

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▲ Flormidal® 15 mg, film tableta
Pakovanje: blister, 3 x 10 film tableta

Proizvođač: GALENIKA AD BEOGRAD
u saradnji sa F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD,
Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Adresa: Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska

Podnosilac zahteva: GALENIKA AD BEOGRAD

Adresa: Batajnički drum b.b., Beograd

Napomena: Δ prazan trougao u boji teksta, ▲ pun trougao crvene boje i § simbol pragrafa u boji teksta (Član 83. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Službeni glasnik RS", br. 41/2011 od 10.6.2011. godine)).

1. IME LEKA

▲ Flormidal[®], 15 mg, film tableta
INN: midazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 15 mg midazolama, u obliku midazolam-maleata.
Pomoćna supstanca: laktoza, bezvodna
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, skoro bele do žućkasto bele boje sa podeonom linijom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajna terapija nesanice.

Benzodiazepini su indikovani samo kod teških poremećaja spavanja koji onemogućavaju funkcionisanje pacijenta i dovode do ekstremne uznemirenosti.

Priprema pacijenta (premedikacija) za hirurške ili dijagnostičke procedure.

4.2. Doziranje i način primene

Benzodiazepine treba primenjivati samo nakon pažljivog razmatranja indikacija i što kraće da bi se izbegao rizik od pojave zavisnosti. Uopšteno, lečenje traje od nekoliko dana do maksimalno dve nedelje. Lečenje ne treba prekidati naglo i isključivanje leka se mora prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno. Ukoliko postoji potreba za produženim lečenjem (duže od dve nedelje), pacijent mora biti pod nadzorom.

U slučajevima gde je potrebno produžiti lečenje preko dve nedelje, neophodna je prethodna ponovna procena stanja pacijenta. Zbog brzog početka dejstva, midazolam tablete se uzimaju neposredno pre spavanja sa tačnošću. Midazolam tablete se mogu uzeti u bilo koje doba dana, obezbeđujući pacijentu najmanje 7-8 sati nesmetanog sna.

Standardno doziranje

Standardna doza midazolama iznosi 7,5 mg do 15 mg.

Lečenje treba započeti najmanjom preporučenom dozom. Maksimalna preporučena se doza se ne sme prekoračiti zbog povećanog rizika od neželjenih efekata CNS-a, uključujući klinički značajnu depresiju kardiovaskularnog i respiratornog sistema.

Premedikacija

U premedikaciji lek se primenjuje 30-60 minuta pre planirane intervencije.

Specifično doziranje

Broj rešenja: 515-01-00232-16-001 od 26.08. 2016. za lek ▲ Flormidal[®], film tableta, 30 x (15 mg)

Stariji i/ili iscrpljeni pacijenti

Kod starijih i/ili iscrpljenih pacijenta preporučena doza je 7,5 mg. Kod starijih pacijenata midazolam ima jače izraženo sedativno dejstvo, zbog čega ove osobe mogu biti u većem riziku od kardiovaskularne i respiratorne depresije. Kod ovih pacijenata se lek mora primenjivati veoma oprezno i može se razmotriti primena niže doze ukoliko je neophodno.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre preporučena doza iznosi 7,5 mg i lek se mora primenjivati veoma pažljivo. Ukoliko je neophodno, može se razmotriti primena niže doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega može doći do nakupljanja glavnog metabolita midazolama, 1'-hidroksimidazolam glukuronida, dovodeći do izraženije i duže sedacije koja može prouzrokovati klinički značajnu depresiju respiratornog i kardiovaskularnog sistema. Stoga, midazolam treba primenjivati veoma oprezno kod ovih pacijenata. Preporučena doza je 7,5 mg, a može se razmotriti i primena niže doze, ukoliko je neophodno.

4.3. Kontraindikacije

- Teška respiratorna insuficijencija;
- teška insuficijencija jetre;
- sindrom apneje tokom sna;
- primena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina
- poznata reakcija preosetljivosti na benzodiazepine ili bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1);
- Miastenia gravis;
- istovremena terapija sa ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom i inhibitorima HIV proteaze, uključujući kombinovane preparate inhibitora proteaze koji sadrže ritonavir (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Flormidal nije indikovano kao samostalan lek za terapiju psihoza i depresija povezanih sa nesanicom (opasnost od suicida kod ovih bolesti). U tim slučajevima bi najpre trebalo tretirati osnovnu bolest.

