

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dormicum 7,5 mg

Dormicum 15 mg

Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dormicum 7,5 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje midazolami maleas 10,2 mg, což odpovídá midazolamum 7,5 mg.

Dormicum 15 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje midazolami maleas 20,4 mg, což odpovídá midazolamum 15 mg.

Pomocné látky: laktosa aj.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku:

Dormicum 7,5 mg: bílé až téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety, na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně vyražen nápis „ROCHE 7.5“.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

Dormicum 15 mg: šedomodré oválné bikonvexní potahované tablety, na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně vyražen nápis „ROCHE 15“.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba nespavosti.

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

Sedace při premedikaci před chirurgickými nebo diagnostickými výkony.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen pro dospělé k perorálnímu podání.

Standardní dávkování

Jednorázová dávka u dospělých je 7,5 - 15,0 mg.

Léčba by měla být zahájena nejnižší doporučenou dávkou. Maximální dávka 15 mg by neměla být překračována, protože vzrůstá riziko nežádoucích účinků na CNS. Při premedikaci by mělo být 30 - 60 minut před výkonem podáno 7,5 - 15 mg přípravku Dormicum, pokud není dána přednost parenterálnímu podání.

Přípravek by měl být užíván pouze v případě, že je následně pacientovi zaručeno alespoň 7 - 8 hodin nerušeného spánku. Vzhledem k rychlému nástupu účinku, by měly být tablety přípravku Dormicum požitý těsně před ulehnutím, polknuty celé nebo půlené s trochou tekutiny.

Délka léčby

Léčba by měla trvat co nejkratší dobu. Její délka obecně kolísá mezi několika dny po maximum dvou týdnů. Proces vysazování by měl být individuálně uzpůsoben. Léčba by neměla být náhle přerušena. (viz bod 4.4. Abúzus a Závislost)

V jistých případech může být nezbytné prodloužení maximální doby léčby; pokud je tomu tak, nemělo by se k němu přistupovat bez opětovného přehodnocení pacientova stavu

Zvláštní pokyny k dávkování

Starší a oslabení pacienti

U starších a oslabených nemocných je doporučená dávka 7,5 mg. V případě potřeby je třeba uvažovat o nižší dávce. Starší pacienti vykazují větší sedativní efekt, tudíž se u nich může objevit vyšší riziko respirační a kardiovaskulární deprese.

Pacienti se sníženou funkcí jater

U pacientů se sníženou funkcí jater a u pacientů s mírnou poruchou spánku je doporučená dávka 7,5 mg. V případě potřeby je třeba uvažovat o nižší dávce. (viz také oddíly 4.4. a 4.5.)

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

U pacientů se závažným poškozením renálních funkcí se může objevit nahromadění hlavního metabolitu midazolamu, 1'-hydroxymidazolam glucuronidu, a vyústit ve významnější a prolongovanou sedaci, jež může zahrnovat i klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární depresi. Dormicum má být tudíž používáno u těchto pacientů s opatrností. Doporučená dávka je 7,5 mg. V případě potřeby je třeba uvažovat o nižší dávce.

Podávání přípravku Dormicum u dětí je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

- Závažná respirační insuficience
- Závažná jaterní insuficience
- Syndrom spánkové apnoe
- Děti
- Známá přecitlivělost k benzodiazepinům nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku
- Myasthenia gravis
- Současná léčba velmi silnými inhibitory cytochromu P450 3A, jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně preparátů proteázových inhibitorů potencionovaných ritonavirem (viz také bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti by měli být informováni o následujících varováních a opatřeních.

Délka léčby

Léčba by měla trvat co nejkratší dobu (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). Neměla by překročit dva týdny. Proces vysazování by měl být individuálně uzpůsoben. K prodloužení maximální doby léčby by se nemělo přistupovat bez znovuzhodnocení situace.

Tolerance

Při opakovaném užití krátkodobě působících benzodiazepinů se během několika týdnů může vyvinout jistý pokles jejich hypnotického účinku.

