

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dormicum, 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab midasolaammaleaati koguses, mis vastab 7,5 mg midasolaamile.

INN. *Midazolamum*

Abiaine: laktoosmonohüdraat, veevaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Ovaalne, kumera pinnaga valge või peaaegu valge värvusega tablett, mille ühel küljel on märgistus „ROCHE 7,5“ ja teisel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lühiajalist medikamentoosset ravi vajavad unehäired.

Sedatiivne premedikatsioon enne diagnostiliste või kirurgiliste protseduuride läbiviimist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik. Üldiselt varieerub ravi kestus mõnest päevast maksimaalselt kahe nädalani. Annuse järk-järgulist vähendamist tuleb kohandada individuaalselt. Ravi Dormicum'iga ei tohi lõpetada järsku (vt lõik 4.4).

Teatud juhtudel võib osutada vajalikuks pikem raviperiood. Sellisel juhul tuleb patsiendi seisundit eelnevalt hinnata. Kuna Dormicum'i tablettide toime algab kiiresti, tuleb neid võtta vahetult enne magamaminekut. Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega. Dormicum'i võib võtta igal kellaajal eeldusel, et järgnevalt on võimalik häirimatult magada vähemalt 7...8 tundi.

Tavaline annus

Annusevahemik: 7,5...15 mg.

Ravi tuleb alustada väikseima soovitava annusega. Mitte ületada maksimaalset annust, sest sellega kaasneb kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete (sh kliiniliselt olulise respiratoorse ja kardiovaskulaarse depressiooni) riski suurenemine.

Premedikatsioon

Premedikatsiooniks manustatakse Dormicum'i 30...60 min enne protseduuri.

Eakad ja/või nõrgestatud patsiendid

Eakatele ja/või nõrgestatud organismiga patsientidele soovitav annus on 7,5 mg. Eakatel patsientidel ilmnes tugevam sedatiivne toime, mistõttu võib samuti suurened kardiorespiratoorse depressiooni

oht. Dormicum'i tuleb eakatel patsientidel kasutada väga ettevaatlikult ning vajadusel kaaluda väiksema annuse kasutamist.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni häirega patsientidele on soovitatav annus 7,5 mg. Dormicum'i tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada väga ettevaatlikult. Vajadusel tuleks kaaluda väiksema annuse kasutamist (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Raske neerukahjustusega patsientidel võib tekkida midasolaami põhimetaboliidi (1'-hüdroksümidasolaami glükuroniidi) kuhjumine, mille tagajärjel on sedatsioon enam väljendunud ja kestab kauem, samuti võib tekkida kliiniliselt oluline respiratoorne ja kardiovaskulaarne depressioon. Seetõttu peab Dormicum'i nendel patsientidel kasutama ettevaatusega. Soovitatav annus on 7,5 mg ning vajadusel tuleks kaaluda väiksema annuse kasutamist.

4.3 Vastunäidustused

- Raske hingamispuudulikkus.
- Raske maksapuudulikkus.
- Uneapnoe sündroom.
- Kasutamine lastel.
- Teadaolev ülitundlikkus bensodiasepiinide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- *Myasthenia gravis*.
- Samaaegne ravi ketokonasooli, itrakonasooli, vorikonasooli või HIV proteaasi inhibiitoritega (sh ritonaviiriga potentsioneeritud proteaasi inhibiitorite ravimvormid) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidele tuleb anda informatsiooni järgmiste hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta.

Tolerantsus

Mõned nädalad kestnud korduva kasutamise järgselt võib tekkida lühitoimeliste bensodiasepiinide uinutava toime mõningane vähenemine.

Ravi kestus

Bensodiasepiinidega ravi kestus peab olema nii lühiajaline kui võimalik (vt lõik 4.2) ning ei tohi ületada kahte nädalat. Annuse järk-järgulist vähendamist tuleb kohandada individuaalselt. Kui raviperiood on pikem, peab sellele eelnema patsiendi seisundi hindamine.

