

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Epistatus 10 mg στοματικό διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (1 ml) για χορήγηση από στόματος περιέχει μηλεϊνική μιδαζολάμη που αντιστοιχεί σε 10 mg μιδαζολάμης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αιθανόλη 197 mg/ml.

Υγρή μαλτιτόλη περίπου έως 1 ml (675 mg).

Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Στοματικό διάλυμα.

Διαυγές άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

pH 4,6 – 5,6

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Epistatus ενδείκνυται για τη θεραπεία παρατεταμένων, οξείων, επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 ετών έως κάτω των 18 ετών.

Το Epistatus πρέπει να χρησιμοποιείται από γονείς/φροντιστές μόνο όπου ο ασθενής έχει διαγνωστεί ότι πάσχει από επιληψία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 ετών έως κάτω των 18 ετών η συνήθης δόση είναι 10 mg (1,0 ml).

Οι φροντιστές θα πρέπει να χορηγούν μόνο μία εφάπαξ δόση μιδαζολάμης. Εάν η επιληπτική κρίση δεν σταματήσει λίγο μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης, πρέπει να αναζητηθεί επείγουσα ιατρική βοήθεια, συνεκτιμώντας προηγηθείσες οδηγίες από τον συνταγογραφούντα ιατρό, ή τις κατά τόπους κατευθυντήριες γραμμές. Η άδεια σύριγγα πρέπει να δοθεί σε επαγγελματία υγείας για την παροχή πληροφοριών σχετικά με τη δόση και το προϊόν που έλαβε ο ασθενής.

Μετά τη λήψη μιδαζολάμης, οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται υπό την επίβλεψη ενός φροντιστή ο οποίος παραμένει με τον ασθενή.

Δεν θα πρέπει να δίνεται δεύτερη δόση ή να γίνεται επανάληψη δόσης χωρίς προηγούμενη ιατρική σύσταση όταν οι επιληπτικές κρίσεις επανεμφανίζονται μετά από μια αρχική απόκριση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να δίδεται μόνο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 ετών έως κάτω των 18 ετών.

Παχυσαρκία

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες αποτελεσματικότητας της μιδαζολάμης σε παχύσαρκα παιδιά. Συνεπώς, δεν διατίθενται δεδομένα.

Νεφρική Δυσλειτουργία

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες αποτελεσματικότητας της μιδαζολάμης σε παιδιά με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Πολλαπλές δόσεις μιδαζολάμης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ενδέχεται να οδηγήσουν σε καθυστερημένη αποβολή της μιδαζολάμης και παράταση των επιδράσεων. Ωστόσο, κατά τον καθορισμό της θεραπείας μιας οξείας επιληπτικής κρίσης με μία εφάπαξ δόση ή με δύο δόσεις μιδαζολάμης, είναι απίθανο να συμβεί συσσώρευση μητρικής ουσίας ή μεταβολίτη που να προκαλέσει παράταση των κλινικά σημαντικών φαρμακολογικών επιδράσεων.

Ηπατική Δυσλειτουργία

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες αποτελεσματικότητας της μιδαζολάμης σε παιδιά με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.

Η ηπατική δυσλειτουργία μειώνει την κάθαρση της μιδαζολάμης με επακόλουθη αύξηση του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής. Συνεπώς, οι κλινικές επιδράσεις ενδέχεται να είναι ισχυρότερες και παρατεταμένες και ως εκ τούτου συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των κλινικών επιδράσεων και των ζωτικών σημείων μετά από χορήγηση μιδαζολάμης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Eristatus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Βαρέως Πάσχοντες Ασθενείς

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες αποτελεσματικότητας της μιδαζολάμης σε βαρέως πάσχοντα παιδιά.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες αποτελεσματικότητας της μιδαζολάμης σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια.

Τρόπος χορήγησης

Το Eristatus προορίζεται για χρήση στο στοματικό βλεννογόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εντός του στόματος.

Το καστανοκίτρινο πάμα πρέπει να αφαιρείται πριν από τη χρήση.

Χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη προγεμισμένη σύριγγα για χορήγηση από στόματος, να γίνεται χορήγηση, για διάστημα 2-3 δευτερολέπτων, περίπου του ήμισυ της συνταγογραφούμενης δόσης σε κάθε παρειακή κοιλότητα (διάστημα ανάμεσα στο ούλο και την παρειά). Η λαρυγγοτραχειακή εισαγωγή θα πρέπει να αποφεύγεται για την αποτροπή ακούσιας εισρόφησης του διαλύματος. Εάν είναι ιδιαίτερος δύσκολο να εισαχθεί η σύριγγα εντός της παρειακής κοιλότητας, τότε να γίνεται χορήγηση ολόκληρης της δόσης, για διάστημα 4-5 δευτερολέπτων, στη μία παρειακή κοιλότητα.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (μιδαζολάμη), στις βενζοδιαζεπίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Μυασθένεια gravis.

Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν θα πρέπει να προσαρτάται στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος, βελόνα, ενδοφλέβια σωλήνωση ή οποιαδήποτε άλλη συσκευή για παρεντερική χορήγηση. Το Eristatus προορίζεται για χρήση στο στοματικό βλεννογόνο μόνο.

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση του προϊόντος για την αποφυγή του κινδύνου πνιγμού του ασθενή.

Αναπνευστική ανεπάρκεια:

Η μιδαζολάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια διότι η μιδαζολάμη μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω καταστολή της αναπνοής.

Μεταβολή στην αποβολή της μιδαζολάμης:

Η μιδαζολάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ή καρδιακή δυσλειτουργία. Ενδέχεται να συμβεί συσσώρευση της μιδαζολάμης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατική δυσλειτουργία ενώ σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία ενδέχεται να προκληθεί μείωση της κάθαρσης της μιδαζολάμης.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλες βενζοδιαζεπίνες:

Οι εξασθενημένοι ασθενείς είναι περισσότερο ευάλωτοι στις επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).

Κίνδυνος από την ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών:

Ταυτόχρονη χρήση Eristatus και οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κόμα και θάνατο. Λόγω των κινδύνων αυτών, η παράλληλη συνταγογράφηση κατασταλτικών φαρμάκων όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφών φαρμάκων όπως το Eristatus με οπιοειδή πρέπει να εφαρμόζεται αποκλειστικά σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Εάν ληφθεί απόφαση να συνταγογραφηθεί το Eristatus παράλληλα με οπιοειδή, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των οπιοειδών και η διάρκεια της θεραπείας με οπιοειδή πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής και καταστολής. Από την άποψη αυτή, συνιστάται εντόνως να ενημερώνονται οι ασθενείς και οι φροντιστές τους (ανάλογα με την περίπτωση) για αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ιατρικό ιστορικό κατάχρησης οιοπνευματωδών ή απαγορευμένων ουσιών:

Η μιδαζολάμη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό κατάχρησης οιοπνευματωδών ή απαγορευμένων ουσιών.

Αμνησία:

Η μιδαζολάμη μπορεί να προκαλέσει προχωρητική αμνησία.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

ΜΑΛΤΙΤΟΛΗ

Το προϊόν αυτό περιέχει μαλτιτόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο εκτός εάν θεωρείται ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

ΑΙΘΑΝΟΛΗ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 25% κατ'όγκον αιθανόλη (αλκοόλη), δηλ. 197 mg ανά δόση, ισοδύναμα με 5 ml μπύρας, 2 ml κρασιού ανά δόση.

Επιβλαβές για εκείνους που πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες εγκύους ή θηλάζουσες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται από το ισοένζυμο (CYP3A4) του κυτοχρώματος P450 3A4. Οι αναστολείς και οι επαγωγείς του CYP3A4 έχουν τη δυνατότητα αύξησης και μείωσης αντίστοιχα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και, επομένως, των επιδράσεων της μιδαζολάμης, απαιτώντας έτσι ανάλογες ρυθμίσεις της δόσης. Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς ή τους επαγωγείς του CYP3A4 εκδηλώνονται πιο έντονα με την από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη σε σύγκριση με τη χορηγούμενη στο στοματικό βλεννογόνο μιδαζολάμη ή την παρεντερική μιδαζολάμη καθώς τα ένζυμα CYP3A4 ανευρίσκονται επίσης στην ανώτερη γαστρεντερική οδό. Μετά από χορήγηση στο στοματικό βλεννογόνο, θα επηρεαστεί μόνο η συστηματική κάθαρση. Μετά από εφάπαξ δόση μιδαζολάμης στο στοματικό βλεννογόνο, το αποτέλεσμα στη μέγιστη κλινική δράση λόγω αναστολής του CYP3A4 θα είναι ήσσονος σημασίας ενώ η διάρκεια της δράσης μπορεί να είναι παρατεταμένη. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των κλινικών επιδράσεων και των ζωτικών σημείων κατά τη χρήση της μιδαζολάμης με έναν αναστολέα CYP3A4 ακόμα και μετά από εφάπαξ δόση.