Rebound fenomén nespavosti

Při vysazení léčby se může opět vyskytnout nespavost, někdy i těžší než před začátkem léčby (tzv. rebound fenomén nespavosti). Tento přechodný fenomén může být doprovázen dalšími reakcemi, mezi které patří změny nálady, úzkost a neklid.

Protože riziko abstinčních příznaků/rebound fenoménu je větší po náhlém přerušení léčby, je doporučeno postupné snižování dávky. (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4. Léková závislost a abúzus)

Amnézie

Benzodiazepiny mohou vyvolat anterográdní amnézii, která se nejčastěji objevuje v prvních hodinách po užití léku. Aby se snížilo riziko pro pacienta, je třeba zajistit, aby mohl mít 7 - 8 hodinový nepřerušovaný spánek. (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky)

Léková závislost a abúzus

Závislost

Užívání benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti. Riziko závislosti vzrůstá s dávkou a trváním léčby. Riziko závislosti je větší u pacientů, kteří mají v anamnéze zneužívání alkoholu nebo drog.

Dormicum by nemělo být podáváno pacientům s anamnézou abúzu alkoholu nebo léků.

Abstinční příznaky

Abstinčními příznaky jsou například bolesti hlavy, bolesti svalů, extrémní úzkost, tenze, neklid, zmatenost a podrážděnost.

V závažných případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperacusis, snížená citlivost a chvění končetin, přecitlivělost na světlo, zvuk a tělesný kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty. Protože riziko vzniku abstinčních příznaků nebo rebound fenoménu nespavosti je vyšší po náhlém přerušení léčby, je doporučeno snižovat dávky postupně. (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání)

Konkomitantní užití s alkoholem/ látkami tlumícími CNS

Je třeba se vyhnout současnému užívání přípravku Dormicum a alkoholu a/nebo látek tlumících CNS. Tato kombinace může zvýšit účinnost léčby včetně těžké sedace, klinicky významné respirační a/nebo kardiovaskulární deprese. (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)

Zbytkové účinky

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

Psychiatrické a paradoxní reakce

Je známo, že při podávání benzodiazepinů se mohou vyskytnout následující reakce: neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, záchvaty zuřivosti, noční můry, halucinace, psychózy a nepřiměřené chování. Pokud se tyto reakce vyskytnou, mělo by být podávání léku přerušeno. Jejich výskyt je pravděpodobnější u starších pacientů.

Pro primární léčbu psychotických poruch se benzodiazepiny nedoporučují. Benzodiazepiny by se neměly samostatně použít k léčení deprese nebo úzkosti spojené s depresí (u takových nemocných mohou přivodit suicidium).

Zvláštní skupiny pacientů

U starších a/nebo oslabených pacientů, stejně jako u pacientů s respiračním či kardiovaskulárním postižením, je doporučená dávka 7,5mg. Tito pacienti mohou být citlivější k vedlejším účinkům midazolamu jako např. kardiorepirační deprese. U těchto pacientů by tedy mělo být Dormicum užíváno velmi opatrně a je-li třeba, ve snížené dávce (viz bod 4.2. Dávkování a způsob podání).

Benzodiazepiny jsou kontraindikovány u pacientů se závažnou jaterní nedostatečností, protože mohou přivodit encefalopatii. Další pokyny k dávkování u pacientů s jaterním či renálním poškozením jsou popsány v kapitole 4.2. Dávkování a způsob podání.

Současné podávání léků ovlivňujících aktivitu CYP3A4:

U pacientů užívajících přípravky indukující nebo inhibující CYP3A je změněna farmakokinetika midazolamu. V této souvislosti se může snižovat účinnost nebo se mohou zvětšovat vedlejší účinky. (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)

Intolerance laktózy:

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými vrozenými problémy s intolerancí galaktózy, deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

U citlivých jedinců se mohou objevit reakce z přecitlivělosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce (viz bod 4.3 Kontraindikace a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Midazolam je metabolizován prostřednictvím CYP3A.

Inhibitory a induktory CYP3A4 mají potenciál zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci a následně i účinky midazolamu, tudíž je zapotřebí příslušně upravit potřebnou dávku.

