

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midazolam Orpha 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää midatsolaamimaleaattia, vastaten 15 mg midatsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 72,16 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sininen, pyöreä tabletti, koko 8 x 3,8 mm, toisella puolella jakourre.

Tabletin voi jakaa yhtä suurin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Unettomuuden lyhytaikainen hoito.

Bentsodiatsepiineja käytetään ainoastaan silloin, kun häiriö on vaikea-asteinen ja haittaa potilaan toimintakykyä tai aiheuttaa potilaalle kohtuutonta ahdistusta..

Midazolam Orpha on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Normaaliannos: 7,5–15 mg

15 mg:n kokonaisannosta ei saa ylittää.

Erityiset potilasryhmät

- Iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille suositeltu annos on 7,5 mg. He voivat olla herkempiä midatsolaamin rauhoittavalle vaikutukselle, joka voi johtaa kardiovaskulaari- ja hengityslamaan. Varovaisuus on tarpeen annettaessa midatsolaamia iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille. Pienemmän annoksen käyttöä on harkittava (ks. kohta 4.4).
- Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, suositeltu annos on 7,5 mg. Midatsolaamia annetaan hyvin varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Tarvittaessa pienemmän annoksen käyttöä on harkittava.
- Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, midatsolaamin päämetaboliitti (1-hydroksimidatsolaamiglukuronidi) voi kertyä elimistöön. Tämä aiheuttaa syvemmän ja pidempikestoisen sedaation, johon voi sisältyä kliinisesti merkittävä hengityksen ja verenkiertoelinten lama. Varovaisuus on tarpeen annettaessa midatsolaamia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Suositeltu annos on 7,5 mg ja tarvittaessa pienemmän annoksen käyttöä on harkittava.

- Pienempää annosta suositellaan potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus (ks. kohta 4.4).
- Midatsolaamin käyttö on vasta-aiheista lapsille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Yleensä hoidon pituus vaihtelee muutamasta päivästä enintään kahteen viikkoon. Lääkitys lopetetaan asteittain. Jos päivittäinen annos on 15 mg, voidaan se pienentää 7,5 mg:aan. Jos päivittäinen annos on 7,5 mg, voidaan se pienentää 7,5 mg:aan joka toinen päivä. Hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti (ks. Hoidon lopettaminen kohdasta 4.4).

Joissain tapauksissa hoitjakson pidentäminen voi olla tarpeen. Hoitoaikaa ei saa jatkaa ellei potilaan tilaa ole arvioitu uudelleen. Koska lääkkeen vaikutus alkaa nopeasti, tabletti otetaan välittömästi ennen nukkumaanmenoa. Tabletti nielaistetaan kokonaisena nesteen kanssa. Midatsolaami voidaan ottaa mihin tahansa aikaan päivästä, jos on varmistettu, että potilas saa keskeyttämättömästi nukkua ainakin 7–8 tuntia.

Hoito aloitetaan pienimmällä suositellulla annoksella. Suurinta sallittua annosta ei saa ylittää lisääntyneiden keskushermostoon liittyvien haittavaikutuksien takia, mukaan lukien hengityksen ja verenkiertoelinten lama.

Yhteisvaikutukset ja annoksen sovittaminen

Midatsolaamin ja tiettyjä maksaentsyymejä inhiboivien tai indusoivien aineiden yhteisvaikutukset ovat mahdollisia. Annoksen sovittaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea hengitysvajaus
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- Uniapneaoireyhtymä
- Alle 18-vuotiaat lapset
- Myasthenia gravis
- Samanaikainen hoito voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, ja HIV-proteaasin estäjillä, mukaan lukien "tehostetut" proteaasin estäjät.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Toleranssi

Usean viikon toistuvan käytön jälkeen voi lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien hypnoottinen vaikutus heikentyä.