U slučaju pacijenata kod kojih anamneza ukazuje na zloupotrebu alkohola ili lekova, benzodiazepine bi trebalo propisivati sa naročitim oprezom.

Kao što je to slučaj i sa drugim lekovima koji imaju sedativno dejstvo, u slučaju pacijenata sa organskim moždanim promenama, pacijenata koji pate od respiratorne insuficijencije, pacijenata koji su u lošem opštem zdravstvenom stanju i pacijenata koji su izloženi vanrednom psihičkom stresu, neophodno je biti oprezan pri doziranju leka (povišena osetljivost na lekove).

Istovremeno davanje midazolama oralnim putem i ketokonazola, nefazodona, itraconazola, flukonazola ili eritromicina se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

U slučaju istovremene terapije sa lekovima koji imaju depresorno dejstvo na centralni nervni sistem, kao i

supstancama, inhibitorima određenih hepatičkih enzima (naročito citohrom P-450 3A), kao što su na primer eritromicin, sakvinavir, ili nefazodon, vreme eliminacije leka može da se produži (videti odeljak 4.3. i 4.5). Dozu midazolama neophodno je naročito pažljivo prilagoditi: smanjenje u slučaju eritromicina, diltiazema, verapamila, sakvinavira; povećanje u slučaju karbamazepina, fenitoina i rifampicina (videti odeljak 4.5).

Pacijenta je neophodno upozoriti o štetnom dejstvu istovremenog konzumiranja ovog leka i alkohola, pošto ova kombinacija može da pojača neželjena dejstva obe supstance. S obzirom na to da interakcije leka Flormidal i alkohola ili drugih lekova koji utiču na CNS mogu da dovedu do neuobičajenog ili poremećenog ponašanja, neophodno je izbegavanje konzumiranja alkohola pre ili za vreme uzimanja leka. Trebalo bi izbegavati i propisivanje leka pacijentima koji uzimaju lekove koji deluju na centralni nervni sistem (videti odeljak 4.5).

Tolerancija

Do smanjenja efikasnosti benzodiazepina sa kratkim dejstvom može doći nakon ponovljene upotrebe tokom nekoliko nedelja.

Rebound insomnia (nesanica usled povratnog efekta)

Nakon prekida terapije midazolamom može da se pojavi nesanica težeg stepena nego pre početka terapije (*rebound insomnia*). „Rebound insomnia” je prolazni sindrom i može biti praćena promenama raspoloženja, anksioznošću i nemirom. Rizik od *rebound* fenomena je veći pri naglom prekidu terapije, te se preporučuje postepeno smanjenje doze.

Amnezija

Lek Flormidal može da izazove anterogradnu amneziju. Ovo stanje se najčešće javlja u roku od prvih nekoliko sati nakon primene leka. Pacijentu se po uzimanju leka mora obezbediti 7 - 8 sati neprekidnog sna da bi se smanjio rizik od pojave anterogradne amnezije.

Rezidualni efekti (zaostali efekti)

Kod normalnih pacijenata nisu uočeni rezidualni efekti po davanju leka, ukoliko oralno primenjena doza leka Flormidal, nije iznosila više od 15 mg dnevno i ukoliko je po uzimanju leka pacijentu omogućen neometan san u trajanju od 7-8 sati. Ovo potvrđuju i klinička ispitivanja dobijena zahvaljujući osetljivim farmakološkim metodama.

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Pri upotrebi benzodiazepina mogu da se jave i paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost i agresivnost i ređe sumanute ideje, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, neadekvatno ponašanje i drugi neželjeni oblici ponašanja. Ukoliko se pojavi neki od simptoma, primenu leka treba prekinuti. Ova dejstva će se verovatnije javiti kod starijih pacijenata.