Farmakokinetické interakce s inhibitory nebo induktory CYP3A se více projevují při perorálním než při intravenózním užití midazolamu, protože CYP3A se vyskytuje také v horním gastrointestinálním traktu. Proto je při perorální cestě podání ovlivněna jak systémová clearance, tak biologická dostupnost, zatímco při parenterální cestě podání je efektivní pouze změna systémové clearance.

Současně podávaný inhibitor CYP3A může efekt perorálního midazolamu posílit a/nebo prodloužit jeho trvání, a může být tedy třeba podávat nižší dávky. Naopak současně podávaný induktor CYP3A může snížit a/nebo zkrátit účinek midazolamu, a může být tedy třeba podávat vyšší dávky.

V případě CYP3A indukce a ireverzibilní inhibice může vliv na farmakokinetiku midazolamu přetrvávat několik dní až týdnů po podání CYP3A modulátoru. Například: klaritromycin, erytromycin, inhibitory HIV protézy, verapamil, diltiazem.

Není známo, že by midazolam ovlivňoval farmakokinetiku jiných látek.

Během současného podávání midazolamu a kombinace ethinylestradiol/norgestrel užívané jako perorální antikoncepce není účinek midazolamu signifikantně změněn.

Klasifikace CYP3A inhibitorů

CYP3A inhibitory lze klasifikovat podle síly inhibičního efektu a podle důležitosti klinických změn po současném podání s perorálním midazolamem následovně:

- **Velmi silné inhibitory:** míra absorpce (AUC) midazolamu zvýšená více než 10-krát a maximální koncentrace (C_{max}) zvýšená více než 3-krát. Do této kategorie patří: ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně inhibitorů proteázy potencionovaných ritonavirem.

Kombinace perorálního midazolamu a velmi silných inhibitorů CYP3A je kontraindikována (viz bod 4.3 Kontraindikace).

- **Silné inhibitory** (míra absorpce (AUC) midazolamu zvýšená 5-10 krát a maximální koncentrace (C_{max}) zvýšená více než 3 krát) a mírné inhibitory (AUC midazolamu zvýšená 2-5 krát a C_{max} zvýšená 2-3 krát). Do této kategorie patří: flukonazol, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, diltiazem, verapamil, nefazodon, aprepitant, tabimorelin.

Kombinace midazolamu se středně silnými a mírnými inhibitory CYP3A vyžaduje pečlivé vyhodnocení stavu pacienta a jeho možného vlivu na citlivost pacienta k vedlejším účinkům midazolamu. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití) Pokud je použití přípravku nezbytné, je třeba užít nižšího dávkování.

- **Slabé inhibitory:** míra absorpce (AUC) midazolamu zvýšená 1,25-2 krát nebo maximální koncentrace (C_{max}) zvýšená 1,25-2 krát. Do této kategorie patří: posaconazol, roxitromycin, cimetidin, ranitidin, fluvoxamin, bicalutamid, propiverin, grapefruitová šťáva, třepatka nachová (echinacea), vodilka (goldenseal).

Kombinace midazolamu s lehkými inhibitory CYP3A obvykle nevede k významným změnám klinického efektu midazolamu.

Léky indukující CYP3A

Pacienti kteří užívají kombinaci midazolamu a CYP3A induktoru mohou vyžadovat vyšší jednotlivé dávky midazolamu, pokud se jedná o silné induktory, z nichž mezi známé patří rifampicin, karbamazepin a fenytoin. Mezi mírné induktory pak patří efavirenz a třezalka tečkovaná.

Farmakodynamické interakce

Současné podání midazolamu s jinými sedativně nebo hypnoticky působícími látkami pravděpodobně vede ke zvýšení sedativního nebo hypnotického účinku. Mezi takové látky patří alkohol, opiáty nebo opioidy (obvykle užívané jako analgetika, antitusika nebo substituční léky), 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.

Narkotická analgetika mohou vést k vystupňování euforie vedoucí k zesílení psychické závislosti.