Hoidon pituus

Hoidon keston on oltavamahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2) ja enintään kaksi viikkoa. Annos vähentämismuutoksissa sovitetaan yksilöllisesti. Hoitoaikaa ei saa jatkaa ellei potilaan tilaa ole arvioitu uudelleen..

Potilaalle kerrotaan, että hoidon kesto on määräaikainen ja annosta vähennetään asteittain. Potilaalle kerrotaan mahdollisista vieroitusoireista lääkityksen vähentämisen ja lopettamisen yhteydessä ja niiden aiheuttaman huolen vähentämiseksi. Midatsolaami on lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiini. Suuria annoksia käytettäessä vieroitusoireita voi esiintyä myös annosten välillä.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireita, kuten päänsärkyä, lihaskipua, voimakasta ahdistuneisuutta, jännitystä, levottomuutta, sekavuutta ja ärtyisyyttä, voi ilmetä. Vaikeissa tapauksissa seuraavia oireita voi esiintyä: todellisuudentajun heikkeneminen, depersonalisaatio, herkkäkuuloisuus, puutuminen ja pistely raajoissa, yliherkkyys valolle, äänille ja kosketukselle, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset. Koska vieroitusoireiden riski on suurempi äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen, on suositeltavaa pienentää annosta asteittain (ks. kohta 4.2).

Hoidon lopettamiseen liittyvä unettomuus

Kun midatsolaamihoito lopetetaan, voi esiintyä unettomuutta, mahdollisesti useammin kuin ennen hoidon aloittamista ("vieroitusunettomuus"). Vieroitusunettomuus on väliaikainen oireyhtymä ja siihen voi liittyä muita reaktioita, kuten mielialan muutoksia, ahdistuneisuutta ja levottomuutta. Vieroitusoireiden riski on suurempi äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi on suositeltavaa pienentää annosta asteittain (ks. kohta 4.2).

Muistamattomuus

Midatsolaami voi aiheuttaa anterogradista amnesiaa, joka ilmenee yleensä ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen ottamisesta. Tämän riskin vähentämiseksi potilaiden on varmistettava, että he voivat nukkua 7–8 tuntia keskeytyksettä (ks. kohta 4.8).

Jälkiseuraukset

Edellyttäen, että Midazolam Orphan annos suun kautta on enintään 15 mg päivässä ja että potilas saa varmasti nukkua ainakin seitsemästä kahdeksaan tuntia keskeytyksettä, ei standardipotilailla ole havaittu jälkiseurauksia Midazolam Orphan oraaliosassa käytössä. Tämä on vahvistettu kliinisillä havainnoilla käyttäen herkkiä farmakologisia menetelmiä.

Psykiatriset ja "paradoksaaliset" reaktiot

Bentsodiatsepiinien käytön aikana on havaittu levottomuutta, kiihtymystä, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivokohtauksia, painajaisia, hallusinaatioita, psykooseja, sopimatonta käyttäytymistä ja muita käyttäytymishäiriöitä. Jos näitä esiintyy, lääkkeen käyttö on lopetettava. Nämä reaktiot ovat todennäköisimpiä iäkkäillä.

Erytisyryhmät

Iäkkäille tai heikkokuntoisille, kroonista hengitysteiden tai sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu annos on 7,5 mg. He voivat olla herkempiä midatsolaamin haittavaikutuksille, kuten kardiorespiratoriselle lamalle. Varovaisuus on tarpeen annettaessa midatsolaamia iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille. Pienemmän annoksen käyttöä on harkittava (ks. kohta 4.4).

Bentsodiatsepiineja ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska bentsodiatsepiinit voivat edistää enkefalopatian kehittymistä. Annosteluohjeet potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta on esitetty kohdassa 4.2.

Bentsodiatsepiineja ei suositella ensisijaisena psykoosin hoitolääkkeenä. Bentsodiatsepiineja ei saa käyttää ainoana hoitona masennukseen tai masennukseen liittyvään ahdistukseen (tällaisilla potilailla voi olla itsetuhoisia taipumuksia).

