

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dormicum 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Dormicum 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Midatsolaamimaleaatti 10,20 mg vastaten 7,5 mg midatsolaamia.

Midatsolaamimaleaatti 20,40 mg vastaten 15 mg midatsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Dormicum 7,5 mg: vedetön laktoosi (92,6 mg/tabletti)

Dormicum 15 mg: vedetön laktoosi (84 mg/tabletti)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Dormicum 7,5 mg: Lähes valkoinen, soikea, lieriömäinen, kaksoiskupera, koko n. 11,6 x 6,1 x 3,7 mm, toisella puolella jakouurre, toisella puolella "7,5".

Dormicum 15 mg: Siniharmaa, soikea, lieriömäinen, kaksoiskupera, koko n. 11,6 x 6,1 x 3,7 mm, toisella puolella jakouurre, toisella puolella "15".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lyhytaikainen unettomuuden hoito. Midatsolaamin käyttö on aiheellista vain, jos potilas kärsii vaikeasta unihäiriöstä, jos unettomuus häiritsee normaalia toimintakykyä tai aiheuttaa suurta ahdistusta.

Sedaatio esilääkityksessä ennen kirurgisia tai diagnostisia toimenpiteitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Unta antavana valmisteena

Hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt. Yleensä hoitoaika vaihtelee muutamasta päivästä enimmillään kahteen viikkoon. Lääkitys lopetetaan asteittain, lääkärin ohjeen mukaan. Hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti. Koska Dormicumin vaikutus alkaa nopeasti, tabletti on otettava välittömästi ennen nukkumaanmenoa ja unen tulee saada jatkua häiriöittä 7-8 tuntia.

Normaaliannos on 7,5 mg–15 mg.

15 mg:n maksimiannosta ei saa ylittää keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten lisääntyneen riskin takia (mahdollisesti mukaan lukien hengityslama ja kardiovaskulaarinen depressio).

Esilääkitysalvaimena

7,5–15 mg 30–60 minuuttia ennen kirurgista tai diagnostista toimenpidettä.

Erityisryhmät

Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat

Iäkkäille tai huonokuntoisille potilaille suositusannos on 3,75-7,5 mg. Iäkkäillä tai huonokuntoisilla potilailla, sekä potilailla, joilla on respiratorinen tai kardiovaskulaarinen toiminnan vajeus, midatsolaamin sedatiivinen vaikutus on voimakkaampi, ja kardiorespiratoristen haittavaikutusten riski voi olla suurempi. Varovaisuutta on noudatettava, kun Dormicumia annetaan näille potilaille. Annoksen pienentämistä tulisi tarvittaessa harkita.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei saa antaa Dormicum-hoitoa (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää harkita pienintä mahdollista annosta, joka saa olla enintään 7,5 mg.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Dormicum-hoitoon saattaa liittyä voimakkaampaa ja pitkittyvää sedaatiota, johon saattaa liittyä hengityslamaa ja kardiovaskulaarista depressiota. Dormicumia on siksi annettava varoen tälle potilasryhmälle, ja annos pitää titrata haluttuun vaikutukseen (ks. kohta 5.2). Pienintä annosta pitää harkita (annos saa olla enintään 7,5 mg).

Vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla haittavaikutukset ovat todennäköisempiä.

Antotapa

Tabletit pitää niellä kokonaisina runsaan nestemäärän kanssa. Ne voidaan jakaa, mutta niellään pureskelematta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Myasthenia gravis, vaikea hengityksen vajaatoiminta, uniapneaoireyhtymä, vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Dormicum-tabletteja ei saa antaa 12-vuotiaille ja nuoremmille lapsille, koska saatavana olevilla tablettivahvuuksilla ei voi toteuttaa tälle potilasryhmälle sopivaa annostusta.

Samanaikainen hoito voimakkailla CYP3A:n estäjillä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Bentsodiatsepiineja ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien primaarihoitoon eikä niitä saa käyttää ainoana masennuksen tai siihen liittyvän ahdistuneisuuden hoidossa, sillä bentsodiatsepiinit voivat laukaista itsemurhataipumuksia.

Toleranssi

Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien hypnoottinen teho saattaa heikentyä muutaman viikon yhtäjaksoisen käytön jälkeen.