Posebne grupe pacijenata

Kod starijih i/ili iscrpljenih pacijenata koji pate od respiratornih ili kardiovaskularnih problema preporučena doza je 7,5 mg. Kod ovih pacijenata veća je verovatnoća pojave neželjenih dejstava midazolama, poput kardiorespiratorne depresije. Stoga bi kod ovih grupa pacijenata lek Flormidal trebalo davati vrlo oprezno; po potrebi može se razmotriti primena niže doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Lek Flormidal bi kod ove grupe pacijenata, usled izmenjene farmakokinetike (produženo poluvreme eliminacije, povišena biološka raspoloživost), trebalo primenjivati uz oprez.

Pacijenti sa povišenom telesnom masom

Kod pacijenata koji imaju višak kilograma povišen je i volumen raspodele za midazolam, što za posledicu ima produženo poluvreme eliminacije. Ovo u određenom broju slučajeva zahteva duže praćenje ove grupe pacijenata nakon operacije.

Istovremeno uzimanje alkohola / depresora CNS-a

Upotreba leka midazolam sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a se ne preporučuje jer može doći do potenciranja kliničkih efekata midazolama koji uključuju tešku sedaciju i klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (videti odeljak 4.5).

Anamneza koja ukazuje na zloupotrebu alkohola i droga

Lek Flormidal treba propisati uz naročitu opreznost kod pacijenata kod kojih u istoriji bolesti postoje podaci o zloupotrebi alkohola, lekova ili droga.

Istovremena primena sa lekovima koji menjaju aktivnost CYP3A4

Farmakokinetika midazolama je izmenjena kod pacijenata koji primaju lekove inhibitore ili induktore CYP3A4, tako da klinička i neželjena dejstva midazolama mogu biti povećana ili smanjena (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Zavisnost

Upotreba leka Flormidal može dovesti do razvoja fizičke zavisnosti. Rizik od zavisnosti se povećava zajedno sa dozom i dužinom tretmana, kao i kod predisponiranih pacijenata sa prethodnom istorijom zloupotrebe alkohola i/ili droga.

Pojava apstinencijalnih simptoma varira, u zavisnosti od dužine dejstva supstance, između par sati i jedne nedelje po prekidu terapije.

Da bi se rizik od stvaranja zavisnosti sveo na minimum, benzodiazepine bi trebalo uzimati tek nakon temeljne provere indikacija i što je kraće moguće (kao hipnotik, na primer, po pravilu ne duže od dve nedelje). Trebalo bi periodično proveravati da li je nastavak terapije neophodan. Terapija u dužem trajanju indikovana je samo kod određenih pacijenata (na primer stanja panike), pri čemu ostaje nejasan odnos koristi i štete.

Da bi se izbegli apstinencijalni simptomi, neophodan je u svakom slučaju postepen prekid terapije, sa postepenim smanjivanjem doze. U slučaju pojave simptoma apstinencije neophodan je strog lekarski nadzor i podrška pacijentu.

Apstinencijalni simptomi prilikom obustave leka

Pri obustavljanju terapije mogu da se jave sledeći simptomi apstinencije: glavobolja, bol u mišićima, ekstremna anksioznost, napetost, nemir, konfuzija i iritabilnost. U teškim slučajevima može doći do derealizacije i depersonalizacije, preosetljivosti na zvuk, mravinjanja i osećaja obamrlosti ekstremiteta, preosetljivosti na buku, svetlo i dodir, halucinacije, kao i konvulzije.

S obzirom da je rizik od apstinencijalnog/*rebound* sindroma veći pri naglom ukidanju terapije, preporučuje se postepeno snižavanje doze.

U toku obustave leka, čak i nakon kratkotrajne upotrebe, mogu se ponovo javiti poremećaji sna. Obično je to prolazno i traje nekoliko noći. Postepenom obustavom leka ovaj efekat se najčešće umanjuje.

Intolerancija na laktozu

Lek Flormidal sadrži laktozu. Pacijenti koji boluju od retkih naslednih problema intolerancije na galaktozu (nedostatak Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcija) ne smeju da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije sa lekovima (DDI)

Pošto se midazolam gotovo isključivo metaboliše putem izoenzima CYP3A4 citohroma P450, lekovi koji moduliraju aktivnost CYP3A4 mogu da utiču na koncentraciju midazolama u plazmi i njegovu kliničku efikasnost.