Samanaikainen alkoholin tai keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö

Midatsolaamin käyttöä yhdessä alkoholin ja keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden kanssa on vältettävä. Samanaikainen käyttö voi voimistaa midatsolaamin vaikutusta, ja aiheuttaa voimakasta sedaatiota tai kliinisesti merkittävää hengityksen tai verenkiertoelimistön lamaa (ks. kohta 4.5).

Alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö

Midatsolaamin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Käyttö yhdessä CYP3A-entsyymien toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa

Midatsolaamin farmakokinetiikka muuttuu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A-entsyymiä inhiboivia tai indusoivia aineita. Kliininen teho ja haittavaikutukset voivat kasvaa tai vähetä vastaavasti. Samanaikaista käyttöä kohtalaisten CYP3A4:n estäjien tai voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Riippuvuus

Midatsolaamin käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Riippuvuusriski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä, ja on erityisesti suuri potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Laktoosi-intoleranssi

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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Sytokromi P450 (CYP3A4) -isoentsyymillä on hallitseva rooli midatsolaamin metaboliassa. CYP3A4:n estäjät ja induktorit voivat merkittävästi lisätä tai vähentää midatsolaamin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaat CYP3A4:n estäjät voivat suurentaa midatsolaamin pitoisuutta plasmassa 5–10-kertaisesti tai enemmän.

Suun kautta annetun midatsolaamin kliininen vaikutus voi olla voimakkaampi ja pitkäkestoisempi annettuna samanaikaisesti CYP3A:n estäjän kanssa. Käänteisesti, midatsolaamin vaikutus voi heikentyä ja olla lyhytkestoisempi annettuna samanaikaisesti CYP3A:n induktorin kanssa. CYP3A:n induktion ja palautumattoman eston (”mekanismiin perustuva” esto) kohdalla midatsolaamin farmakokineettinen vaikutus voi jatkua vielä muutamasta päivästä muutamaan viikkoon CYP3A-modulaattorin antamisen jälkeen. Muutamia esimerkkejä mekanismiin perustuvista estäjistä ovat: klaritromysiini, erytromysiini, HIV-proteaasin estäjät, verapamiili, diltiatseemi (ks. kohta 4.3).

Tärkeää: alla annettu estäjien ja induktoreiden luettelo ei ole täydellinen. Lääkärin on aina varmistettava, onko samanaikaisesti annettava lääke voimakas tai kohtalainen CYP3A4:n estäjä tai voimakas CYP3A4:n induktori.

CYP3A:n estäjien luokittelu

CYP3A:n estäjät voidaan luokitella niiden estävän vaikutuksen ja niiden kliinisten muutoksien merkityksellisuuden mukaisesti, jos samanaikaisesti annetaan midatsolaamia suun kautta.

Voimakkaat estäjät: midatsolaamin altistus (AUC) kasvaa > 5-kertaisesti. Seuraavat lääkkeet kuuluvat tähän luokkaan: ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien "tehostetut" proteaasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini, bosepreviiri, nefatsodoni ja greippimehu. **Suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).**

Kohtalaiset estäjät: Altistus midatsolaamille kasvaa > 2–< 5-kertaisesti. Seuraavat lääkkeet ovat kohtalaisia CYP3A:n estäjiä: flukonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili, aprepitantti, dronedaroni, kritsotiniibi, kasopitantti, imatinibi, siklosporiini, siprofloksasiini, simetidiini ja lomitapidi.

Suun kautta annetun midatsolaamin samanaikaista käyttöä kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Heikot estäjät: Altistus midatsolaamille kasvaa 1,25–< 2-kertaisesti. Seuraavat lääkkeet ja rohdosvalmisteet kuuluvat tähän luokkaan: roksitromysiini, ranitidiini, fluvoksamiini, bikalutamidi, propiveriini, tabimoreliini, punahattu ja hydrastisjuuri (Goldenseal). Samanaikainen midatsolaamin käyttö heikkojen CYP3A:n estäjien kanssa ei yleensä johda merkittäviin muutoksiin midatsolaamin kliinisessä tehossa.