Hoidon kesto

Hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt eikä saa ylittää kahta viikkoa. Hoitoaikaa ei saa pidentää ennen kuin hoidon jatkamisen tarve on arvioitu. Lääkitys lopetetaan asteittain.

Riippuvuus

Dormicumimin käyttö saattaa johtaa fyysisen ja psyykkisen lääkeaineriippuvuuden kehittymiseen. Riippuvuusriski kasvaa annoksen ja hoidon keston mukaan, ja on suurempi myös alkoholia ja/tai lääkkeitä väärinkäyttävillä tai aikaisemmin väärinkäyttäneillä potilailla.

Hoidon lopettaminen

Lääkehoidon lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita, kuten päänsärkyä, lihaskipua, voimakasta ahdistuneisuutta, jännitystä, levottomuutta, sekavuutta ja ärtyneisyyttä. Vakavissa tapauksissa saattaa esiintyä seuraavia oireita: todellisuudentajun heikkeneminen, minuudenkatohäiriö, kuulon häiritsevä herkkyys, raajojen puutuminen ja pistely, herkkyys melulle ja fyysiselle kontaktille, valoherkkyys, hallusinaatiot ja epileptiset kohtaukset.

Vieroitusoireiden riski on suurempi lääkehoidon äkkinäisen lopettamisen jälkeen, siksi suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä.

Rebound-ilmio

Dormicum-tablettien käytön lopettamisen jälkeen voi esiintyä nk. rebound-unettomuutta, eli hoitoon johtaneet oireet saattavat palata ohimenevästi entistä voimakkaampina. Ilmiöön saattaa liittyä muitakin reaktioita kuten mielialan vaihteluita, levottomuutta ja rauhottomuutta. Rebound-unettomuuden riski on suurempi lääkehoidon äkkinäisen lopettamisen jälkeen, siksi suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä.

Amnesia

Dormicum saattaa aiheuttaa anterogradista amnesiaa, joka yleensä kehittyy ensimmäisten tuntien aikana lääkkeen ottamisesta. Amnesiariskin vähentämiseksi tulisi varmistua siitä, että potilas voi nukkua häiriöttä 7-8 tuntia lääkkeen ottamisesta (ks. myös kohta 4.8).

Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot

Paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, kiihtymystä, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, ahdistuneisuutta ja harvoin myös harhaluuloja, raivokohtauksia, painajaisia, aistiharhoja, psykoosia ja muita käyttäytymishäiriöitä voi esiintyä bentsodiatsepiinihoidon yhteydessä. Hoito on lopetettava, jos näitä reaktioita esiintyy. Oireet ovat yleisempiä iäkkäillä.

Käyttö yhdessä CYP3A-isoentsyymien toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa

Midatsolaamin farmakokinetiikka muuttuu potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät CYP3A-isoentsyymiä inhiboivia tai indusoivia aineita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Samanaikainen alkoholin tai keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö

Dormicumia käyttäessä yhdessä alkoholin ja keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden kanssa pitää välttää. Samanaikainen käyttö voimistaa Dormicumia kliinistä tehoa ja voi aiheuttaa kliinisesti merkittävää hengityslamaa ja kardiovaskulaarista lamaa tai voimakasta sedaatiota, joka voi johtaa koomaan tai kuolemaan (ks. kohta 4.5).

Alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö

Dormicumia käyttäessä pitää välttää potilailla, joilla on aikaisemmin todettu alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Erityisryhmät

Iäkkäät ja heikkokuntoiset potilaat

Iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla, sekä potilailla, joilla on respiratorinen tai kardiovaskulaarinen toiminnan vaje, midatsolaamin sedatiivinen vaikutus on voimakkaampi, ja kardiorespiratoristen haittavaikutusten riski voi olla suurempi. Varovaisuutta on noudatettava, kun Dormicumia annetaan tällaisille potilaille. Annoksen pienentämistä tulisi tarvittaessa harkita (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Bentsodiatsepiineja ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska bentsodiatsepiinit voivat edistää enkefalopatian kehittymistä. Määrättäessä midatsolaamia lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Määrättäessä midatsolaamia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on noudatettava varovaisuutta

(ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset (Drug-Drug Interaction, DDI)

Midatsolaami metaboloituu sytokromi P450 3A4 ja CYP3A5 isoentsyymien välityksellä. CYP3A:n estäjät ja induktorit voivat suurentaa ja pienentää midatsolaamin pitoisuutta plasmassa ja siten voimistaa tai heikentää midatsolaamin farmakodynaamisia vaikutuksia. Samanaikaista käyttöä kohtalaisten CYP3A4:n estäjien tai voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa pitää välttää.