Ukoliko se primenjuje sa inhibitorima CYP3A4, klinička efikasnost midazolama može biti povećana i dejstvo produženo, tako da je neophodno smanjiti dozu leka. Suprotno, ukoliko se primenjuje sa induktorima CYP3A4, efikasnost midazolama može biti smanjena i vreme dejstva leka skraćeno, pa je neophodno povećati dozu.

U slučaju CYP3A4 indukcije i ireverzibilne inhibicije (tzv. inhibicije koja se bazira na mehanizmu), uticaj na farmakokinetiku midazolama po uzimanju CYP3A4 modulatora može da traje od nekoliko dana do nekoliko nedelja. Primeri takvih lekova su klaritromicin, eritromicin, inhibitori HIV proteaze, verapamil i diltiazem.

Istovremenim uzimanjem etinilestradiola/norgestrela (inhibicija koja se bazira na mehanizmu) kao oralne kontracepcije izloženost midazolamu nije značajno promenjena.

Klasifikacija CYP3A4 inhibitora

CYP3A4 inhibitori se klasifikuju na osnovu jačine inhibitornog efekta i značaja kliničke modifikacije kada se daju istovremeno sa oralno primenjenim midazolamom:

Veoma jaki inhibitori: PIK midazolama je povećan preko 10 puta, a C_{max} je povećan preko 3 puta. U grupu veoma jakih inhibitora spadaju: ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir. Kombinacija oralno primenjenog midazolama i veoma jakih inhibitora CYP3A4 je kontraindikovana.

Jaki inhibitori: PIK midazolama je povećan 5 do 10 puta, a C_{max} je povećan preko 3 puta.

Umereni inhibitori: PIK midazolama je povećan 2 do 5 puta, a C_{max} je povećan 2 do 3 puta. U grupu umerenih inhibitora spadaju: flukonazol, klaritromicin, telitromicin, sakvinavir, eritromicin, diltiazem, verapamil, nefazodon, aprepitant, tabimorelin.

Ukoliko ne može da se izbegne da se pacijentima koji primaju terapiju jakim inhibitorima daje midazolam, onda je neophodno smanjiti dozu midazolama za 50 - 75%.

Kombinacija midazolama sa jakim i umerenim inhibitorima CYP3A4 zahteva pažljivu evaluaciju stanja pacijenta i može prouzrokovati povećanu osetljivost pacijenta na potencijalna neželjena dejstva midazolama.

Slabi inhibitori: PIK midazolama je povećan 1,25 do 2 puta, a C_{max} je povećan 1,25 do 2 puta. U grupu slabih inhibitora spadaju: posakonazol, roksitromicin, cimetidin, ranitidin, fluvoksamin, bicalutamid, propiverin, sok od grejpfruta, *Echinacea purpurea*, kurkuma.

Istovremena primena midazolama sa slabim inhibitorima CYP3A4 ne dovodi do značajnih promena u kliničkoj efikasnosti midazolama.

Istovremeno uzimanje midazolama i slabih CYP3A4 inhibitora obično ne dovodi do relevantnih promena u kliničkoj efikasnosti midazolama.

CYP3A4 induktori

Kod pacijenata koji primaju kombinaciju midazolama i induktora CYP3A4 može postojati potreba za povećanjem doze, naročito ako se midazolam primenjuje sa jakim induktorima CYP3A4. U grupu jakih

induktora CYP3A4 spadaju rifampicin, karbamazepin i fenitoin, a u umerene CYP3A4 induktore se ubrajaju efavirenz i kantarion.

Farmakodinamske interakcije sa lekovima (DDI)

Midazolam može da poveća sedativni/hipnotički efekat drugih sedativa/hipnotika kao što su alkohol, opijati/opioidi (pri upotrebi kao analgetici, antitusici ili supstitucione terapije), antipsihotici, drugi benzodiazepini koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, barbiturati, propofol, ketamin, etomidat, sedativni antidepressivi, antihistaminici, antiepileptici sa sedativnim dejstvom i centralni antihipertenzivi. Ovo pojačano dejstvo je u određenim okolnostima terapijski korisno. U slučaju rizičnih pacijenata, navedenom pojačanom dejstvu treba pokloniti naročitu pažnju.