Lääkkeet, jotka indusoivat CYP3A-entsyymiä

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4). Vaikutuksen puutteen vuoksi midatsolaamin annosta saatetaan suurentaa, mikä voi johtaa toksisiin pitoisuuksiin, jos hoito voimakkaalla induktorilla lopetetaan. Voimakkaita tunnettuja CYP3A4:n induktoreita ovat mäkikuisma (*hypericum perforatum*), rifampisiini, karbamatsepiini ja fenytoiini.

Potilaat, jotka saavat midatsolaamin kanssa heikkoa tai kohtalaista CYP3A:n induktoria, voivat tarvita suuremman annoksen midatsolaamia. Suurinta 15 mg:n annosta midatsolaamia ei kuitenkaan saa ylittää.

Midatsolaamin pitoisuus ei muutu merkittävästi annettaessa sitä yhdessä etinyyliestradiolia/norgestreelia (”mekanismiin perustuvia” estäjiä) sisältävien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Midatsolaamin ja muiden rauhoittavien/unilääkkeiden samanaikainen käyttö todennäköisesti aiheuttaa lisääntynyttä sedaatiota ja hypnoottista vaikutusta. Esimerkkeinä tällaisista aineista ovat alkoholi, opioidijohdannaiset (kipulääkkeissä, yskänlääkkeissä tai korvaushoitona käytettyinä), psykoosilääkkeet, muut anksiolyyttiset tai unilääkkeinä käytetyt bentsodiatsepiinit, barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti, sedatiiviset masennuslääkkeet, antihistamiinit ja keskushermoston kautta vaikuttavat verenpainelääkkeet. Midatsolaami alentaa inhaloitavien anesteettien pienintä alveolaarista pitoisuutta (Minimal Alveolar Concentration, MAC). Narkoottiset kipulääkkeet voivat voimistaa euforiaa, mikä saattaa lisätä psyykkistä riippuvuutta.

Midatsolaamin käyttö yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavienlääkkeiden kanssa saattaa voimistaa haittavaikutuksia, kuten sedatiivista vaikutusta ja kardiorespiratorista lamaa. Alkoholin ja midatsolaamin yhteiskäyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4). Midatsolaamilla on vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ks. kohta 4.9 ”Yliannostus” varoituksista midatsolaamista sekä muista keskushermostoa lamaavista lääkkeistä ja alkoholista.

Lääkkeet, jotka lisäävät valppautta tai parantavat muistia, kuten ACE:n estäjä fysostigmiini, kumoavat midatsolaamin hypnoottisia vaikutuksia. Samalla tavalla 250 mg kofeiinia tasoittaa osittain midatsolaamin väsyttävän vaikutuksen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja midatsolaamin käytöstä käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita teratogeenisiä vaikutuksia, mutta sikiötoksisuutta havaittiin kuten muidenkin bentsodiatsepiinien kohdalla. Kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen ajalta ei ole tietoja käytettävissä. Midatsolaamin käytön suurina annoksina viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana on raportoitu aiheuttavan haittavaikutuksia äidille tai sikiölle (äidillä aspiraation riski synnytyksen aikana, sikiön sydämen epäsäännöllinen syke, vastasyntyneen hypotonia, imemisvaikeudet, hypotermia ja hengityslama).

Midatsolaamia ei saa käyttää raskauden aikana ellei se ole välttämätöntä. Riski vastasyntyneelle on

otettava huomioon, jos midatsolaamia määrätään viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Midatsolaami erittyy ihmisen rintamaitoon. Imetys suositellaan keskeytettäväksi 24 tunniksi midatsolaamin oton jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoittaneet midatsolaamin heikentävän miesten tai naisten hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Midatsolaamilla on vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä se aiheuttaa sedaatiota, amnesiaa, keskittymiskyvyn ja lihasten toiminnan heikentymistä.