Suun kautta annetun midatsolaamin kliininen vaikutus voi olla voimakkaampi ja pitkäkestoisempi annettuna samanaikaisesti CYP3A:n estäjän kanssa. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Käänteisesti, midatsolaamin vaikutus voi heikentyä ja olla lyhytkestoisempi annettuna samanaikaisesti CYP3A:n induktorin kanssa, tällöin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

CYP3A:n induktion ja irreversiibelin inhibition yhteydessä midatsolaamin farmakokineettinen vaikutus voi kestää useista päivistä muutamaan viikkoon CYP3A:n aktiivisuuteen vaikuttavan valmisteiden annon jälkeen. Esimerkkejä CYP3A:n estäjistä ovat tietyt bakteeri-infektio lääkkeet (esim. klaritromysiini, erytromysiini, isoniatsidi), retroviruslääkkeet (esim. HIV-proteasasin estäjät, kuten ritonaviiri ja ritonaviirilla tehostetut proteasasin estäjät, delavirdiini), kalsiumkanavan salpaajat (esim. verapamiili, diltiatseemi), tyrosiinikinaasin estäjät (esim. imatinibi, lapatinibi, idelalisibi) tai estrogeenireseptorin muuntaja raloksifeeni. Midatsolaamin altistus ei muutu merkittävästi annettaessa sitä yhdessä suun kautta otettavien, etinyyliestradiolia ja norgestreelia tai gestodeenia sisältävien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaa.

CYP3A4:n estäjät:

Hyvin voimakkaat estäjät: Midatsolaamin AUC nousi > 10-kertaisesti ja C_{max} -arvo > 3-kertaisesti. Seuraavat lääkkeet kuuluvat tähän luokkaan: ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteasasin estäjät mukaan lukien ritonaviirilla tehostetut proteasasin estäjät. **Suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).**

Voimakkaat estäjät: Midatsolaamin AUC nousi 5–10-kertaisesti ja C_{max} -arvo > 3-kertaisesti. Tähän luokkaan kuuluvat esim. seuraavat lääkkeet: suuret klaritromysiiniannokset, tyrosiinikinaasin estäjät (kuten idelalisibi) ja HCV-proteasasin estäjät bosepreviiri ja telapreviiri. **Suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö bosepreviirin ja telapreviirin on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).**

Kohtalaiset estäjät: Midatsolaamin AUC nousi 2–5-kertaisesti ja C_{max} -arvo 2–3-kertaisesti. Tähän luokkaan kuuluvat esim. seuraavat lääkkeet: flukonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili, nefatsodoni, NK1-reseptoriantagonistit (aprepitantti, netupitantti, kasopitantti), tabimoreliini ja posakonatsoli.

Midatsolaamia ja voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A:n estäjiä saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, koska midatsolaamin haittavaikutukset saattavat voimistua (ks. kohta 4.4).

Heikot estäjät: Midatsolaamin AUC nousi 1,25 – < 2-kertaisesti ja C_{max} -arvo 1,25– < 2-kertaisesti. Seuraavat lääkkeet tai rohdosvalmisteet kuuluvat tähän ryhmään: fentanyyli, roksitromysiini, simetidiini, ranitidiini, fluvoksamiini, bikalutamidi, propiveriini, everolimuusi, siklosporiini, simepreviiri, greippimehu, punahattu ja berberiini (hydrastisjuuresta (goldenseal)).

Midatsolaamin antaminen yhdessä heikkojen CYP3A:n estäjien kanssa ei yleensä huomattavasti muuta midatsolaamin kliinistä vaikutusta.