Zvýšení nežádoucích účinků jako sedace a kardio-respirační deprese může nastat při podání midazolamu s jakýmkoli centrálně působícími tlumícími látkami včetně alkoholu. Je třeba se vyvarovat takového kombinovaného působení. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Další varování před látkami tlumícími centrální nervový systém, včetně alkoholu jsou uvedena v bodu 4.9 Předávkování.

Léky zvyšující bdělost nebo paměť jako např. inhibitory acetylcholinesterázy (fyzostigmin) potlačily hypnotický účinek midazolamu. Podobně 250mg kofeinu částečně potlačilo sedativní účinek midazolamu.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Ke zhodnocení bezpečnosti midazolamu v těhotenství nejsou k dispozici dostatečná data. Midazolam může být v těhotenství podáván pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější metoda. Pacientky ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti porady s lékařem o vhodném způsobu vysazení léčby v případě suspektního nebo plánovaného těhotenství.

Při podávání midazolamu v posledním trimestru těhotenství nebo ve vysokých dávkách během porodu byly pozorovány nepravidelnosti srdeční akce plodu, hypotonie, porucha sacího reflexu, hypotermie a mírný respirační útlum novorozence. Navíc u dětí narozených matkám, které chronicky užívaly benzodiazepiny v posledním období těhotenství, se může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období u nich existuje riziko rozvoje abstinenčních příznaků.

Laktace

Protože bylo zjištěno, že benzodiazepiny přestupují do mateřského mléka, midazolam by neměl být podáván kojícím matkám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit motorová vozidla a ovládat stroje může být nežádoucím způsobem ovlivněna sedací, amnézií, zhoršenou koncentrací a zhoršenými svalovými funkcemi. Při nedostatečné délce spánku je možnost porušené bdělosti ještě zvýšena. (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)

4.8 Nežádoucí účinky

Poruchy imunitního systému:

U citlivých jedinců se může objevit hypersenzitivní reakce.

Psychiatrické poruchy:

Zmatenost, emoční porucha. Tyto příznaky se objevují většinou na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

Poruchy libida byly pozorovány příležitostně.

Deprese: Během užívání benzodiazepinů se může demaskovat preexistující deprese.

Paradoxní reakce jako např. neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, záchvaty zuřivosti, noční můry, halucinace, psychózy, nepřiměřené chování a jiné poruchy chování jsou stavy vznikající v souvislosti s užíváním benzodiazepinů nebo benzodiazepin-like látek. Při podezření na takový případ by užívání léku mělo být přerušeno. Výskyt těchto stavů je pravděpodobnější u starších pacientů.

Závislost: Užívání přípravku Dormicum - i v terapeutických dávkách - může vést k rozvoji fyzické závislosti. Vysazení léčby může vést k abstinenčním příznakům nebo k rebound fenoménu včetně nespavosti, změny nálady, úzkost a neklid. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití) Může se objevit i psychická závislost. Zneužívání bylo zaznamenáno u jedinců zneužívajících více léků.

Poruchy nervového systému:

Ospalost přes den, bolesti hlavy, závrať, snížení bdělosti, ataxie. Tyto příznaky vznikají převážně na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání. Je-li přípravek užit jako premedikace, může přispět k pooperační sedaci. Anterográdní amnézie může vzniknout v terapeutických dávkách, riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Amnestický efekt může být spojen s neadekvátním chováním. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Poruchy oka:

Diplopie-tento příznak vzniká převážně na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

Gastrointestinální poruchy:

Podráždění trávicího ústrojí byly pozorovány příležitostně.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Kožní reakce byly pozorovány příležitostně.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Svalová slabost - tento příznak vzniká převážně na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Únava - tento příznak vzniká převážně na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

Poranění, otravy a procedurální komplikace:

U starších uživatelů benzodiazepinů bylo pozorováno vyšší riziko pádů a fraktur.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Byl pozorován respirační útlum.

Srdeční poruchy:

Bylo pozorováno srdeční selhání včetně srdeční zástavy.