Riittämätön unen saanti saattaa heikentää tarkkaavaisuutta (ks. myös kohta 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaisesti seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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)

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys: tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, angioedeema
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus***, tunne-elämän häiriöt***, euforia***, libidon häiriöt, masennus (piilevä masennus voi tulla esiin bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä), levottomuus*, kiihtymys*, ärtyneisyys*, aggressiivisuus*, harhaluulot*, vihanpurkaukset*, painajaiset*, hallusinaatiot*, psykoosit*, sopimaton käytös* ja muut käytöshäiriöt. Fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet Väärinkäyttö
Hermosto	Uneliaisuus päiväsaikaan***, päänsärky***, huimaus***, tarkkaavaisuuden heikkeneminen***, ataksia***, heikentynyt tuntoaisti*** Sedaatio (leikkauksen jälkeen) Anterogradinen muistinmenetys**
Silmät	Kaksoiskuvat (diplopia)***
Sydän	Sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityslama, apnea
Ruuansulatuselimistö	Ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma, nokkosihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkäys***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys***
Vammat ja myrkytykset	Kaatumiset, murtumat****

*Näitä paradoksaalisia reaktioita voi esiintyä bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Tällaisissa tapauksissa lääkkeen käyttö on lopetettava. Näitä reaktioita esiintyy useimmiten iäkkäillä (ks. kohta 4.4.).

**Anterogradista amnesiaa voi esiintyä terapeuttisilla annoksilla ja riski kasvaa käytettäessä suurempia annoksia. Amnesian vaikutukset voivat johtaa sopimattomaan käyttäytymiseen (ks. kohta 4.4). Tiedot eri lähteistä viittaavat siihen, että anterogradista amnesiaa on havaittu enemmän tämän lääkkeen kuin muiden unilääkkeiden kohdalla. Lopulliset vertailevaan tutkimukseen perustuvat todisteet puuttuvat.

*** Näitä haittavaikutuksia esiintyy lähinnä hoidon alussa ja ne vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

**** Kaatumisten ja luunmurtumien riski on tavanomaista suurempi sedatiiveja (alkoholijuomat mukaan lukien) samanaikaisesti käyttävillä sekä iäkkäillä.

Riippuvuus

Midatsolaamin käyttö (jopa hoitoannoksina) voi johtaa fyysisen riippuvuuden kehittymiseen: Hoidon lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-vaikutuksia, kuten rebound-unettomuutta, mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta ja levottomuutta (ks. kohta 4.4). Fyysistä riippuvuutta voi esiintyä. Väärinkäyttöä on raportoitu potilaista, joiden tiedetään käyttävän väärin lääkkeiden yhdistelmiä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI 00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Bentsodiatsepiinit aiheuttavat yleensä uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmusta. Pelkän midatsolaamin yliannostus on harvoin hengenvaarallinen. Yliannos voi aiheuttaa refleksittömyyttä, apneaa, hypotoniaa, hypotensiota, kardiorespiratorista lamaa ja harvinaisissa tapauksissa kooman. Kooma kestää yleensä useita tunteja, ja kauemminkin erityisesti iäkkäillä potilailla. Bentsodiatsepiinit voimistavat keskushermostoa lamaavien lääkkeiden ja alkoholin vaikutusta.

Suun kautta otettujen bentsodiatsepiinien yliannostuksen jälkeen lisääntyminen pitää estää, esim. antamalla lääkehiiltä kahden tunnin sisällä. Jos potilas on jo unelias, lääkehiiltä ei tarvitse antaa: Samanaikaisesta intubaatiosta ja lääkehiilen annosta ei ole hyötyä. Sekamyrkytyksen kohdalla mahahuuhtelua voidaan harkita, mutta ei rutiinitoimenpiteenä. Elintoimintojen tarkkailu on tarpeen.

