

VALMISTEYHTEEN VETO

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 haittaa 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 jatkoa 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).

Esilääkitysvalmisteena

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 vajaus, 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 varotoimet

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-ilmiö

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 käytettäessä 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 käytettäessä 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 laktaasiinpuutos 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 valmisteen 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-reseptoriantagonisti (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, etomidiaatti, 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 sydän-depression 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 synnynäisten 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*, hallusinaatit*, psykoosi*, sopimaton käytös* Riippuvuus, vieroitusoireet Väärinkäyttö
<i>Hermosto</i>	
Tuntematon	Uneliaisuus***, päänsärky***, huimaus***, tarkkaavaisuuden heikkeneminen***, ataksia*** Sedaatio (leikkauksen jälkeen) Anterogradinen muistinmenetys**
<i>Silmät</i>	
Tuntematon	Kahtena näkeminen***
<i>Sydän</i>	
Tuntematon	Sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta, Kounisin oireyhtymä*****
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Tuntematon	Lihashyökkös***
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</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 terapeuttisilla 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.

*****etenkin parenteraalisen annon jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

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, uneliaalle potilaalle 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 puoliintumisaajan 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 valmisteyhteenvetoon 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 antikonvulsivinen 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 aivo-selkäydinnesteeseen. 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 eliminoiduu 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 piteni 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 vapaaehtoisiin 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 hyvänlaatuisen 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 Kesto aika

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 pakkaus koko

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

10.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dormicum 7,5 mg tablett, filmdragerad

Dormicum 15 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Midazolammaleat 10,20 mg motsvarande 7,5 mg midazolam.

Midazolammaleat 20,40 mg motsvarande 15 mg midazolam.

Hjälpämne med känd effekt

Dormicum 7,5 mg: vattenfri laktos (92,6 mg/tablett)

Dormicum 15 mg: vattenfri laktos (84 mg/tablett)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Dormicum 7,5 mg: Nästan vit, oval, cylindrisk, bikonvex, storlek ca 11,6 x 6,1 x 3,7 mm, delningsskåra på ena sidan och "7,5" på den andra.

Dormicum 15 mg: Blågrå, oval, cylindrisk, bikonvex, storlek ca 11,6 x 6,1 x 3,7 mm, delningsskåra på ena sidan och "15" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av sömnlöshet. Användning av midazolam är endast lämpligt om patienten lider av en allvarlig sömnstörning, om sömnlösheten stör den normala funktionsförmågan eller orsakar svår ångest.

Sedation vid premedicinering före kirurgiska eller diagnostiska ingrepp.

4.2 Dosering och administreringsätt

Som sömngivande preparat

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt. I allmänhet varierar behandlingsperioden från några dagar till högst två veckor. Läkemedlet avbryts gradvis enligt anvisningar från läkare.

Behandlingen får inte avslutas plötsligt. Eftersom Dormicum verkar snabbt, ska tablettens tas omedelbart före sänggåendet och sömnen ska kunna fortsätta ostört i 7–8 timmar.

Den normala dosen är 7,5 mg–15 mg.

Den maximala dosen på 15 mg bör inte överskridas på grund av ökad risk för CNS-biverkningar (eventuellt inklusive andningsdepression och kardiovaskulär depression).

Som för läkemedel

7,5–15 mg 30–60 minuter före kirurgisk eller diagnostisk åtgärd.

Specialgrupper

Äldre och fysiskt medtagna patienter

Den rekommenderade dosen för äldre eller fysiskt medtagna patienter är 3,75–7,5 mg. Hos äldre eller fysiskt medtagna patienter, liksom hos patienter med respiratorisk eller kardiovaskulär insufficiens, är den lugnande effekten av midazolam starkare och risken för kardiorespiratoriska biverkningar kan vara högre. Försiktighet bör iaktas vid administrering av Dormicum till dessa patienter.