Αναισθητικά και ναρκωτικά αναλγητικά: Η φαιντανύλη ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση της μιδαζολάμης.

Αντιεπιληπτικά: Η συγχορήγηση με μιδαζολάμη ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένη καταστολή ή καταστολή του αναπνευστικού ή του καρδιαγγειακού. Η μιδαζολάμη ενδεχομένως να αλληλεπιδράσει με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται στο ήπαρ, π.χ. φαινοτοΐνη, προκαλώντας ενίσχυση.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Έχει δειχθεί ότι η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη μειώνουν την κάθαρση της μιδαζολάμης και άλλων βενζοδιαζεπινών και ενδέχεται να ενισχύσουν τις δράσεις τους.

Ντοπαμινεργικοί παράγοντες: Η μιδαζολάμη ενδέχεται να προκαλέσει αναστολή της λεβοντόπας.

Μυοχαλαρωτικά: π.χ. βακλοφαΐνη. Η μιδαζολάμη ενδέχεται να προκαλέσει ενίσχυση των μυοχαλαρωτικών, με αυξημένες επιδράσεις καταστολής στο ΚΝΣ.

Ναμπιλόνη: Η συγχορήγηση με μιδαζολάμη ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένη καταστολή ή καταστολή του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού.

Οπιοειδή:

Η ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών φαρμάκων όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφών φαρμάκων όπως το Eristatus με οπιοειδή αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κόματος και θανάτου λόγω των αθροιστικών κατασταλτικών επιδράσεων στο ΚΝΣ. Η δοσολογία και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης πρέπει να είναι περιορισμένες (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα για την επούλωση του έλκους: Έχει δειχθεί ότι η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη και η ομεπραζόλη μειώνουν την κάθαρση της μιδαζολάμης και άλλων βενζοδιαζεπινών και ενδέχεται να ενισχύσουν τις δράσεις τους.

Ξανθίνες: Ο μεταβολισμός της μιδαζολάμης και άλλων βενζοδιαζεπινών επιταχύνεται από τις ξανθίνες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης στο στοματικό βλεννογόνο είναι πιθανόν να είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης παρά μετά από την από στόματος χορήγηση.

Τροφή:

Χυμός γκρέιφρουτ: μειώνει την κάθαρση της μιδαζολάμης και ενισχύει τη δράση της.

Αντιμυκητιασικά αζόλης:

- Η κετοконаζόλη αύξησε τις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 5 φορές ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξήθηκε κατά περίπου 3 φορές.
- Η βορικοναζόλη αύξησε την έκθεση σε ενδοφλέβια μιδαζολάμη κατά 3 φορές ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της αυξήθηκε κατά περίπου 3 φορές.
- Η φλουконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αμφοτέρες αύξησαν τις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 2 έως 3 φορές το οποίο σχετίστηκε με αύξηση στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής κατά 2,4 φορές για την ιτρακοναζόλη και κατά 1,5 φορές για τη φλουконаζόλη.
- Η ποσακοναζόλη αύξησε τις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά περίπου 2 φορές.

Μακρολιδικά αντιβιοτικά:

- Η ερυθρομυκίνη οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά περίπου 1,6 έως 2 φορές που σχετίστηκε με αύξηση του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης κατά 1,5 έως 1,8 φορές.
- Η κλαριθρομυκίνη αύξησε τις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά έως και 2,5 φορές που σχετίστηκε με αύξηση στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής κατά 1,5 έως 2 φορές.