CYP3A4:n induktorit:

Midatsolaamiannoksen suurentaminen voi olla tarpeen annettaessa midatsolaamia yhdessä CYP3A4:n induktorin kanssa, varsinkin jos kyseessä on voimakas CYP3A:n induktori ($\geq 80\%$:n lasku AUC-arvossa), kuten esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, entsalutamidi ja mitotaani. Mäkikuisma (St John's Wort) on kohtalainen CYP3A:n induktori (50–80% : lasku AUC-arvossa), kun taas heikkoja induktoreita (20–50% :n lasku AUC-arvossa) ovat efavirensi, klobatsaami, tikagrelori, vemurafenibi, kversetiini (jota on mm. *ginkgo bilobassa*) ja ginseng (*panax ginseng*).

Farmakodynaaminen lääkkeiden yhteisvaikutus (DDI)

Midatsolaamin antaminen yhdessä muiden sedatiivisten/hypnoottisten aineiden kanssa, alkoholi mukaan lukien, aiheuttaa todennäköisesti lisääntynyttä sedaatiota ja hypnoottista vaikutusta. Esimerkkeinä tällaisista aineista ovat alkoholi, opioidijohdannaiset (kipulääkkeissä, yskänlääkkeissä tai korvaushoidoissa käytettyinä), antipsykootit, muut anksiolyytteinä tai unilääkkeinä käytetyt bentsodiatsepiinit, barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti, sedatiiviset masennuslääkkeet, antihistamiinit ja keskushermoston kautta vaikuttavat verenpainelääkkeet. Midatsolaami alentaa inhaloitavien anesteettien MAC-arvoa.

Midatsolaamin käyttö yhdessä alkoholin ja keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden kanssa saattaa huomattavasti voimistaa midatsolaamin sedatiivista vaikutusta. Myös hengitys- ja sydänpainepainon riski kasvaa. Alkoholia tulee välttää midatsolaamin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Midatsolaamin turvallisesta käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Bentsodiatsepiinien käyttöä tulisi välttää raskauden aikana.

Bentsodiatsepiinien käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana epäillään liittyvän lisääntynyt synnynnäisten epämuodostumien riski. Jos valmistetta määrätään naiselle, joka voi tulla raskaaksi, ja jos nainen suunnittelee raskautta tai epäilee tulleensa raskaaksi, hänen on otettava yhteyttä hoitavaan lääkäriin hoidon lopettamiseksi.

Midatsolaamin antaminen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana tai korkeina annoksina synnytyksen yhteydessä on aiheuttanut sikiölle sydämen lyöntien epäsäännöllisyyttä ja vastasyntyneelle hypotoniaa, imemisvaikeuksia, hypotermiaa sekä lievää hengityslamaa.

Bentsodiatsepiinien jatkuva käyttö raskauden loppuvaiheessa saattaa aiheuttaa syntyvälle lapselle fyysistä riippuvuutta. Syntymän jälkeen vauvalle voi myös kehittyä vieroitusoireita.

Imetys

Koska midatsolaami erittyy äidinmaitoon, sitä ei saa käyttää imetysaikana.

Hedelmällisyys

Jos midatsolaamia määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehoitettava ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin (koskien lääkityksen keskeyttämistä), jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sedaatio, amnesia, keskittymiskyvyn ja lihastoiminnan heikkeneminen haittaavat suorituskykyä liikenteessä tai muissa tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Potilaalle on kerrottava ennen kuin hän saa Dormicumia, ettei hän saa ajaa mitään ajoneuvoa eikä käyttää koneita ennen kuin on täysin toipunut.

Lääkäri päättää, milloin näitä toimia saa taas jatkaa. Jos unen kesto jää liian lyhyeksi tai potilas nauttii alkoholia, saattaa tarkkaavaisuus heikentyä (ks. 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun midatsolaamia on otettu suun kautta (esiintyvyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen ($> 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Tuntematon	Sekavuustila***, tunne-elämän häiriöt*** Libidon häiriöt Masennus (olemassa oleva masennus voi paljastua bentsodiatsepiinien käytön aikana) Levottomuus*, kiihtymys*, ärtyneisyys*, aggressiivisuus*, harhaluuloisuus*, viha*, painajaiset*, hallusinaatiot*, psykoosi*, sopimaton käytös* Riippuvuus, vieroitusoireet Väärinkäyttö
<i>Hermosto</i>	
Tuntematon	Uneliaisuus***, päänsärky***, huimaus***, tarkkaavaisuuden heikkeneminen***, ataksia*** Sedaatio (leikkauksen jälkeen) Anterogradinen muistinmenetyks**
<i>Silmät</i>	
Tuntematon	Kahtena näkeminen***
<i>Sydän</i>	
Tuntematon	Sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Tuntematon	Lihashyökkäys***
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>	
Tuntematon	Hengityslama