Dosminskning bör övervägas vid behov.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dormicum får inte användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion bör minsta möjliga dos övervägas, högst 7,5 mg.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan behandling med Dormicum bidra till kraftigare och mer långvarig sedering, som kan vara förknippad med andningsdepression och kardiovaskulär depression.

Dormicum ska därför användas med försiktighet i denna patientgrupp och dosen ska titreras till önskad effekt (se avsnitt 5.2). Den lägsta dosen bör övervägas (max. 7,5 mg).

Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion är mer benägna att få biverkningar.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med mycket vätska. De kan delas men ska sväljas utan att tugga.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot bensodiazepiner eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Myasthenia gravis, svår andningssvikt, sömnapnésyndrom, allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Dormicum-tabletter får inte ges till barn 12 år och yngre eftersom de tillgängliga tablettstyckorna inte möjliggör lämplig dosering för denna patientgrupp.

Samtidig behandling med starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Bensodiazepiner är inte avsedda för primär behandling av psykotiska störningar och bör inte användas ensamma för behandling av depression eller därmed förknippad ångest, eftersom bensodiazepiner kan utlösa självmordstankar.

Tolerans

Den hypnotiska effekten av kortverkande bensodiazepiner kan försämrans efter några veckors kontinuerlig användning.

Behandlingens varaktighet

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och får inte överstiga två veckor. Behandlingstiden får inte förlängas förrän behovet av fortsatt behandling har bedömts. Medicineringen fasas ut gradvis.

Beroende

Användning av Dormicum kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt läkemedelsberoende. Risken för beroende ökar med dosen och behandlingstiden och är också högre hos patienter som missbrukar eller tidigare har missbrukat alkohol och/eller läkemedel.

Avslutning av behandlingen

Abstinenssymtom som huvudvärk, muskelvärk, svår ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet kan uppstå efter att läkemedelsbehandlingen avslutats. I allvarliga fall kan följande symtom uppstå: försämrad verklighetsuppfattning, medvetlöshet, hörselstörningar, domningar och stickningar i extremiteterna, känslighet för buller och fysisk kontakt, ljuskänslighet, hallucinationer och epileptiska anfall.

Risken för abstinenssymtom är högre när behandlingen upphör plötsligt, därför rekommenderas gradvis dosreduktion.

Reboundfenomen

Efter stopp med Dormicum-tabletter kan så kallad rebound-sömlöshet inträffa, vilket innebär att symtomen som ledde till behandling kan återkomma tillfälligt och vara starkare än förut. Fenomenet kan åtföljas av andra reaktioner som humörsvängningar, oro och rastlöshet. Risken för rebound-sömlöshet är högre när behandlingen upphör plötsligt, därför rekommenderas gradvis dosreduktion.

Amnesi

Dormicum kan orsaka anterograd amnesi, som vanligtvis utvecklas inom de första timmarna efter att läkemedlet intagits. För att minska risken för amnesi bör det säkerställas att patienten kan sova ostört i 7–8 timmar efter att ha tagit läkemedlet (se även avsnitt 4.8).

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner som rastlöshet, upprördhet, irritabilitet, aggression, ångest och mindre ofta även vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykotiska och andra beteendestörningar kan förekomma i samband med bensodiazepinbehandling. Behandlingen måste avbrytas om dessa reaktioner inträffar. Symtomen är vanligare hos äldre.

Använd i kombination med läkemedel som påverkar CYP3A-isoenzymets aktivitet

Farmakokinetiken för midazolam förändras hos patienter som samtidigt får medel som hämmar eller inducerar CYP3A-isoenzymet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av alkohol eller lugnande medel som påverkar centrala nervsystemet

Samtidig användning av Dormicum med alkohol och lugnande medel som påverkar centrala nervsystemet ska undvikas. Samtidig användning ökar Dormicums kliniska effekt och kan resultera i kliniskt signifikant andningsdepression och kardiovaskulär depression eller svår sedation, vilket kan leda till koma eller död (se avsnitt 4.5).