Tagasilöögifenomenina tekkiv unetus

Pärast Dormicum-ravi lõpetamist võib uuesti tekkida unetus, mis võib olla enam väljendunud kui enne ravi alustamist („tagasilöögi unetus“). See on mööduv sündroom, millega võivad kaasned muud reaktsioonid, sh meeleolu muutused, ärevus ja rahutus. Tagasilöögifenomeni risk on suurem pärast ravi järsku lõpetamist. Seetõttu on soovitatav Dormicum'i annust vähendada järk-järgult.

Amneesia

Dormicum võib põhjustada anterograadset amneesiat, mis tekib sagedamini esimeste tundide jooksul pärast ravimi manustamist. Selle riski vähendamiseks peab patsient saama 7...8 tundi häirimatult magada (vt lõik 4.8).

Jääktoimed

Kui Dormicum'i suukaudne annus ei ületa 15 mg ööpäevas ja patsient saab vähemalt 7...8 tundi häirimatult magada, ei täheldata Dormicum'i tablettide suukaudse manustamist järgselt jääktoimeid. Seda on kinnitanud kliiniline uurimine tundlike farmakoloogilisi meetodeid kasutades.

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Bensodiasepiinide kasutamisel esineb teadaolevalt paradoksaalseid reaktsioone, nagu rahutus, ärevus, ärrituvus, agressiivsus ja harvem meelepetted, raevuhood, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psühhos, kohatu käitumine ja muud käitumuslikud kõrvaltoimed. Sellisel juhul tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Neid toimeid esineb suurema tõenäosusega eakatel.

Patsientide erigrupid

Eakatele ja/või nõrgestatud organismiga patsientidele, samuti hingamis- või südameveresoonkonna häiretega patsientidele soovitatakse annus on 7,5 mg. Nimetatud patsiendid võivad olla tundlikumad midasolaami kliiniliste kõrvaltoimete suhtes (nagu kardiorespiratoorne depressioon). Seetõttu tuleb nendel patsientidel Dormicum'i kasutada väga ettevaatlikult ning vajadusel tuleks kaaluda väiksema annuse kasutamist (vt lõik 4.2).

Annustamisjuhised maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidele on toodud lõigus 4.2.

Bensodiasepiin ei soovitata kasutada psühhootilise haiguse esmaseks raviks. Depressiooni või depressiooniga seotud ärevuse raviks ei tohi bensodiasepiin kasutada üksinda, kuna nendel patsientidel võib tekkida suitsidaalne käitumine.

Alkoholi/kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite samaaegne kasutamine

Vältida tuleb Dormicum'i kasutamist koos alkoholi ja/või kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega. Samaaegsel kasutamisel võib tugevneda Dormicum'i kliiniline toime, sh tekkida tugev sedatsioon, kliiniliselt oluline respiratoorne või kardiovaskulaarne depressioon (vt lõik 4.5).

Anamneesis alkoholi või narkootikumide kuritarvitamine

Dormicum'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on anamneesis alkoholism või narkomaania.

Manustamine koos CYP3A aktiivsust muutvate ravimitega

Midasolaami farmakokineetika muutub patsientidel, kes saavad samaaegselt CYP3A inhibeerivaid või indutseerivaid ravimeid. Selle tagajärjel võivad ravimi kliiniline toime ja kõrvalnähud vastavalt tugevneda või nõrgeneda (vt lõik 4.5).

Laktoositalumatus

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lapp-laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäired.

Sõltuvus

Dormicum'i kasutamine võib viia füüsilise ja psüühilise sõltuvuse tekkeni. Sõltuvuse kujunemise risk tõuseb suuremate annuste ja pikema ravikestuse puhul; see on suurem ka alkoholi ja/või narkootikumide kuritarvitamise anamneesiga patsientidel.

Võõrutusnähud

Võõrutusnähtudeks võivad olla peavalu, lihasvalu, tugev ärevus, pingeseisund, rahutus, segasus ja ärrituvus. Rasketel juhtudel võivad tekkida järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, jäsemete tuimus või surisemine, suurenenud tundlikkus valguse, müra ja kehalise kokkupuute suhtes, hallutsinatsioonid või krambid.

Kuna võõrutusnähtude/tagasilöögi unetuse tekkerisk on suurem ravi järsul lõpetamisel, soovitatakse annuseid vähendada järk-järgult.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Kuna midasolaam metaboliseerub peaaegu ainult tsütokroom P450 3A (CYP3A) vahendusel, võivad CYP3A modulaatorid muuta midasolaami plasmakontsentratsiooni ja seeläbi ravimi kliinilist toimet.