Vastalääke flumatseniili saattaa olla hyödyllinen. Sitä annetaan vain tiukasti valvotuissa olosuhteissa. Flumatseniilia annetaan varoen epilepsiaa sairastaville potilaille, joita hoidetaan bentsodiatsepiineilla ja potilaille, jotka käyttävät kouristuskyynnystä alentavia lääkkeitä (esim. trisyklisiä masennuslääkkeitä).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet (bentsodiatsepiinijohdannaiset), ATC-koodi: N05CD08

Midatsolaami on bentsodiatsepiini, jolla on anksiolyyttisiä, sedatiivisia ja hypnoottisia ominaisuuksia, sekä lihaksia rentouttavia ja kouristuksia estäviä ominaisuuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Otettaessa suun kautta 15 mg:n annos, saavutetaan plasman huippupitoisuus (C_{max}), 154 ± 51 ng/ml, 0,5-1,5 tunnin (T_{max}) kuluttua lääkkeen otosta. Systeeminen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 44 % 15 mg:n annoksen jälkeen. Suun kautta otetun midatsolaamin hyötyosuus on matala maksan ensikierron takia.

Jakautuminen

Midatsolaamista 96–98 % sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 0,7-1,2 l/kg. Midatsolaami on rasvaliukoinen ja jakautuu laajasti. Se läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

Biotransformaatio

Midatsolaami metaboloituu sytokromi P450 (CYP3A4) -entsyymien kautta. Sen kaksi metaboliittia ovat α -hydroksimidatsolaami ja 4-hydroksimidatsolaami.

Aktiivisen metaboliitin, α -hydroksimidatsolaamin, puoliintumisaika on 0,8-1,0 tuntia. Molemmat metaboliitit konjugoidaan nopeasti glukuronidiin, jolloin muodostuu yhdisteitä joilla on heikko farmakologinen aktiivisuus.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 2,1-3,5 tuntia.

Erityiset potilasryhmät

Ikäkkäät

Midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika yli 60-vuotiailla potilailla saattaa olla jopa 4-kertainen.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Midatsolaamin farmakokineetiikka merkittävästi muuttui potilailla, joilla oli krooninen maksasairaus, mukaan lukien pitkälle edennyt maksakirroosi. Erityisesti pienentyneen maksapuhdistuman seurauksena puoliintumisaika pidentyi, ja suun kautta annetun midatsolaamin absoluuttinen hyötyosuus maksakirroosipotilailla merkittävästi suurempi kuin kontrolliryhmässä.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Midatsolaamin farmakokineetiikka ei muutu potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta. Midatsolaamin tärkein metaboliitti, munuaisten kautta erittyvä 1'-hydroksimidatsolaami glukuronidi, kerääntyy vaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tämä kertyminen aiheuttaa pitkittyneen sedaation. Oraalista midatsolaamia siksi annetaan varoen munuaisten vajaatoimintapotilaille.

Vakavasti sairaat potilaat

Eliminaation puoliintumisaika vakavasti sairailta potilailla on jopa 6-kertainen.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Kompensoimatonta sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on pidempi kuin terveillä.

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisilla potilailla midatsolaamin jakautumistilavuus oli suurentunut. Siksi keskimääräinen midatsolaamin puoliintumisaika on ylipainoisilla pidempi kuin normaalipainoisilla potilailla (5,9 tuntia vs. 2,3 tuntia). Midatsolaamitablettien biologisessa hyötyosuudessa ei ole merkittävää eroa yli- ja normaalipainoisten potilaiden välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Muita kuin tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo mainittuja lääkkeen määräämisen kannalta tärkeitä prekliinisiä turvallisuustietoja ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu tärkkelys
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Älä säilytä yli 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus, jossa 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 10 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia pahvilaatikoissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
3002 Purkersdorf, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31184

9. MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:25.03.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:24.09.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.02.2020