4.9 Předávkování

Příznaky

Benzodiazepiny obvykle způsobí ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Je-li podán přípravek Dormicum v monoterapii, ohrožuje předávkování život jen zřídka, ale může vést k areflexii, apnoe, hypotonii, hypotenzi, kardiopulmonálnímu útlumu a zřídka ke komatu. Pokud se vyskytne koma, obvykle trvá několik hodin, ale zvláště u starších pacientů může být

protrahované nebo cyklické. Respirační útlum způsobený benzodiazepiny je závažnější u pacientů s chorobami dýchacích cest.

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

Léčba

Monitorace vitálních funkcí a zahájení podpůrných opatření dle klinického stavu. Ve specifických případech může stav pacienta vyžadovat symptomatickou léčbu kardiopulmonálního útlumu nebo útlumu centrálního nervového systému.

Při orálním užití zamezení další absorpce vhodnou metodou 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 standardní opatření.

V případě těžkého útlumu CNS lze zvážit aplikaci flumazenilu (Anexate), antagonistu benzodiazepinů. Podán by měl být pouze v podmínkách intenzivní monitorace. Protože má krátký poločas (cca 1 hodina), bude třeba po odeznění účinku pacienta monitorovat. S extrémní opatrností by měl být flumazenil podáván v přítomnosti léků snižujících záchvatový práh. (např. bicyklická antidepresiva) Pro další informace o správném užití viz preskripční informace flumazenilu (Anexate).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika a sedativa, benzodiazepinové deriváty

ATC kód N05CD08

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Dormicum je spánek navozující prostředek charakterizovaný rychlým nástupem a krátkým trváním účinku. Také má anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Dormicum je účinná látka midazolam rychle a úplně absorbována. Vzhledem k výraznému metabolismu ve střevní sliznici a efektu prvního průchodu játry (first pass effect) je biologická dostupnost při perorálním podání přibližně 30-50 %. Při dávce 15 mg je maximální plazmatické koncentrace (C_{max} 70 - 120 ng/ml) dosaženo za 0,5 - 1,5 hod. po podání. Absorpční poločas je 5-20 minut.

Distribuce

Plazmatická koncentrace klesá ve dvou fázích s poločasy 0,3 - 0,5 hodiny (distribuční fáze) a 1,5 - 3,5 hodiny (eliminační fáze). 96 - 98% midazolamu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem kolísá mezi 0,7 - 1,2 l/kg.

U zvířat a lidí bylo prokázáno, že midazolam prostupuje placentou do fetálního oběhu. Midazolam je rovněž vylučován v malém množství do mateřského mléka.

Metabolismus

Midazolam je rychle a úplně metabolizován. Při perorálním podání je výrazné množství účinné látky metabolizováno již ve střevní sliznici a při svém prvním průchodu játry. Méně

než 1% dávky je vyloučeno močí v nezměněné formě. Midazolam je hydroxylován izoenzymy cytochromu P450, CYP3A. Oba izoenzymy, CYP3A4 a CYP3A5 se aktivně podílejí na oxidativním metabolismu midazolamu v játrech. 1'-hydroxymidazolam (α -hydroxymidazolam) a 4-hydroxymidazolam jsou dva hlavní oxidované metabolity. 1'-hydroxymidazolam je hlavní plasmatický a močový metabolit, jehož eliminační poločas je kratší než eliminační poločas původní substance. 60 – 80% dávky je glukuronidováno a vyloučeno močí ve formě konjugátu 1'-hydroxymidazolamu. Plasmatická koncentrace 1'-hydroxymidazolamu může dosáhnout 30-50% původní sloučeniny. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky účinný a signifikantně se podílí (okolo 34%) na účinku midazolamu.

Ani při delším podávání jednou denně nebo na noc nedochází ke kumulaci účinné látky. Farmakokinetický profil a metabolismus zůstává konstantní.

Eliminace

Výsledné metabolity podléhají rychlé konjugaci s kyselinou glukuronovou a jako glukuronidy jsou vylučovány ledvinami. U zdravých dobrovolníků se eliminační poločas midazolamu pohybuje v rozmezí 1,5 – 2,5 hodin. Pokud je Midazolam podáván 1krát denně, neakumuluje v organismu. Opakované podávání midazolamu neindukuje lék metabolizující enzymy.