Αναστολείς πρωτεάσης του HIV - Σακουιναβίρη και άλλοι αναστολείς πρωτεάσης του HIV:

Η συγχορήγηση με αναστολείς πρωτεάσης ενδέχεται να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση της μιδαζολάμης. Κατά τη συγχορήγηση με λοπιναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 5,4 φορές, που σχετίστηκαν με παρόμοια αύξηση στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου:

Διλτιαζέμη: Μια εφάπαξ δόση διλτιαζέμης αύξησε τις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά περίπου 25% και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε κατά 43%.

Διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα:

Η ατορβαστατίνη έδειξε αύξηση κατά 1,4 φορές στις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4

Η ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες) μείωσε τις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά περίπου 60%. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής μειώθηκε κατά περίπου 50-60%.

Βότανα:

Το βαλσαμόχορτο (St John's Wort) μείωσε τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά περίπου 20-40% που σχετίστηκε με μείωση στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής κατά περίπου 15-17%. Ανάλογα με το συγκεκριμένο εκχύλισμα βαλσαμόχορτου, η επίδραση επαγωγής του CYP3A4 ενδέχεται να ποικίλλει.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων (DDI)

Η συγχορήγηση μιδαζολάμης με άλλους κατασταλτικούς/υπνωτικούς παράγοντες και με κατασταλτικά του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των οινοπνευματωδών, είναι πιθανόν να οδηγήσει σε ενισχυμένη καταστολή και σε αναπνευστική καταστολή.

Παραδείγματα περιλαμβάνουν παράγωγα οπιοειδών (χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά, αντιβηχικά ή ως θεραπείες υποκατάστασης), αντιψυχωσικά, άλλες βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται ως

αγχολυτικά ή υπνωτικά, βαρβιτουρικά, προποφόλη, κεταμίνη, ηρεμιστικά αντικαταθλιπτικά ετομιδάτης, μη πρόσφατης γενιάς H1-αντιισταμινικά και κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα οινοπνευματώδη (συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλη) μπορεί να ενισχύσουν σημαντικά την κατασταλτική επίδραση της μιδαζολάμης. Επιπρόσθετη λήψη οινοπνευματωδών θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρώς στην περίπτωση χορήγησης μιδαζολάμης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δισουλφιράμη: Το Epistatus περιέχει μια μικρή ποσότητα αλκοόλης και συνεπώς δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με δισουλφιράμη.

Η μιδαζολάμη μειώνει την ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) των εισπνεόμενων αναισθητικών.

Η επίδραση των αναστολέων του CYP3A4 ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη σε βρέφη καθώς μέρος της δόσης που χορηγείται στο στοματικό βλεννογόνο πιθανώς να καταποθεί και απορροφηθεί στο γαστρεντερικό σωλήνα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα για τη μιδαζολάμη για την αξιολόγηση της ασφάλειάς της κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογόνο δράση, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα όπως και με άλλες βενζοδιαζεπίνες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από εκτεθειμένες κυήσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο τριμήνων κύησης.

Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων μιδαζολάμης στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης, ή κατά τον τοκετό προκαλεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη μητέρα ή στο έμβρυο (κίνδυνος εισρόφησης υγρών και περιεχομένων του στομάχου κατά τον τοκετό για τη μητέρα, ανωμαλίες στον καρδιακό ρυθμό του εμβρύου, υποτονία, αδυναμία θηλασμού, υποθερμία και αναπνευστική καταστολή στο νεογέννητο βρέφος).

Η μιδαζολάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης εάν κρίνεται σαφώς απαραίτητο. Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα βρέφη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση χορήγησης μιδαζολάμης στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Θηλασμός