Alkohol- eller drogmisbruk

Dormicum ska undvikas hos patienter som tidigare haft konstaterat alkohol- eller drogmisbruk.

Specialgrupper

Äldre och fysiskt medtagna patienter

Hos äldre eller fysiskt medtagna patienter, liksom hos patienter med respiratorisk eller kardiovaskulär insufficiens, är den lugnande effekten av midazolam starkare och risken för kardiorespiratoriska biverkningar kan vara högre. Försiktighet bör iaktas vid administrering av Dormicum för sådana patienter. Dosminskning bör övervägas vid behov (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Bensodiazepiner får inte ges till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) eftersom bensodiazepiner kan bidra till utveckling av encefalopati. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av midazolam till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av midazolam till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter som har sällsynt ärftlig galaktosintolerans, fullständig laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner (läkemedelsinteraktion, DDI)

Midazolam metaboliseras via cytokrom P450 isoenzymerna 3A4 och CYP3A5. Hämmare och inducerare av CYP3A kan öka och minska plasmakoncentrationerna av midazolam och därmed förstärka eller minska de farmakodynamiska effekterna av midazolam. Samtidig användning med måttliga CYP3A4-hämmare eller starka inducerare av CYP3A4 ska undvikas.

Den kliniska effekten av oralt midazolam kan vara starkare och ha längre varaktighet vid samtidig administrering med en CYP3A-hämmare. Dosminskning kan vara nödvändig. Omvänt kan effekten av midazolam minska och ha kortare varaktighet vid samtidig administrering med en CYP3A-inducerare, i vilket fall en dosökning kan behövas.

Med induktion och irreversibel hämning av CYP3A kan den farmakokinetiska effekten av midazolam pågå från flera dagar till några veckor efter administrering av en produkt som påverkar CYP3A-aktiviteten. Exempel på CYP3A-hämmare är vissa antibakteriella läkemedel (till exempel klaritromycin, erytromycin, isoniazid), antiretrovirala läkemedel (till exempel HIV-proteashämmare, såsom ritonavir och ritonavirboostade proteashämmare, delavirdin), kalciumkanalblockerare (till exempel verapamil, diltiazem), tyrosinkinashämmare (till exempel imatinib, lapatinib, idelalib) eller östrogenreceptormodifieraren raloxifen.

Exponeringen för midazolam förändras inte signifikant vid samtidig administrering av orala preventivmedel som innehåller etinylestradiol och norgestrel eller gestoden.

Midazolam är inte känt för att förändra farmakokinetiken för andra läkemedel.

CYP3A4-hämmare:

Mycket potenta hämmare: AUC för midazolam ökade >10 gånger och C_{max}-värdet >3 gånger. Följande läkemedel hör till denna kategori: ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare, inklusive ritonavirbostrade proteashämmare. **Samtidig användning av oralt midazolam med potenta CYP3A-hämmare är kontraindikerat (se avsnitt 4.3).**

Potenta hämmare: AUC för midazolam ökade >5–10 gånger och C_{max}-värdet >3 gånger. Till denna klass hör till exempel höga doser klaritromycin, tyrosinkinashämmare (såsom idelalisib) och HCV-proteashämmarna boseprevir och telaprevir. **Samtidig användning av oralt midazolam med boseprevir och telaprevir är kontraindikerat (se avsnitt 4.3).**

Måttliga hämmare: AUC för midazolam ökade 2–5 gånger och C_{max}-värdet 2–3 gånger. Denna klass inkluderar till exempel följande läkemedel: flukonazol, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, diltiazem, verapamil, nefazodon, NK1-receptorantagonister (aprepitant, netupitant, casopitant), tabimorelin och posakonazol.

Patienter som får midazolam och potenta eller måttliga CYP3A-hämmare bör övervakas noggrant eftersom biverkningarna av midazolam kan förvärras (se avsnitt 4.4).