Eliminační poločas 1'-hydroxymidazolam je kratší než 1 hodina.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

Kompenzované jaterní onemocnění a pokročilý věk mají na farmakokinetiku perorálně podaného midazolamu jen malý nebo žádný vliv.

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 subjektů signifikantně redukována a biologická dostupnost perorálních tablet byla signifikantně zvýšená. Nicméně u starších žen nebyly v porovnání s ženami mladšími pozorovány žádné signifikantní rozdíly.

Pacienti s jaterním poškozením

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

Pacienti s renálním poškozením

Farmakokinetika midazolamu není u pacientů s chronickým renálním selháním změněna. Nicméně hlavní metabolit midazolamu 1'-hydroxymidazolam glucuronide, který je vylučován ledvinami, u pacientů se závažným chronickým renálním selháním akumuluje. Toto hromadění vede k prodloužené sedaci. Perorálně podávaný midazolam by měl být proto u pacientů s onemocněním ledvin podáván s opatrností.

Obézní pacienti

U obézních pacientů je zvýšen distribuční objem midazolamu. Následkem toho je průměrný eliminační poločas midazolamu u obézních pacientů prodloužen. (5,9 hodin proti 2,3 hodinám u neobézních pacientů). Perorální biologická dostupnost midazolamových tablet se u obézních pacientů nelišila od neobézních.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Karcinogenita

Maleát midazolamu byl dva roky podáván v potravě myším a krysám v dávkách 1,9 a 80 mg/kg/den. U myších samic ve skupině s nejvyšší dávkou bylo výrazné zvýšení incidence jaterních tumorů. U myších samců ve skupině s nejvyšší dávkou bylo malé, ale statisticky významné zvýšení incidence benigních tumorů thyreoidálních folikulárních buněk. Dávkování 9 mg/kg/den maleátu midazolamu (25násobek dávky 0,35 mg/kg u člověka) incidenci tumorů nezvyšovalo. Patogeneze indukce těchto tumorů není úplně známa. Předpokládá se ale, že je to díky indukčním účinkům léku na enzymy. Tyto tumory se vyskytly po chronickém podávání, zatímco u člověka se běžně podává jedna nebo několik dávek.

Mutagenita

Midazolam nevykazoval mutagenní aktivitu u Salmonelly typhimurium (5 bakteriálních kmenů), u plicních buněk čínskému křečka (V 79), lidských lymfocytů a v mikronukleárním testu u myši.

Poruchy plodnosti

Reprodukční studie na krysích samcích a samicích neprokázaly při dávkách odpovídajících až desetinásobku i.v. dávky 0,35 mg/kg u člověka žádné poruchy plodnosti.

Teratogenní účinky

Segment II teratologické studie prováděné s maleátem midazolamu injikovaným králíkům a krysám v dávce pěti- a desetinásobku dávky 0,35 mg/kg u člověka teratogenitu neprokázaly.

Neteratogenní účinky

Studie na krysách neprokázaly v průběhu gestace a laktace žádné nežádoucí účinky na reprodukční parametry. Testované dávky byly přibližně desetkrát větší než dávka 0,35 mg/kg u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dormicum 7,5 mg:

jádro tablety - laktosa, mikrokrystalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát.

potahová vrstva - hypromelosa, mastek, oxid titaničitý (E171).

Dormicum 15 mg:

jádro tablety - laktosa, mikrokrystalická celulóza, kukuřičný škrob, magnesium-stearát.

potahová vrstva - hypromelosa, polyakrylátová disperze 30 %, makrogol 6000, makrogol 400, mastek, oxid titaničitý (E 171), sodná sůl karmelosy, indigokarmín (E 132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Dormicum 7,5 mg: 5 let

Dormicum 15 mg: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Dormicum 7,5 mg: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Dormicum 15 mg: Uchovávejte při teplotě do 30° C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 30 a 100 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche s.r.o. , Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Dormicum 7,5 mg: 57/227/89-C

Dormicum 15 mg: 57/538/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Dormicum 7,5 mg: 20.10.1989 13.02.2008

Dormicum 15 mg : 28.09.1992 16.9.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.3.2012