenjivati i titrirati tako da se postigne željeni učinak (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava.

Pretili bolesnici

U pretilih je bolesnika volumen raspodjele midazolama povećan. Zbog toga je srednja vrijednost poluvremena eliminacije midazolama veća u pretilih bolesnika nego u bolesnika koji nisu pretili (5,9 naspram 2,3 sata nakon primjene kroz usta, odnosno 8,4 naspram 2,7 sati nakon intravenske primjene). Bioraspoloživost nakon peroralne primjene tablete midazolama u pretilih bolesnika nije se razlikovala od one u bolesnika koji nisu pretili.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih podataka o nekliničkim ispitivanjima koji već nisu uključeni u ostale dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza, bezvodna
celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob
magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza
poliakrilat 30 postotna raspršina
makrogol 6000
makrogol 400
talk
titanijev dioksid (E171)
karmelozanatrij
indigotin (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC//Al blister
10 filmom obloženih tableta (1 blister s 10 tableta).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-891560860

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. kolovoza 2023.