Koos CYP3A inhibiitoriga manustades võib suukaudse midasolaami kliiniline toime olla tugevam ja kesta kauem, mistõttu võib olla vaja annust vähendada. Koos CYP3A indutseerijaga manustades võib aga midasolaami toime olla nõrgem ja kesta lühemat aega, mistõttu võib olla vaja annust suurendada.

CYP3A indutseerimise ja pöördumatu inhibeerimise (nn mehhanismipõhine inhibeerimine) korral võib toime midasolaami farmakokineetikale püsida mitu päeva kuni mõned nädalad pärast CYP3A modulaatori manustamist. Sellisteks ravimiteks on klaritromütsiin, erütromütsiin, HIV proteaasi inhibiitorid, verapamiil, diltiaseem.

Suukaudsete kontratseptiivide etüüülöstradioli/norgestreeli (mehhanismipõhised inhibiitorid) samaaegsel manustamisel midasolaami ekspositsioon oluliselt ei muutu.

CYP3A inhibiitorite klassifikatsioon

CYP3A inhibiitoreid võib klassifitseerida vastavalt nende inhibeeriva toime tugevusele ja kliiniliste muutuste tähtsusele, mis ilmnevad nende samaaegsel manustamisel koos suukaudse midasolaamiga:

- **Väga tugevad inhibiitorid:** Midasolaami AUC suureneb üle 10 korra ja C_{max} üle 3 korra. Siia kuuluvad järgmised ravimid: ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiriga potentsseeritud proteaasi inhibiitorid:

Midasolaami ja väga tugevate CYP3A inhibiitorite suukaudne koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

- **Tugevad inhibiitorid:** Midasolaami AUC suureneb 5...10 korda ja C_{max} üle 3 korra.
- **Mõõdukad inhibiitorid:** Midasolaami AUC suureneb 2...5 korda ja C_{max} 2...3 korda. Järgnevalt loetletud ravimid on mõõdukad inhibiitorid: flukonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil, nefasodoon, aprepitant, tabimoreliin.

Midasolaami kombineerimisel tugevate ja mõõdukate CYP3A inhibiitoritega peab hoolikalt jälgima patsiendi seisundit, mis võib muuta patsiendi eriti tundlikuks midasolaami võimalike kliiniliste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).

- **Nõrgad inhibiitorid:** Midasolaami AUC suureneb 1,25...<2 korda või C_{max} 1,25...<2 korda. Sellesse kategooriasse kuuluvad järgmised ravimid ja taimsed preparaadid: posakonasool, roksitromütsiin, tsimetidiin, ranitidiin, fluvoksamiin, bikalutamiid, propiveriin, greibimahl, punane päevakübar ja kuldjuur.

Midasolaami samaaegne manustamine koos nõrkade CYP3A inhibiitoritega ei vii tavaliselt midasolaami kliinilise toime olulise muutuseni.

CYP3A indutseerivad ravimid

Patsiendid, kes saavad midasolaami kombinatsioonis CYP3A indutseerivate ravimitega, võivad vajada midasolaami suuremas annuses, eriti kui midasolaami manustatakse koos tugevate CYP3A indutseerijatega. Tuntud tugevad CYP3A indutseerijad on rifampitsiin, karbamasepiin ja fenütoiin, samal ajal kui mõõdukad CYP3A indutseerijad on efavirens ja naistepuna.

Farmakodünaamilised koostoimed

Midasolaami samaaegne manustamine koos teiste sedatiivse/hüpnootilise toimega ainetega viib suure tõenäosusega nende toimete tugevnemiseni. Sellisteks sedatiivse/hüpnootilise toimega aineteks on alkohol, opiaadid/opioidid (kui neid kasutatakse analgeetikumide, köhapärssijate või asendusravimitena), antipsühhootikumid, anksiolüütikumide või hüpnootikumidena kasutatud teised bensodiasepiinid, barbituraadid, propofool, ketamiin, etomidaat; sedatiivsed antidepressandid, antihistamiinikumid ja tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid. Midasolaami toimel väheneb inhaleeritavate anesteetikumide minimaalne alveolaarne kontsentratsioon (MAC).