Η μιδαζολάμη διέρχεται σε μικρές ποσότητες (0,6%) στο ανθρώπινο γάλα. Κατά συνέπεια μπορεί να μην είναι αναγκαίο να διακοπεί ο θηλασμός μετά από εφάπαξ δόση μιδαζολάμης.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν διαταραχή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μιδαζολάμη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η καταστολή, η αμνησία, η μειωμένη προσοχή και η μυϊκή δυσλειτουργία ενδέχεται να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη λήψη μιδαζολάμης, πρέπει να δοθεί σύσταση στον ασθενή να μην οδηγήσει όχημα ή χειριστεί μηχανήματα έως ότου ανακτήσει πλήρη έλεγχο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δημοσιευμένες κλινικές μελέτες δεικνύουν ότι χορηγήθηκε μιδαζολάμη δια του στοματικού βλεννογόνου σε περίπου 446 παιδιά με επιληπτικές κρίσεις. Αναπνευστική καταστολή παρατηρείται σε ποσοστό έως και 5%, μολονότι αυτή αποτελεί γνωστή επιπλοκή των επιληπτικών κρίσεων αλλά σχετίζεται επίσης και με τη χρήση βενζοδιαζεπινών.

Ο παρακάτω πίνακας αναγράφει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τις οποίες αναφέρθηκε ότι εμφανίστηκαν όταν χορηγήθηκε μιδαζολάμη δια του στοματικού βλεννογόνου σε παιδιά σε κλινικές μελέτες.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής:

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$

Μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα | Συχνότητα: Ανεπιθύμητη Αντίδραση Φαρμάκου |
|--|---|
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές: Ψευδαισθησι*, διέγερση* Πολύ σπάνιες: Επιθετικότητα*, διαταραχές κίνησης*, βιαιοπραγία* Συχνότητα μη γνωστή: Θυμός*, συγχυτική κατάσταση*, εχθρότητα*, ευφορική συναισθηματική διάθεση* |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές: Καταστολή, υπνηλία, επηρεασμένα επίπεδα συνείδησης, αναπνευστική καταστολή, αταξία*, ζάλη*, κεφαλαλγία* Όχι συχνές: Προχωρητική αμνησία* Πολύ σπάνιες: Επιληπτική κρίση*, παράδοξες αντιδράσεις* |
| Καρδιακές διαταραχές | Πολύ σπάνιες: Βραδυκαρδία*, καρδιακή ανακοπή*, υπόταση*, αγγειοδιαστολή* |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Πολύ σπάνιες: Άπνοια*, δύσπνοια* Συχνότητα μη γνωστή: Θρόμβωση, λαρυγγόσπασμος*, αναπνευστική ανακοπή* |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Συχνές: Ναυτία και έμετος Πολύ σπάνιες: Δυσκοιλιότητα*, ξηροστομία* |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Όχι συχνές: Κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση |

| | |
|---|--|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνές: Κόπωση* Πολύ σπάνιες: Λόξιγκας* |
|---|--|

*Έχει αναφερθεί ότι αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται όταν ενίεται μιδαζολάμη σε παιδιά και/ή σε ενήλικες και οι οποίες ενδεχομένως να σχετίζονται με τη χορήγηση στο στοματικό βλεννογόνο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν υπάρξει αναφορές πτώσεων και καταγμάτων σε χρήστες βενζοδιαζεπινών. Ο κίνδυνος πτώσεων και καταγμάτων είναι αυξημένος για εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένων οιοπνευματωδών ποτών) και για τους ηλικιωμένους. Απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις είναι πιθανότερο να συμβούν σε άτομα με προϋπάρχουσα αναπνευστική ανεπάρκεια ή καρδιακή δυσλειτουργία, ιδιαίτερος όταν χορηγείται υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 213 2040380/337
Φαξ: + 30 210 6549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μιδαζολάμης μπορεί να μην είναι απειλητική για τη ζωή εκτός εάν ο ασθενής έχει προϋπάρχουσα αναπνευστική ή καρδιακή ανεπάρκεια, ή όταν συνδυάζεται με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένων των πρόσθετων οιοπνευματωδών).

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ενδέχεται να έχουν ληφθεί πολλαπλοί παράγοντες.

Μετά από υπερδοσολογία με από στόματος μιδαζολάμη, θα πρέπει να γίνεται πρόκληση εμέτου (εντός μιας ώρας) εάν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του ή να γίνεται πλύση στομάχου με προστασία των αεραγωγών εάν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του. Εάν δεν υπάρχει όφελος από την κένωση του στομάχου, θα πρέπει να δίνεται ενεργός άνθρακας για τη μείωση της απορρόφησης. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σχετικά με την αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία στην εντατική μονάδα.