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Tuntematon	Ruoansulatuskanavan häiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Tuntematon	Ihoreaktiot
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Tuntematon	Uupumus***
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	
Tuntematon	Kaatumiset, luunmurtumat****

Riippuvuus: Käyttö (jopa terapeuttisina annoksina) saattaa johtaa fyysisen riippuvuuden kehittymiseen: hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-ilmion, mukaan lukien unettomuuden, mielialamuutosten, ahdistuneisuuden ja levottomuuden pahenemista entisestään (ks. kohta 4.4). Psykkistä lääkeriippuvuutta saattaa kehittyä. Väärinkäyttöä on raportoitu useita lääkkeitä väärinkäyttävillä henkilöillä (ks. kohta 4.4).

* Tällaisia paradoksaalisia reaktioita tiedetään esiintyneen bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinityyppisten lääkeaineiden käytön yhteydessä. Lääkkeen käyttö on lopetettava, jos tällaisia reaktioita esiintyy. Nämä vaikutukset ovat todennäköisempiä iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

** Anterogradinen muistinmenetys voi esiintyä terapeutisilla annoksilla, riski kasvaa annoksen noustessa. Amnesiaan saattaa liittyä käyttäytymishäiriöitä (ks. kohta 4.4).

*** Nämä haittavaikutukset esiintyvät lähinnä hoidon alussa ja vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

**** Riski on lisääntynyt iäkkäillä sekä niillä, jotka samanaikaisesti käyttävät rauhoittavia lääkkeitä, alkoholi mukaan lukien.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Bentsodiatsepiinit aiheuttavat yleensä uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmusta. Dormicumin yliannostus on harvoin henkeä uhkaava, jos lääkettä käytetään yksinään, mutta se voi aiheuttaa heijasteettomuutta, apneaa, hypotoniaa, hypotensiota, kardiorespiratorista depressiota ja harvoissa tapauksissa kooman. Kooma, jos sitä esiintyy, tavallisesti kestää muutamia tunteja, mutta erityisesti iäkkäillä potilailla se voi olla pitkittynyttä ja jaksottaista. Bentsodiatsepiinien hengitystä lamaavat vaikutukset ovat vakavampia potilailla, joilla on hengitystiesairaus.

Bentsodiatsepiinit lisäävät muiden keskushermostoon vaikuttavien unilääkkeiden vaikutusta mukaan lukien alkoholin.

Hoito

Seurataan potilaan vitalitoimintoja ja annetaan tukihoidoa potilaan kliinisen tilan mukaan. Potilas saattaa erityisesti tarvita oireenmukaista hoitoa kardiorespiratorisiin tai keskushermoston oireisiin.

Suun kautta otetun bentsodiatsepiinin yliannostuksessa lisääntyminen tulee estää tarkoituksenmukaisella tavalla, esim. antamalla lääkehiiltä 1-2 tunnin sisällä. Jos lääkehiiltä annetaan, uneliaille potilaille hengitysteiden suojaus on tärkeää. Sekakäytössä mahahuuhtelua voidaan harkita, mutta ei suoriteta rutiinitoimenpiteenä.

Jos keskushermostolama on vakava, voidaan harkita flumatseniilin (bentsodiatsepiiniantagonisti) käyttöä. Sitä tulisi antaa vain huolellisesti monitoroiduissa olosuhteissa. Lyhyen puoliintumisajan takia (noin yksi tunti) flumatseniilia saanutta potilasta tulee seurata vaikutuksen poistumisen jälkeen. Flumatseniilia tulee käyttää erittäin varoen, jos yliannostuksessa on mukana jokin kohtauskynnystä laskeva lääke (esimerkiksi trisykliset masennuslääkkeet). Tutustu myös flumatseniilin valmisteyhteenvedoon lisätietojen saamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05CD08

Dormicum on lyhytvaikutteinen unilääke, jonka vaikutus alkaa nopeasti. Dormicumilla on myös anksiolyyttinen, hypnoottinen, lihaksia relaksoiva ja antikonvulsiivinen vaikutus. Dormicum heikentää psykomotorista suorituskykyä kerta- ja/tai toistoannoksen jälkeen, mutta aiheuttaa vain vähäisiä hemodynaamisia muutoksia.