Svaga hämmare: AUC för midazolam ökade 1,25–>2 gånger och C_{max}-värdet 1,25–>2 gånger. Följande läkemedel eller naturpreparat tillhör denna grupp: fentanyl, roxitromycin, cimetidin, ranitidin, fluvoxamin, bicalutamid, propiverin, everolimus, cyklosporin, simeprevir, grapefruktjuice, rödhatt och berberin (från goldenseal).

Samtidig administrering av midazolam med svaga CYP3A-hämmare förändrar i allmänhet inte signifikant den kliniska effekten av midazolam.

CYP3A4-inducerare:

Dosupptrappning av midazolam kan vara nödvändig när midazolamet administreras samtidigt med en CYP3A4-inducerare, särskilt om det är en potent CYP3A-inducerare ($\geq 80\%$ minskning av AUC), såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin, enalutamid och mitotan. Johannesört är en måttlig CYP3A-inducerare (50–80 % minskning av AUC), medan svaga inducerare (20–50 % minskning av AUC) är efavirenz, klobazam, ticagrelor, vemurafenib, quersetin (finns bland annat i *ginkgo biloba*) och ginseng (*panax ginseng*).

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner (DDI)

Samtidig administrering av midazolam med andra lugnande/hypnotiska medel, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i ökad sedering och hypnotisk effekt.

Exempel på sådana ämnen är alkohol, opioiderivat (används i smärtstillande medel, hostmedicin eller substitutionsbehandlingar), antipsykotika, andra bensodiazepiner som används som anxiolytika eller sömmedel, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva medel, antihistaminer och blodtrycksläkemedel som verkar via centrala nervsystemet. Midazolam sänker MAC-värdet för inhalede bedövningsmedel.

Samtidig användning av midazolam med alkohol och lugnande medel som påverkar centrala nervsystemet kan öka midazolamets sedativa effekt betydligt. Även risken för andnings- och hjärtdepression ökar. Alkohol ska undvikas i samband med användning av midazolam (se

avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig information om säker användning av midazolam under graviditet. Användning av bensodiazepiner bör undvikas under graviditeten.

Användning av bensodiazepiner under graviditetens första trimester misstänks ha samband med ökad risk för medfödda missbildningar. Om läkemedlet ordinerats till en kvinna som kan bli gravid, och om kvinnan planerar att bli gravid eller misstänker att hon kan bli gravid, måste hon kontakta den behandlande läkaren för att avbryta behandlingen.

Administrering av midazolam under graviditetens sista trimester eller vid höga doser under förlossningen har resulterat i oregelbundna hjärtslag hos fostret och hypotoni, svårigheter att suga, hypotermi och lätt andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Fortsatt användning av bensodiazepiner under sen graviditet kan orsaka fysiskt beroende hos det ofödda barnet. Efter födseln kan barnet också utveckla abstinenssymtom.

Amning

Eftersom midazolam utsöndras i bröstmjölk får det inte användas under amning.

Fertilitet

Om midazolam förskrivs till en kvinna i fertil ålder bör hon uppmanas att kontakta sin läkare (angående avbrytande av medicinen) om hon blir gravid eller misstänker att hon kan vara gravid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sedation, amnesi, nedsatt koncentration och nedsatt muskelfunktion försämrar förmågan att uppträda som trafikant eller utföra precisionskrävande uppgifter. Patienten ska informeras innan Dormicum ges att han eller hon inte får köra bil eller använda maskiner förrän han eller hon är fullständigt återhämtad.

Läkaren avgör när dessa aktiviteter kan återupptas. Om sömntiden är för kort eller patienten dricker alkohol kan uppmärksamheten försvagas (se 4.5).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med oralt midazolam (okänd frekvens eftersom tillgänglig information inte räcker för att bedöma förekomsten):

Förekomstfrekvensen definieras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ – $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ – $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), okänd (eftersom tillgängliga data inte är tillräckliga för att göra en bedömning).