Η υπερδοσολογία βενζοδιαζεπινών συνήθως εκδηλώνεται με βαθμούς καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος που κυμαίνονται από την υπνηλία έως το κώμα. Σε ήπιες περιπτώσεις, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπνηλία, νοητική σύγχυση και λήθαργο, ενώ σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν αταξία, υποτονία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, σπανίως κώμα και πολύ σπάνια θάνατο.

Η φλουμαζενίλη μπορεί να είναι χρήσιμη ως αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Υπνωτικά και ηρεμιστικά (παράγωγα βενζοδιαζεπινών), κωδικός ATC: N05CD08.

Η μιδαζολάμη είναι ένα παράγωγο της ομάδας των ιμιδαζοβενζοδιαζεπινών. Η ελεύθερη βάση είναι μια λιπόφιλη ουσία με χαμηλή διαλυτότητα στο νερό. Το βασικό άζωτο στη θέση 2 του συστήματος δακτυλίων των ιμιδαζοβενζοδιαζεπινών επιτρέπει στη μιδαζολάμη να σχηματίζει άλατα με οξέα. Αυτά παράγουν ένα σταθερό διάλυμα κατάλληλο για χορήγηση στο στοματικό βλεννογόνο.

Η φαρμακολογική δράση της μιδαζολάμης χαρακτηρίζεται από βραχεία διάρκεια λόγω του ταχέως μεταβολικού μετασχηματισμού. Η μιδαζολάμη έχει αντισπασμωδική δράση. Ασκει επίσης κατασταλτική και υπναγωγό δράση σημαντικού βάθους και αγχολυτική και μυοχαλαρωτική δράση.

Σε 5 ελεγχόμενες με διαζεπάμη ορθικής χορήγησης μελέτες και σε 2 μελέτες έναντι ενδοφλέβιας διαζεπάμης σε παιδιά, όπου συμμετείχαν συνολικά 478 παιδιά στα οποία χορηγήθηκε μιδαζολάμη στο στοματικό βλεννογόνο, παρατηρήθηκε αποδρομή των ορατών σημείων των επιληπτικών κρίσεων εντός 10 λεπτών στο 65% έως 78% των ασθενών που έλαβαν μιδαζολάμη στο στοματικό βλεννογόνο. Επιπρόσθετα, σε 3 από τις μελέτες, παρατηρήθηκε στο 56% έως 70% των ασθενών αποδρομή των ορατών σημείων των επιληπτικών κρίσεων εντός 10 λεπτών χωρίς υποτροπή εντός 1 έως 2 ωρών μετά τη χορήγηση. Η συχνότητα και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου που αναφέρθηκαν για τη χορηγούμενη στο στοματικό βλεννογόνο μιδαζολάμη κατά τη διάρκεια δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών ήταν παρόμοιες με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που αναφέρθηκαν στην ομάδα σύγκρισης όπου έγινε χρήση ορθικής διαζεπάμης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση μετά από χορήγηση στο στοματικό βλεννογόνο

Η απορρόφηση της μιδαζολάμης από το στοματικό βλεννογόνο είναι ταχεία. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 30 λεπτών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της χορηγούμενης στο στοματικό βλεννογόνο μιδαζολάμης είναι περίπου 75% σε υγιείς ενήλικες. Η βιοδιαθεσιμότητα της χορηγούμενης στο στοματικό βλεννογόνο μιδαζολάμης έχει υπολογιστεί στο 87% σε παιδιά με σοβαρή ελονοσία και σπασμούς.

Κατανομή

Η μιδαζολάμη είναι εξαιρετικά λιπόφιλη και κατανέμεται εκτενώς. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από χορήγηση στο στοματικό βλεννογόνο υπολογίζεται ότι είναι 5,3 l/kg.