Bentsodiatsepiinien vaikutukset keskushermostoon johtuvat GABAergisen neurotransmission tehostumisesta inhibitorisissa synapseissa. Bentsodiatsepiinien vaikutuksesta GABA-reseptorin affiniteetti hermovälittäjäaineisiin tehostuu positiivisen allosteerisen modulaation välityksellä, jolloin vapautuneen GABAn vaikutus postsynaptiseen transmembraaniseen kloridi-ionivirtaukseen lisääntyy.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Dormicumin vaikuttava aine, midatsolaami, imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisen annon jälkeen. 15 mg:n kerta-annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus 70–120 ng/ml saavutetaan yhden tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta. Ruokailu pidentää huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvaa aikaa noin tunnilla, mikä viittaa midatsolaamin hidastuneeseen imeytymiseen. Imeytymisen puoliintumisaika on 5–20 minuuttia.

Absoluuttinen biologinen hyväksikäytettävyys on runsaan ensikierron metabolian seurauksena 30–70 %. Midatsolaamin farmakokineetiikka on lineaarinen 7,5–20 mg:n annoksella suun kautta otettuna.

Jakautuminen

Midatsolaami jakautuu kudoksiin hyvin nopeasti ja useimmissa tapauksissa jakautumisvaihe ei ole ilmeinen tai se on suurimmaksi osaksi päättynyt 1–2 tunnin kuluttua oraalisen annostelun jälkeen. Vakaassa tilassa jakautumistilavuus on 0,7–1,2 l/kg. Midatsolaami sitoutuu plasman proteiineihin 96–98-prosenttisesti (pääosin albumiiniin) ja kulkeutuu hitaasti ja vain vähäisessä määrin aivoselkäydinnesteeseen. Ihmisillä midatsolaamin on todettu läpäisevän istukan hitaasti ja pääsevän sikiön verenkiertoon. Pieniä määriä midatsolaamia erittyy myös äidinmaitoon. Midatsolaami ei ole lääkkeiden kuljettajaproteiinien substraatti.

Biotransformaatio

Midatsolaami eliminoituu pääasiassa biotransformaation kautta. Midatsolaami hydroksyloituu sytokromi P450 3A4 ja 3A5 -entsyymien kautta. Suun kautta otettu midatsolaami metaboloituu suolistossa ja maksassa CYP3A:n välityksellä alfa-hydroksimidatsolaamiksi ja 4-hydroksimidatsolaamiksi. Alfa-hydroksimidatsolaami on päämetaboliitti virtsassa ja plasmassa. Sen pitoisuudet plasmassa voivat olla 30–50 % midatsolaamin pitoisuuksista. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ensikierron metabolia on runsasta (30–60 %). Alfa-hydroksimidatsolaami on farmakologisesti aktiivinen ja sen merkitys on huomattava (noin 34 %) suun kautta otetun midatsolaamin vaikutuksesta.