Midasolaami samaaegsel manustamisel koos kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega (sh alkoholiga) suureneb sedatsiooni pikenemise ja kardiorespiratoorse depressiooni tekkevõimalus. Vältida tuleb alkoholi ja midasolaami kooskasutamist (vt lõik 4.4).

Tähelepanuvõimet/mälu parandavad ravimid (nt atsetüülkoliini esteraasi inhibiitor füsostigmiin) pärsivad midasolaami uinutavat toimet. Sarnaselt pärssis 250 mg kofeiini osaliselt midasolaami sedatiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Midasolaami raseduseaegse ohutuse hindamiseks piisavad andmed puuduvad. Bensodiasepiine tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui puudub ohutum alternatiiv.

Kui ravim määratakse fertiilses eas naisele, tuleb teda informeerida, et raseduse planeerimise või kahtluse korral tuleb seoses ravimi ärajätmisega pöörduda arsti poole.

Midasolaami kasutamine raseduse viimasel trimestril või suurtes annustes sünnituse ajal on põhjutanud lootel südame löögisageduse häired, hüpotooniat, nõrka imemisrefleksi ja hüpotermiat ning vastündinul mõõdukat hingamisdepressiooni.

Lisaks võib raseduse viimases staadiumis pidevalt bensodiasepiine kasutanud emade lastel välja kujuneda füüsiline sõltuvus, mille tõttu esineb risk võõrutusnähtude tekkeks postnataalses perioodis.

Kuna midasolaam eritub rinnapiima, ei tohi Dormicum'i imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sedatsioon, amneesia, tähelepanuvõime langus ja lihasfunktsiooni häired võivad vähendada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tähelepanuvõime languse tõenäosus suureneb juhul, kui une kestus ei ole piisav.

4.8 Kõrvaltoimed

Midasolaami suukaudsel manustamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid (*esinemissagedus teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*):

Esinemissageduse kategooriad on järgmised:

väga sage: $\geq 1/10$;

sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$;

aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$;

harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$;

väga harv: $< 1/10000$;

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
esinemissagedus teadmata	ülitundlikkus, angioödeem

<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
esinemissagedus teadmata	segasusseisund***, emotsionaalne häire*** libiido muutused depressioon (bensodiasepiinide kasutamise ajal võib avalduda olemasolev depressioon) rahutus*, ärevus*, ärrituvus*, agressiivsus*, meelepetted*, raevuhood*, hirmuunenäod*, hallutsinatsioonid*, psühhoos*, kohatu käitumine* füüsiline sõltuvus, võõrutussündroom ravimi kuritarvitamine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
esinemissagedus teadmata	unisus***, peavalu***, pearinglus***, tähelepanuvõime langus***, ataksia*** sedatsioon (postoperatiivne) anterograadne amneesia**
<i>Silma kahjustused</i>	
esinemissagedus teadmata	kahelinägemine***
<i>Südame häired</i>	
esinemissagedus teadmata	südameseiskus, südamepuudulikkus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
esinemissagedus teadmata	lihasnõrkus***
<i>Respiratoorsed häired</i>	
esinemissagedus teadmata	hingamisdepressioon
<i>Seedetrakti häired</i>	
esinemissagedus teadmata	seedetrakti häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
esinemissagedus teadmata	nahareaktsioonid
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
esinemissagedus teadmata	väsimus***
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	
esinemissagedus teadmata	kukkumised, luumurrud****

Sõltuvus: (isegi terapeutiliste annuste) kasutamine võib viia füüsilise sõltuvuse kujunemiseni. Ravi lõpetamisel võivad tekkida võõrutusnähtud või tagasilöögifenomen, sh tagasilöögi unetus, meeleolu muutused, ärevus ja rahutus (vt lõik 4.4). Tekkida võib psüühiline sõltuvus. Ravimi kuritarvitamist on kirjeldatud mitmeid ravimeid kuritarvitavatel inimestel (vt lõik 4.4).

* Sellised paradoksaalsed reaktsioonid tekivad teadaolevalt bensodiasepiinide või bensodiasepiinisarnaste ravimite kasutamisel. Sellisel juhul tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Need toimed tekivad suurema tõenäosusega eakatel (vt lõik 4.4).