Περίπου το 96 έως 98% της μιδαζολάμης δεσμεύεται σε πρωτεΐνες πλάσματος. Το κύριο ποσοστό δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος οφείλεται στην αλβουμίνη. **Υφίσταται** βραδεία και αμελητέα διέλευση μιδαζολάμης εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Στον άνθρωπο, έχει δειχθεί ότι η μιδαζολάμη διαπερνά τον πλακούντα βραδέως και εισέρχεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Μικρές ποσότητες μιδαζολάμης ανευρίσκονται στο ανθρώπινο γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Η μιδαζολάμη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω βιομετασχηματισμού. Το ποσοστό της δόσης που εξάγεται από το ήπαρ υπολογίζεται ότι είναι 30-60%. Η μιδαζολάμη υδροξυλιώνεται από το ισοένζυμο CYP3A4 και μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη, 1-υδροξυμιδαζολάμη, και σε 2 ελάσσονες μεταβολίτες: 4-υδροξυμεταβολίτη και 1,4-υδροξυμεταβολίτη. Με βάση τη μέση αναλογία AUC του μεταβολίτη 1-υδροξυμιδαζολάμη σε μιδαζολάμη σε μια προσομοίωση παιδιατρικού

πληθυσμού, το 40% της μιδαζολάμης μετατρέπεται σε 1-υδροξυμιδαζολάμη. Σε μια μελέτη βιοδιαθεσιμότητας του Eristatus, το ποσοστό μετατροπής σε υγιείς ενήλικες ήταν 22% με εκτιμώμενο χρόνο ημίσειας ζωής 2,7 ώρες. Σε δημοσιευμένες βιβλιογραφικές αναφορές, το 50-70% της μιδαζολάμης μετατρέπεται στον κύριο μεταβολίτη με εκτιμώμενο χρόνο ημίσειας ζωής 1-3 ώρες. Αυτές οι διαφορετικές τιμές ενδεχομένως να εξηγούνται από την υψηλή εγγενή φαρμακοκινητική μεταβλητότητα της μιδαζολάμης.

Αποβολή

Σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 μηνών, ο χρόνος ημίσειας ζωής της παρεντερικής μιδαζολάμης αναφέρθηκε ότι είναι 0,8 έως 1,8 ώρες, ο οποίος ήταν παρόμοιος ή μικρότερος από αυτόν των ενηλίκων (εύρος 1,7 έως 2,6 ώρες). Η κάθαρση πλάσματος σε παιδιά ηλικίας άνω των 12 μηνών ήταν 4,7 έως 19,7 ml/min/kg, η οποία ήταν παρόμοια ή υψηλότερη από εκείνη των ενηλίκων (εύρος 6,4 έως 11,0 ml/min/kg). Η διαφορά είναι σύμφωνη με την αυξημένη μεταβολική κάθαρση στα παιδιά. Η μιδαζολάμη απεκκρίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού (60-80% της δόσης που ενίεται) και ανακτάται ως συζευγμένη με γλυκουρονικό οξύ 1-υδροξυμιδαζολάμη.

Λιγότερο από 1% της δόσης ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της 1-υδροξυμιδαζολάμης ήταν 5,6 ώρες σε υγιείς ενήλικες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παχύσαρκοι

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι μεγαλύτερος σε παχύσαρκους από ότι σε μη παχύσαρκους ασθενείς (5,9 έναντι 2,3 ωρών). Αυτό οφείλεται σε μια αύξηση κατά περίπου 50% στον όγκο κατανομής διορθωμένου βάσει του συνολικού σωματικού βάρους. Η κάθαρση δεν διαφέρει σημαντικά σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής σε ασθενείς με κίρρωση ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος και η κάθαρση μικρότερη σε σύγκριση με εκείνα σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι παρόμοιος με εκείνον σε υγιείς εθελοντές.

Βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της μιδαζολάμης παρατείνεται κατά έως και έξι φορές στους βαρέως πάσχοντες.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με εκείνον σε υγιή άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Συσώρευση μιδαζολάμης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις

Επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες δόσεις μιδαζολάμης για 4 έως 6 ημέρες σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς στην εντατική θεραπεία οδήγησαν σε αξιοσημείωτη συσώρευση και παρατεταμένη καταστολή και αναπνευστική καταστολή (που απαιτούσαν παρατεταμένο αερισμό). Οι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης κυμάνθηκαν από 8,9 έως 19,4 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μια μελέτη γονιμότητας αρουραίων, σε ζώα που έλαβαν δόση έως δέκα φορές την κλινική δόση, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα.