Eliminaatio

Nuorilla terveillä vapaaehtoisilla midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on 1,5–2,5 tuntia. Alfa-hydroksimidatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on alle yksi tunti, joten midatsolaamin annon jälkeen lähtöaineen ja päämetaboliittin pitoisuus pienenee samalla nopeudella. Alle 1 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Annoksesta 60–80 % erittyy virtsaan glukurokonjugoituna alfa-hydroksimidatsolaamina. Midatsolaami ei akkumuloidu kerran vuorokaudessa otettuna. Toistuvilla annoksilla ei ole vaikutusta lääkkeitä metaboloiviin entsyymeihin.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäillä (yli 60-vuotiaat) Yli 60-vuotiailla miehillä midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika pitenee huomattavasti. Nuorempiin miehiin verrattuna se oli 2,5-kertainen. Midatsolaamin kokonaispuhdistuma pieneni huomattavasti iäkkäillä miehillä ja suun kautta otetun midatsolaamin biologinen hyväksikäytettävyys lisääntyi huomattavasti. Naispuolisilla tutkimushenkilöillä ei havaittu merkittävää eroa iäkkäiden ja nuorempien välillä.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Midatsolaamin farmakokinetiikka muuttui huomattavasti maksakirroosipotilailla. Eliminaation puoliintumisaika oli pitempi ja absoluuttinen biologinen hyväksikäytettävyys lisääntyi huomattavasti terveisiin vapaaehtoisiiin verrattuna.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Midatsolaamin farmakokinetiikka ei muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten kautta erittyvä farmakologisesti aktiivinen päämetaboliitti alfa-hydroksimidatsolaami kerääntyy kuitenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tämä aiheuttaa pitkittyneen sedaation. Oraalinen midatsolaami pitää siksi antaa varoen ja pienintä mahdollista annosta käyttäen (ks. kohta 4.2).

Ylipainoiset

Jakautumistilavuus suurenee ylipainoisilla. Siksi midatsolaamin keskimääräinen puoliintumisaika on ylipainoisilla pitempi kuin normaalipainoisilla (5,9 tuntia vs. 2,3 tuntia). Midatsolaamitabletin biologisessa hyväksikäytettyydessä ei havaittu eroa ylipainoisten ja normaalipainoisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Midatsolaamia annosteltiin hiirille ruoan yhteydessä kahden vuoden ajan annoksilla 1, 9 ja 80 mg/kg/päivä. Korkeinta annosta saavassa ryhmässä havaittiin naarashiirillä huomattava nousu maksakasvaimien esiintyvyydessä. Saman ryhmän uroshiirillä todettiin pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä nousu hyvänlaatuisten kilpirauhaskasvainten esiintyvyydessä. Midatsolaamimaleaattiannos 9 mg/kg/päivä (25-kertainen annos verrattuna ihmisen annokseen 0,35 mg/kg) ei lisännyt kasvainten kehittymistä. Edellä mainittujen kasvainten syntymekanismi on epäselvä. Niitä havaittiin ainoastaan kroonisen annostelun yhteydessä. Ihmisellä annostelu rajoittuu yleensä yhteen tai joihinkin kertoihin.

Mutageenisuus

Tutkittaessa *Salmonella typhimuriumilla* (viisi bakteerikantaa), Chinese hamster -keuhkosoluilla, ihmisen lymfosyyteillä tai hiiren mikronukleustestillä midatsolaami ei osoittanut mutageenisuutta.

Hedelmällisyys

Midatsolaami ei vaikuttanut hedelmällisyyteen lisääntymistutkimuksessa, jossa sekä naaras- että urosrotille annettiin jopa kymmenkertaisia annoksia ihmisen iv-annokseen 0,35 mg/kg verrattuna.

Teratogeenisuus

Annoksilla, jotka olivat viisi- ja kymmenkertaisia ihmisen iv-annokseen 0,35 mg/kg verrattuna, midatsolaamimaleaatin ei todettu olevan teratogeeninen kaneilla.

Lisääntymistoksisuus

Ihmisen annokseen 0,35 mg/kg verrattuna noin kymmenkertaisten annosten ei rottakokeissa todettu vaikuttavan haitallisesti raskauden eikä imetyksen kulkuun.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

7,5 mg: Vedetön laktoosi, esigelatinoitu tärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.
15 mg: Vedetön laktoosi, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.

Tabletin kalvopäällyste

7,5 mg: Hypromelloosi, talkki ja titaanidioksidi (E171).
15 mg: Hypromelloosi, polyakrylaattidispersio 30 %, makrogoli 400 ja 6000, talkki, karmelloosinatrium, titaanidioksidi (E171) ja indigokarmiini (E132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Farmaseuttis-kemiallista yhteensopimattomuutta ei ole todettu.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

7,5 mg: Säilytä alle 30 °C:ssa.
15 mg: Säilytä alle 30 °C:ssa. Pidä läpipainolevy ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

7,5 mg: 9857
15 mg: 9054

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7,5 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1988

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.3.2008

15 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.7.1985

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.11.2019