Immunsystem	
Okänd	Allergi, angioödem

<i>Psykiska störningar</i>	
Okänd	Förvirring***, känslomässiga störningar*** Libidostörningar Depression (befintlig depression kan komma fram under användning av bensodiazepin) Rastlöshet*, upprördhet*, irritabilitet*, aggression*, vanföreställning*, ilska*, mardrömmar*, hallucinationer*, psykos*, olämpligt beteende* Beroende, abstinenssymtom Missbruk
<i>Nervsystem</i>	
Okänd	Dåsighet***, huvudvärk***, yrsel***, nedsatt uppmärksamhet***, ataxi*** Sedering (efter operation) Anterograd minnesförlust**
<i>Ögon</i>	
Okänd	Dubbelsyn***
<i>Hjärta</i>	
Okänd	Hjärtstopp, hjärtsvikt, Kounis syndrom*****
<i>Benstomme, muskler och bindvävnad</i>	
Okänd	Muskelsvaghet***
<i>Andningsvägar, bröstorg och lungmellanrum</i>	
Okänd	Andningsdepression
<i>Matsmältningsorgan</i>	
Okänd	Gastrointestinala störningar
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Okänd	Hudreaktioner
<i>Allmänna symptom och reaktioner på administreringsstället</i>	
Okänd	Utmattning
<i>Skador och förgifningar</i>	

Okänd	Fall, frakturer*****
-------	----------------------

Beroende: Användning (även vid terapeutiska doser) kan leda till utveckling av fysiskt beroende: avbrott i behandlingen kan leda till abstinenssymtom eller reboundfenomen, inklusive sömnlöshet, humörsvängningar, förvärrad ångest och rastlöshet (se avsnitt 4.4). Mentalt drogberoende kan utvecklas. Missbruk har rapporterats hos flera läkemedelsmissbrukare (se avsnitt 4.4).

* Sådana paradoxala reaktioner är kända vid användning av bensodiazepiner eller läkemedel av bensodiazepintyp. Läkemedlet bör avbrytas om sådana reaktioner uppstår. Dessa effekter är mer sannolika hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

** Anterograd minnesförlust kan uppstå vid terapeutiska doser, risken ökar med ökande dos. Amnesin kan vara förknippad med beteendestörningar (se avsnitt 4.4).

*** Dessa biverkningar uppträder främst i början av behandlingen och minskar vanligtvis när behandlingen fortsätter.

**** Risken ökar såväl hos äldre som hos dem som samtidigt tar lugnande medel, inklusive alkohol.

*****speciellt efter parenteral administrering

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera alla misstänkta biverkningar efter att godkännande för försäljning har beviljats. Det möjliggör en kontinuerlig utvärdering av nytta-risk-balansen för läkemedlet. Vårdpersonalen uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar till:

webbplatsen: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Bensodiazepiner orsakar vanligtvis dåsighet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av Dormicum är sällan livshotande om den används ensam, men kan orsaka areflexi, apné, hypotoni, hypotension, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall koma. Eventuell koma varar vanligtvis i några timmar, men särskilt hos äldre patienter kan den vara långvarig och intermittent. Bensodiazepinernas andningsnedsättande effekter är allvarigare hos patienter med luftvägssjukdom.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra sömnläkemedel som påverkar centrala nervsystemet, inklusive alkohol.

Behandling

Patientens vitala funktioner övervakas och stödbehandling ges utifrån patientens kliniska tillstånd. I synnerhet kan patienten behöva symptomatisk behandling för kardiorespiratoriska symtom eller symtom i centrala nervsystemet.

Vid överdosering av orala bensodiazepiner bör ytterligare absorption förhindras på lämpligt sätt, till exempel genom administrering av aktivt kol inom 1–2 timmar. Om aktivt kol ges är det viktigt att skydda andningsvägarna hos sömniga patienter. Vid blandad användning kan magsköljning övervägas men utförs inte rutinmässigt.