Δεν υπάρχουν άλλα προκλινικά δεδομένα σημαντικά για τον συνταγογραφούνται ιατρό επιπρόσθετα εκείνων που περιλαμβάνονται ήδη σε άλλες παραγράφους της ΠΧΠ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη
Νατριούχος σακχαρίνη
Γλυκερόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υγρή μαλτιτόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

14 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Μην ψύχετε ή καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

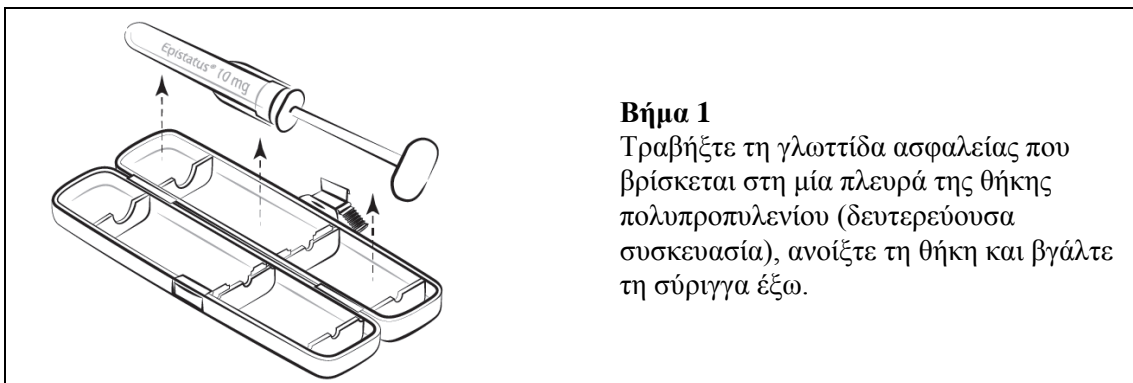
Το Epistatus περιέχεται σε σύριγγα για χορήγηση από στόματος του 1 ml με σώμα από σιλικονοποιημένο Πολυμερές Κυκλικής Ολεφίνης (COP) και πώμα από COP καστανοκίτρινου χρώματος. Το προϊόν παρέχεται ως συσκευασία εφάπαξ δόσης, σε περιέκτη από πολυπροπυλένιο, όπου η κάθε μία συσκευασία περιέχει μία σύριγγα με 1 ml προϊόντος.




6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Να μην χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές (π.χ. θολό ή εάν υπάρχουν λευκά σωματίδια).

Χορήγηση του Epistatus

Το Epistatus προορίζεται για χρήση στο στοματικό βλεννογόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εντός του στόματος.



| | |
|---|--|
|  | <p>Βήμα 2 Κρατώντας τον διαυγή δακτύλιο λαβής της σύριγγας, ξεβιδώστε το καστανοκίτρινο πόμα με κατεύθυνση αντίθετη προς τη φορά των δεικτών του ρολογιού και αφαιρέστε το καστανοκίτρινο πόμα.</p> |
|  | <p>Βήμα 3 Χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα και τον δείκτη σας, τσιμπήστε απαλά και τραβήξτε προς τα πίσω το μάγουλο του ασθενή. Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας εντός του οπίσθιου μέρους του διαστήματος μεταξύ της εσωτερικής πλευράς του μάγουλου και του κατώτερου τμήματος του ούλου (παρειακή κοιλότητα).</p> |
|  | <p>Βήμα 4 Χορηγήστε αργά τη μισή περίπου ποσότητα του διαλύματος στην παρειακή κοιλότητα στη μία πλευρά του στόματος και στη συνέχεια χορηγήστε αργά την υπόλοιπη ποσότητα στην άλλη πλευρά, πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας μέχρι να σταματήσει. Εάν είναι ιδιαίτερος δύσκολο να εισαχθεί η σύριγγα εντός μίας παρειακής κοιλότητας, τότε χορηγήστε ολόκληρη τη δόση για διάστημα 4-5 δευτερολέπτων στην άλλη παρειακή κοιλότητα. Απορρίψτε τη σύριγγα και το πόμα με ασφάλεια.</p> |

Κάθε χρησιμοποιήσιμο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Veriton Pharma Ltd
Unit 16 Trade City - Avro Way
Brooklands Business Park
KT13 0YF Weybridge – Surrey
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