** Terapeutiliste annuste kasutamisel võib tekkida anterograadne amneesia, mille risk suureneb suuremate annuste kasutamisel. Amnestilised toimed võivad olla seotud kohatu käitumisega (vt lõik 4.4).

*** Need kõrvaltoimed tekivad enamasti ravi alguses ning tavaliselt kaovad ravimi korduval manustamisel.

**** Kukkumiste ja luumurdude risk on suurem rahustite (kaasa arvatud alkohoolsete jookide) samaaegsel kasutamisel ning eakatel patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Bensodiasepiinid põhjustavad sageli uimasust, ataksiat, düsartriid ja nüstagme. Dormicum'i üleannustamine on harva eluohtlik, kui ravimit manustatakse üksinda, kuid võib põhjustada arefleksiid, apnoed, hüpotooniid, hüpoteensiooni, kardiorespiratoorset depressiooni ja harva koomat. Kooma kestab tavaliselt mõne tunni, kuid võib olla pikaajalisem ja tsükliline, eriti eakatel patsientidel. Respiratoorse haigusega patsientidel on bensodiasepiini hingamist pärssiv toime tõsisem. Bensodiasepiinid suurendavad teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite, sh alkoholi toimet.

Ravi

Jälgida tuleb patsiendi elulisi näitajaid ja alustada toetavat ravi vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile. Eelkõige võivad patsiendid vajada sümptomaatilist ravi kardiorespiratoorsete või kesknärvisüsteemi toimete tõttu.

Suukaudsel manustamisel tuleb edasise imendumise vältimiseks kasutada sobivat meetodit, nt aktiivsõe manustamist 1...2 tunni jooksul. Uimasusega patsientidel on aktiivsõe manustamisel tähtis tagada hingamisteede kaitse. Kui on manustatud mitut ravimit, võib kaaluda maoloputust, kuid mitte rutiinse meetodina.

Tõsise kesknärvisüsteemi depressiooni korral kaaluda bensodiasepiini antagonisti flumaseeniili kasutamist. Seda tohib manustada ainult hoolika jälgimise tingimustes. Ravimil on lühike poolväärtusaeg (ligikaudu üks tund), mistõttu flumaseeniili saanud patsiendid vajavad jälgimist pärast toime kadumist. Flumaseeniili tuleb väga ettevaatlikult kasutada koos krambiläve alandavate ravimitega (nt tritsüklilised antidepressandid). Lisainformatsiooni saamiseks selle ravimi õige kasutamise kohta lugeda flumaseeniili ravimi omaduste kokkuvõtet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uinutid ja rahustid,
ATC-kood: N05CD08.

Midasolaamil on uinutav toime, mida iseloomustab kiire algus ja lühike kestus. Lisaks on ka anksiolüütiline, hüpnootiline, krambilvastane ja müorelakseeriv toime. Midasolaam mõjutab psühhomotoorset funktsiooni ühekordse ja/või korduva manustamise järgselt, kuid põhjustab minimaalseid hemodünaamika muutusi.

Sarnaselt teiste bensodiasepiinidega arvatakse, et midasolaami toimet vahendab peamiselt agonistlik seondumine gamma-aminovõihappe retseptoritega (GABA_A) kesknärvisüsteemis. Hüpooteesi kohaselt

ei aktiveeri bensodiasepiinid otseselt GABA_A retseptoreid, vaid vajavad toime avaldumiseks endogeenset ligandi (st GABA^t).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustamisel imendub midasolaam kiiresti ja täielikult.

Ulatusliku esmase maksapassaaži läbimise tõttu on suukaudse midasolaami absoluutne biosaadavus 30...70%. Suukaudsete annuste vahemikus 7,5...20 mg on midasolaami farmakokineetika lineaarne. Dormicum[®]i 15 mg tableti ühekordse manustamise järgselt saavutatakse ühe tunni jooksul maksimaalne plasmakontsentratsioon 70...120 nanogrammi/ml. Koos toiduga manustamisel pikeneb maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg ligikaudu ühe tunni võrra, mis viitab midasolaami imendumiskiiruse vähenemisele. Imendumise poolväärtusaeg on 5...20 minutit.