Midazolam smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju inhalacionih anestetika.

Pojačana sedacija i kardio-respiratorna depresija može da se javi kod istovremene primene midazolama sa bilo kojim depresorom centralnog nervnog sistema uključujući alkohol, tako da je kombinaciju alkohola i midazolama neophodno izbegavati.

Lekovi koji povećavaju budnost kao što je fizostigmin mogu dovesti do reverzije hipnotičkog efekta midazolama. Takođe, 250 mg kofeina može delimično dovesti do reverzije sedativnog efekta midazolama.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o bezbednosti primene midazolama u toku trudnoće. Benzodiazepine treba izbegavati u toku trudnoće osim ukoliko nema bezbednije alternativne terapije. Ukoliko se lek propisuje ženama u generativnom periodu, pacijentkinje moraju biti upozorene da kontaktiraju svog lekara zbog prekida terapije ukoliko planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne.

Primena midazolama u poslednjem trimestru trudnoće ili primena visokih doza leka u toku porođaja može prouzrokovati nepravilan rad srca, hipotoniju, slabo sisanje, hipotermiju i umerenu respiratornu depresiju, smanjenu aktivnost i slab mišićni tonus ("floppy infant" sindrom) kod novorođenčeta.

Izgleda da je rizik od deformiteta ljudskog fetusa prilikom uzimanja terapijskih doza benzodiazepina u ranoj trudnoći nizak, iako neke epidemiološke studije pokazuju da postoji osnov za sumnju u povišen rizik od formiranja rascepa tvrdog nepca. Izveštaji o slučajevima deformiteta nakon predoziranja i trovanja postoje.

Studije slučajeva koje opisuju malformacije i mentalnu retardaciju prenatalno eksponirane dece po predoziranju i trovanju benzodiazepinima postoje.

Dugotrajna primena midazolama u kasnoj trudnoći može dovesti do simptoma fizičke zavisnosti deteta sa povećanim rizikom od razvoja simptoma apstinencije u postnatalnom periodu.

Dojenje

Midazolam se izlučuje u majčino mleko, što za posledicu može da ima pospanost odojčeta i oslabljeno sisanje. Pošto se midazolam izlučuje u majčino mleko, žene koje doje ne smeju uzimati lek Flormidal.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek Flormidal ima izražen uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Stoga je pacijente neophodno upozoriti na to da ne smeju da upravljaju motornim vozilom ili da rukuju mašinama, sve dok se ne uspostavi normalna pažnja i brzina reagovanja. U prvih 7 do 8 sati po uzimanju leka neophodno je suzdržati se od ovih aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Broj rešenja: 515-01-00232-16-001 od 26.08. 2016. za lek ▲ Flormidal®, film tableta, 30 x (15 mg)

U toku trajanja terapije midazolamom treba imati u vidu pojavu umora, koji se javlja na samom početku terapije i obično nestaje u toku nastavka terapije.

Zbog ovih neželjenih dejstava pri dužoj upotrebi leka postoji opanost od padova i fraktura.

Sledeća neželjena dejstva uočena su po uzimnju leka Flormidal.

Imunološki poremećaji

- Reakcije preosetljivosti i angioedem.

Psihijatrijski poremećaji

- Stanje zbunjenosti, otupele emocije. Ovi poremećaji se javlja na samom početku terapije i obično nestaju u toku nastavka terapije.

- promene u libidu (povremeno).

- Tokom upotrebe benzodiazepina može se otkriti već postojeća depresija.

- Paradoksalne reakcije: nemir, agitacija, razdražljivost i agresivnost i ređe sumanute ideje, bes, noćne more, halucinacije, apatija, euforija, psihoze, neadekvatno ponašanje i drugi neželjeni oblici ponašanja. Ove reakcije se najčešće javljaju kod starijih osoba. Ukoliko se pojavi neki od ovih simptoma, lečenje treba prekinuti.