Om CNS-depressionen är allvarlig kan användning av flumazenil (en bensodiazepinantagonist) övervägas. Det bör endast ges under noggrant övervakade förhållanden. På grund av den korta halveringstiden (cirka en timme) ska patienter som får flumazenil övervakas efter att verkan har upphört. Flumazenil ska användas med yttersta försiktighet om överdosen innehåller ett tröskelsänkande läkemedel (till exempel tricykliska antidepressiva medel). Läs även produktresumén för flumazenil för att få mer information.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05CD08

Dormicum är ett kortverkande sömnmedel som verkar snabbt. Dormicum har också en ångestdämpande, hypnotisk, muskelavslappande och antikonvulsiv effekt. Dormicum försämrar psykomotoriska prestanda efter en engångs- och/eller upprepad dos men orsakar endast mindre hemodynamiska förändringar.

Effekterna av bensodiazepiner på centrala nervsystemet beror på förbättrad GABAergisk neurotransmission vid hämmande synapser. Under påverkan av bensodiazepiner ökar affiniteten hos GABA-receptorn för neurotransmittorer genom positiv alloster modulering, vilket ökar verkan av frisatt GABA på det postsynaptiska transmembrana kloridjonflödet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den aktiva substansen i Dormicum, midazolam, absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Efter en engångsdos på 15 mg uppnås maximal plasmakoncentration på 70 till 120 ng/ml inom en timme efter administreringen. Intag av föda förlänger tiden till maximal koncentration med cirka en timme, vilket tyder på fördröjd absorption av midazolam. Absorptionens halveringstid är 5–20 minuter.

Den absoluta biotillgängligheten är 30–70 % på grund av omfattande förstapassagemetabolism. Farmakokinetiken för midazolam är linjär över dosintervallet 7,5–20 mg oralt.

Distribution

Midazolam distribueras mycket snabbt till vävnader och i de flesta fall är distributionsfasen inte uppenbar eller är i stort sett avslutad 1–2 timmar efter oral administrering. Vid steady state är distributionsvolymen 0,7–1,2 l/kg. Midazolam är 96–98 % bundet till plasmaproteiner (främst albumin) och transporteras långsamt och endast i liten utsträckning i hjärnryggmärgsvätskan. Hos människor har midazolam visat sig passera placentan långsamt och komma in i fostrets blodcirkulation. Små mängder midazolam utsöndras också i bröstmjölk. Midazolam är inget substrat för transportproteiner för läkemedel.

Biotransformering

Midazolam elimineras främst genom biotransformering. Midazolam hydroxyleras via cytokrom P450 3A4 och 3A5-enzymerna. Oralt midazolam metaboliseras i tarmen och levern av CYP3A till alfa-hydroximidazolam och 4-hydroximidazolam. Alfa-hydroximidazolam är huvudmetaboliten i urin och plasma. Dess koncentration i plasman kan vara 30–50 % av midazolamkoncentrationerna. Efter en oral dos är förstapassagemetabolismen omfattande (30–60 %). Alfa-hydroximidazolam är farmakologiskt aktivt och är av signifikant (cirka 34 %) betydelse efter oralt administrerat midazolam.

Eliminering

Hos unga friska frivilliga försökspersoner är halveringstiden för midazolam 1,5–2,5 timmar. Elimineringshalveringstiden för alfa-hydroximidazolam är mindre än en timme, varför koncentrationen av moderföreningen och huvudmetaboliten minskar med samma hastighet efter administrering av midazolam. Mindre än 1 % av dosen utsöndras oförändrat i urinen. 60–80 % av dosen utsöndras i urinen som glukurokonjugerat alfa-hydroximidazolam. Midazolam ackumuleras inte när det tas en gång per dygn. Upprepade doser har ingen effekt på läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Farmakokinetik i specialgrupper