Jaotumine

Midasolaami jaotumine kudedesse on kiire. Enamikel juhtudest puudub selge jaotumisfaas või on jaotumine lõppenud 1...2 tunni jooksul pärast ravimi suu kaudu manustamist. Jaotusruumala püsiseisundis on 0,7...1,2 l/kg. 96...98% midasolaamist seondub plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Tserebrospinaalvedelikku jõuab midasolaam aeglaselt ja väheolulises koguses. Inimestel läbib midasolaam aeglaselt platsenta ja jõuab loote vereringesse. Midasolaam eritub väikestes kogustes rinnapiima.

Metabolism

Midasolaam elimineeritakse peaaegu täielikult biotransformatsiooni teel. Alla 1% annusest leidub uriinis muutumatu kujul. Midasolaami hüdroksüleeritakse tsütokroom P450, CYP3A isoensüümide poolt. Mõlemad isoensüümid (CYP3A4 ning ka CYP3A5) osalevad aktiivselt maksas toimivas midasolaami oksüdatiivses metabolismis.

Kaks põhimetaboliiti on 1'-hüdroksümidasolaam (nimetatakse ka α -hüdroksümidasolaamiks) ja 4-hüdroksümidasolaam. Plasmas ja uriinis on põhimetaboliidiks 1'-hüdroksümidasolaam. 60...80% annusest glükuroniseeritakse ja eritub uriiniga 1'-hüdroksümidasolaami glükuroniidi kujul. 1'-hüdroksümidasolaami plasmakontsentratsioon võib moodustada 30...50% midasolaami omast. 1'-hüdroksümidasolaam on farmakoloogilise toimega ja toetab märkimisväärselt (kuni 34% ulatuses) suukaudse midasolaami toimet.

Puuduvad tõendid kliiniliselt olulise geneetilise polümorfismi kohta midasolaami oksüdatiivse metabolismi osas.

Eritumine

Noortel tervetel vabatahtlikel on eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikus 1,5...2,5 tundi.

Midasolaam ei kuhju üks kord päevas manustamisel. Midasolaami korduv manustamine ei indutseeri ravimeid metaboliseerivaid ensüüme.

1'-hüdroksümidasolaami eliminatsiooni poolväärtusaeg on alla ühe tunni.

Eakad

Üle 60-aastastel meestel midasolaami eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes 2,5 korda võrreldes nooremate meestega. Eakatel meestel vähenes oluliselt midasolaami kogukliirens ja suurenes märkimisväärselt suukaudse tableti biosaadavus. Samas ei täheldatud olulisi erinevusi eakate ja nooremate naiste vahel.

Maksakahjustusega patsiendid

Kroonilise maksahaigusega (sh kaugelearenenud maksatsirroosiga) patsientidel ei muutunud oluliselt midasolaami farmakokineetika. Eriti pikenes tsirroosiga patsientidel maksakliirensi aeglustumise tõttu eliminatsiooni poolväärtusaeg ning suurenes oluliselt suukaudse midasolaami absoluutne biosaadavus kontrollgrupiga võrreldes.

Neerukahjustusega patsiendid

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei muutunud midasolaami farmakokineetika. Kuid raske kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel kuhjub midasolaami põhimetaboliit

1'-hüdroksümidasolaami glükuroniid, mis eritub neerude kaudu. Kuhjumise tagajärjel tekib sedatsiooni pikenemine. Seetõttu tuleb neerukahjustusega patsientidele suukaudset midasolaami manustada ettevaatusega.

Ülekaalulised patsiendid

Ülekaalulistel patsientidel suureneb midasolaami jaotusruumala. Seetõttu on ülekaalulistel patsientidel midasolaami keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikem kui normaalkaalulistel patsientidel (5,9 vs 2,3 tundi). Ülekaalulistel patsientidel ei olnud midasolaami tableti suukaudne biosaadavus erinev normaalkaaluliste patsientidega võrreldes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba laktoos,
Mikrokristalne tselluloos,
Eelželatiniseerituditärklis,
Magneesiumstearaat,
Hüpromelloos,
Talk,
Titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al blister. Pakendis 10 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn,

8. MÜÜGILOA NUMBER

087694

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

25.02.2000/27.09.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015