- Zavisnost: upotreba midazolama – čak i u terapijskim dozama – može da dovede do razvoja fizičke zavisnosti: nagli prekid terapije može da dovede do pojave simptoma apstinencije ili fenomena povratnog dejstva, poput „rebound“ nesaničnosti, oscilacija u raspoloženju, osećaja straha, uznemirenosti sve do apstinencijalnih grčeva. Može doći i do psihičke zavisnosti od leka. Zloupotreba može da se javi u okviru politoksimanije.

Poremećaji nervnog sistema

Dugotrajnija sedacija, konvulzije (naročito učestale kod prevremeno rođenih beba i kod novorođenčadi čije su majke uzimale midazolam), pospanost, glavobolja, vrtoglavica, smanjena pažnja, tremor, stupor, psihomotorna hiperaktivnost, ataksija. Ovo se javlja na samom početku terapije i obično nestaje u toku terapije.

Anterogradna amnezija je moguća i pri terapijskim dozama. Sa povećanjem doze raste irizik od anterogradne amnezije. Moguće je da je dejstvo amnezije povezano sa neprikladnim ponašanjem.

Anterogradna amnezija može da bude prisutna i pri kraju terapije. U pojedinačnim slučajevima, ona traje još duže.

Poremećaji na nivou oka

Diplopija (javlja na samom početku terapije i obično nestaje u toku terapije).

Kardiovaskularni poremećaji

Srčana insuficijencija, uključujući i srčani zastoj; ubrzanje srčane frekvencije, hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Prekid disanja ili usporeno disanje, nedostatak vazduha, spazam larinksa.

Verovatnoća javljanja reakcija koje bi mogle da ugroze život pacijenta je veća kod odraslih starosti preko 60 godina i kod pacijenata sa već postojećom respiratornom insuficijencijom ili smanjenom srčanom funkcijom, pre svega u slučaju suviše brzog davanja injekcije ili suviše visoke doze (videti odeljak 4.4).

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalne smetnje, mučnina, povraćanje, opstipacija, suva usta, štućanje.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Osip, urtikarija, svrab.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva

Mišićna slabost (javlja se na samom početku terapije i obično nestaje u toku terapije).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi primene prekomernih doza leka Flormidal uglavnom uključuju intenziviranje terapijskih efekata (ošamućenost, ataksija, dizartrija, nistagmus). Predoziranje midazolamom retko kad ugrožava život ukoliko se lek primenjuje sam, međutim, može da prouzrokuje arefleksiju, apneju, hipotoniju, hipotenziju, kardiorespiratornu depresiju i komu. Ukoliko koma nastupi, obično traje par sati i može biti produžena ili se može javljati ciklično, naročito kod starijih pacijenata. Simptomi respiratorne depresije su mnogo izraženiji i ozbiljniji kod pacijenata sa postojećim respiratornim obojenjima. Benzodiazepini povećavaju efekat drugih depresora centralnog nervnog sistema.

Terapija

Neophodno je pratiti vitalne funkcije pacijenta i u zavisnosti od stanja primeniti odgovarajuću meru. Kod pacijenata može biti naročito neophodna simptomatska terapija kardiorespiratornog ili centralnog nervnog sistema.

U cilju sprečavanja dalje resorpcije leka treba primeniti aktivni ugalj u roku 1-2 sata nakon predoziranja. Kod izrazito dremljivih pacijenata neophodno je zaštititi disajne puteve ukoliko je primenjen aktivni ugalj. U slučaju mešovite ingestije može se razmotriti gastrična lavaža, mada ona ne spada u rutinske procedure.

Ukoliko se javi teška depresija CNS-a neophodno je razmotriti primenu flumazenila (antagonist benzodiazepinskih receptora). Primena flumazenila se mora sprovoditi u strogo kontrolisanim uslovima jer ovaj lek ima kratko poluvreme eliminacije (oko 1 sat), te pacijente treba kontrolisati i kada prođe njegov efekat. Flumazenil se primenjuje sa izrazitom oprežnošću kod pacijenata koji uzimaju lekove koji snižavaju prag napada (npr. triciklični antidepresivi).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hipnotici i sedativi. Derivati benzodiazepina

ATC kod: N05CD08

Mehanizam delovanja

Midazolam je hipnotički lek koji se karakteriše brzim početkom i kratkim vremenom dejstva. Vreme koje je neophodno da pacijent zaspi iznosi u proseku manje od 20 minuta po uzimanju leka Flormidal, a trajanje sna se normalizuje u zavisnosti od starosti pacijenta. Takođe, ispoljava anksiolitičko, hipnotičko, antikonvulzivno i miorelaksansno dejstvo. Midazolam utiče na psihomotornu funkciju nakon pojedinačne doze ili multiplog doziranja, sa minimalnim hemodinamskim promenama.