Äldre (över 60 år) Halveringstiden för eliminering av midazolam förlängdes signifikant hos män över 60 år. Den var 2,5 gånger längre än för yngre män. Total clearance för midazolam minskade signifikant hos äldre män och biotillgängligheten för oralt midazolam ökade signifikant. Hos kvinnliga försökspersoner observerades ingen signifikant skillnad mellan äldre och yngre.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för midazolam förändrades signifikant hos patienter med levercirros. Elimineringshalveringstiden var längre och den absoluta biotillgängligheten ökade signifikant jämfört med friska frivilliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för midazolam förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den största renalt utsöndrade farmakologiskt aktiva metaboliten, alfa-hydroximidazolam, ackumuleras dock hos patienter med nedsatt njurfunktion. Detta orsakar långvarig sedering. Oralt midazolam ska därför administreras med försiktighet och vid lägsta möjliga dos (se avsnitt 4.2).

Överviktiga personer

Distributionsvolymen ökar hos överviktiga. Därför är den genomsnittliga halveringstiden för midazolam längre hos överviktiga än hos normalviktiga personer (5,9 timmar kontra 2,3 timmar). Ingen skillnad observerades i biotillgänglighet för midazolam mellan personer med övervikt och normalvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Carcinogenitet

Midazolam administrerades till möss tillsammans med mat i två år i doser på 1, 9 och 80 mg/kg/dag. I gruppen med den högsta dosen observerades en signifikant ökning av förekomsten av levertumörer hos honnöss. En liten men statistiskt signifikant ökning av förekomsten av godartade sköldkörteltumörer observerades hos hannöss i samma grupp. En midazolammaleatdos på 9 mg/kg/dag (25 gånger den humana dosen på 0,35 mg/kg) ökade

inte tumörutvecklingen. Mekanismen för uppkomsten av ovanstående tumörer är oklar. De observerades endast i samband med kronisk dosering. Hos människor är doseringen vanligtvis begränsad till en eller några gånger.

Mutagenicitet

Vid testning med Salmonella typhimurium (fem bakteriestammar), lungceller från kinesisk hamster, humana lymfocyter eller mikronukleustest på mus uppvisade midazolam ingen mutagenicitet.

Fertilitet

Midazolam påverkade inte fertiliteten i en reproduktionsstudie där både hon- och hanrättor fick upp till tio gånger den humana iv-dosen på 0,35 mg/kg.

Teratogenicitet

Vid doser som var fem och tio gånger större än den humana iv-dosen på 0,35 mg/kg befanns midazolammaleat inte vara teratogent hos kanin.

Reproduktionstoxicitet

Ungefär tio gånger den humana dosen på 0,35 mg/kg visade sig inte påverka graviditetsförloppet eller amningen negativt i råttstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

7,5 mg: Vattenfri laktos, förgelatiniserad stärkelse, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat.

15 mg: Vattenfri laktos, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat.

Filmbeläggning

7,5 mg: Hypromellos, talk och titandioxid (E171).

15 mg: Hypromellos, polyakrylatdispersion 30 %, makrogol 400 och 6000, talk, karmellosnatrium, titandioxid (E171) och indigokarmin (E132).

6.2 Inkompatibiliteter

Inga farmakokemiska inkompatibiliteter har konstaterats.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

7,5 mg: Förvaras under 30 °C.

15 mg: Förvaras under 30 °C. Förvara blisterskivan i ytterförpackningen. Känslig för ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 filmdragerade tabletter PVC/PVDC/aluminiumblisterförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7,5 mg: 9857

15 mg: 9054

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

7,5 mg:

Datum för godkännande för försäljning: 21.12.1988

Datum för senaste förnyelse: 20.3.2008

15 mg:

Datum för godkännande för försäljning: 3.7.1985

Datum för senaste förnyelse: 20.3.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.08.2023