Po pravilu nije uočena smanjena opšta sposobnost i sposobnost reagovanja po uspostavljanju adekvatne doze i adekvatnog vremena sna. Midazolam, aktivna supstanca leka Flormidal, je derivat imidazo-benzodiazepina. Slobodnu bazu predstavlja lipofilna supstanca male rastvorljivosti u vodi. Zahvaljujući baznom azotu na poziciji 2 prstenaste strukture imidazo-benzodiazepina, aktivna supstanca leka Flormidal zajedno sa kiselinama može da fomira soli rastvorljive u vodi. Farmakološki gledano, lek Flormidal odlikuje brz početak dejstva, a usled brze metaboličke transformacije i kratko trajanje dejstva. Lek Flormidal odlikuje niska toksičnost i značajna terapijska širina. Kao i drugi benzodiazepini, i midazolam ostvaruje svoje efekte agonističkim vezivanjem za gamaaminobuteričke (GABAA) receptore u CNS-u. Benzodiazepini ne aktiviraju direktno GABAA receptore, već zahtevaju neki endogeni ligand, npr. gama-aminobuternu kiselinu, za ispoljavanje svojih efekata.

Kliničko dejstvo

U kontrolisanim kliničkim studijama, poput laboratorija za spavanje, dokazano je da lek Flormidal skraćuje vreme neophodno da pacijent zaspi i da produžava vreme sna, bez kvantitativnog uticaja na REM fazu sna. Faze budnog stanja su kraće, a faza efikasnog sna kvalitetnija.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Midazolam se resorbuje brzo i kompletno nakon oralne primene. Farmakokinetika midazolama je linearna u dozi od 7,5 do 20 mg. Nakon administracije 15 mg midazolama u obliku film tablete, maksimalna koncentracija leka u plazmi od 70 - 120 ng/mL se postiže nakon jednog sata. Hrana produžava vreme do postizanja maksimalne koncentracije leka u plazmi za 1 sat ($t_{max} = 1.7$ sati uz obrok; $t_{max} = 1$ sat na prazan želudac), tako da smanjuje stopu resorpcije midazolama. Poluvreme resorpcije iznosi 5 - 20 minuta. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi 30 - 50%.

Distribucija

Distribucija midazolama u tkivima je veoma brza i u većini slučajeva faza distribucije nije vidljiva ili je suštinski završena u roku od 1-2 sata nakon oralne primene. Volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosi 0,7 - 1,2 L/kg. 96-98% midazolama se vezuje za proteine plazme. Najveći deo leka se vezuje za albumine. Sporo i u neznatnoj količini prolazi u cerebrospinalnu tečnost. Kod ljudi je dokazano da midazolam polako prolazi kroz placentu i ulazi u fetalnu cirkulaciju. Pola sata po oralnom davanju doze od 15 mg, odnos koncentracije u serumu fetusa (krv iz pupčane vrpce) i koncentracije u serumu majke iznosila je 0,6 - 1,0. Poluvreme eliminacije midazolama kod novorođenčati iznosi oko 6,3 sati. Male količine midazolama se izlučuju u mleko dojilje.

Metabolizam

Midazolam se skoro u potpunosti eliminiše biotransformacijom. Manje od 1% primenjene doze se izlučuje putem urina u nepromenjenom obliku. Midazolam se transformiše hidrosilacijom putem citohroma P450, CYP3A4 izoenzima. Izoenzimi CYP3A4 i CYP3A5 su aktivno uključeni u oksidativni metabolizam midazolama u jetri. Dva glavna produkta oksidativnog metabolizma su 1-hidroksimidazolam i 4-hidroksimidazolam.

Broj rešenja: 515-01-00232-16-001 od 26.08. 2016. za lek ▲ Flormidal®, film tableta, 30 x (15 mg)

1- hidroksimidazolam je glavni metabolit u urinu i plazmi. Ukupno 60 - 80% primenjene doze se glukuronizuje i izlučuje putem urina u formi 1-hidroksimidazolam konjugata. Koncentracija 1-hidroksimidazolama može dostići 30 - 50% nepromenjenog leka. 1-hidroksimidazolam je farmakološki aktivan i značajno doprinosi (oko 34%) efektima midazolama. Prethodna istraživanja nisu pokazala klinički značajan genetski polimorfizam u oksidativnom metabolizmu midazolama.

Eliminacija

Kod zdravih mladih dobrovoljaca, poluvreme eliminacije midazolama iznosi 1,5 do 2,5 sata. Midazolam se ne akumulira kada se primenjuje jednom dnevno. Ponavljana primena midazolama ne indukuje enzime koji učestvuju u metabolizmu drugih lekova. Poluvreme eliminacije 1-hidroksimidazolama je manje od jednog sata.

Farmakokinetika kod posebnih populacionih grupa

Gerijatrijski pacijenti

Kod muškaraca starosti preko 60 godina poluvreme eliminacije midazolama, u poređenju sa mladim muškarcima, značajno je produženo za faktor 2,5. Ukupan klirens midazolama je kod starijih muškaraca znatno niži, a biološka raspoloživost oralno primenjene doze u obliku tableta bila je znatno viša. Međutim, kod starijih žena nisu uočene značajne razlike u poređenju sa mladim ženama.

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Farmakokinetika midazolama je značajno izmenjena kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre, uključujući uznapredovalu cirozu jetre. Poluvreme eliminacije je produženo i apsolutna bioraspoloživost oralnog midazolama je značajno produžena kod pacijenata sa cirozom jetre.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Farmakokinetika midazolama nije izmenjena kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Međutim, glavni metabolit midazolama, 1-hidroksimidazolam glukuronid koji se izlučuje putem bubrega, akumulira se kod pacijenata sa teškom hroničnom bubrežnom insuficijencijom što prouzrokuje produženu sedaciju. Stoga, oralni midazolam treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem.

Pacijenti sa povećanom telesnom masom

Volumen distribucije midazolama se u slučaju gojaznih pacijenata povećava. Iz toga razloga je poluvreme eliminacije midazolama kod gojaznih pacijenata, u poređenju sa pacijentima normalne telesne mase, produženo (5,9 prema 2,3 sata). Oralna biološka raspoloživost midazolama je jednaka kod pacijenata u obe grupe. To po potrebi iziskuje dužu opservaciju pacijenata nakon operacije. Neophodno je pacijente upozoriti da vreme delovanja midazolama može da bude duže.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Mutageni i kancerogeni potencijal

Dugoročna ispitivanja na miševima i pacovima pokazala su pojave tumora jetre, odnosno štitaste žlezde. Uvaženo je mišljenje da se ovi rezultati ne mogu odnositi i na ljude. Rezultati ispitivanja *in vitro* i *in vivo* u pogledu genotoksičnosti pokazuju da se mutageni, klastogeni ili aneugeni efekti pri predviđenoj kliničkoj primeni midazolama ne očekuju.

Reproduktivna toksičnost

Midazolam, kao i svi benzodiazepini, dospeva u placentu.

Teratogenost

Prilikom ispitivanja na pacovima i miševima, midazolam nije pokazivao znake teratogenih osobina. Postoje znaci o postojanju poremećaja u ponašanju potomaka onih ženki koje su izlagane benzodiazepinima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj jezgra tablete:

laktoza, bezvodna;
skrob, kukuruzni;
celuloza, mikrokristalna;
magnezijum-stearat.

Sadržaj film obloge:

hipromeloza;
eudražit NE 30 D;
makrogol 6000;
makrogol 400;
talk;
titan-dioksid;
karmeloza-natrijum.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

5 godina

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage. Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: ALU/PVC-PVC blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: U složivoj kartonskoj kutiji nalazi se 3 blistera od po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 06-5004/1
Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-00232-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 25.07.1988.
Datum poslednje obnove dozvole:
26.08.2016.god

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2016.god