

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BUCCOLAM 2,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej
BUCCOLAM 5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej
BUCCOLAM 7,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej
BUCCOLAM 10 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

BUCCOLAM 2,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

Każda ampułko-strzykawka doustna zawiera 2,5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 0,5 ml roztworu.

BUCCOLAM 5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

Każda ampułko-strzykawka doustna zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 1 ml roztworu.

BUCCOLAM 7,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

Każda ampułko-strzykawka doustna zawiera 7,5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 1,5 ml roztworu.

BUCCOLAM 10 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

Każda ampułko-strzykawka doustna zawiera 10 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 2 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do stosowania w jamie ustnej
Przezroczysty, bezbarwny roztwór
Wartość pH: 2,9 do 3,7

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat).

Produkt BUCCOLAM mogą podawać rodzice/opiekunowie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę.

U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. Patrz punkt 4.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj stosowane dawki podano poniżej:

| Przedział wiekowy | Dawka | Kolor etykiety |
|--------------------------|--------------|-----------------------|
| 3 do 6 miesięcy szpital | 2,5 mg | Żółty |
| >6 miesięcy do <1 roku | 2,5 mg | Żółty |
| 1 rok do <5 lat | 5 mg | Niebieski |
| 5 lat do <10 lat | 7,5 mg | Fioletowy |
| 10 lat do <18 lat | 10 mg | Pomarańczowy |

Opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli napady nie ustąpią w ciągu 10 minut po podaniu midazolamu, należy skontaktować się z pogotowiem ratunkowym oraz przekazać pracownikowi służby zdrowia pustą strzykawkę, aby wiedział, jaką dawkę leku otrzymał pacjent.

Jeśli po wstępnej odpowiedzi ponownie wystąpią drgawki, nie należy podawać drugiej dawki ani kolejnych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednakże produkt BUCCOLAM należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ wydalanie midazolamu może być opóźnione, a działanie wydłużone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens midazolamu, czego następstwem jest wydłużony końcowy okres półtrwania. W rezultacie działanie kliniczne może być silniejsze i przedłużone, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniu midazolamu zaleca się dokładne monitorowanie działania klinicznego oraz parametrów życiowych (patrz punkt 4.4).

Produkt BUCCOLAM jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności midazolamu u dzieci w wieku od 0 do 3 miesięcy. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt BUCCOLAM należy podawać na śluzówkę jamy ustnej. Całą zawartość ampułko-strzykawki należy powoli wycisnąć do przestrzeni pomiędzy dziąsłem i policzkiem. Należy unikać podania do gardła i tchawicy, aby zapobiec przypadkowej aspiracji roztworu. Jeżeli to konieczne (w przypadku większych objętości i/lub mniejszych pacjentów), należy powoli podać około połowę dawki po jednej stronie jamy ustnej, a następnie powoli podać pozostałą połowę po drugiej stronie.

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Do strzykawki doustnej nie należy przyłączać igły, rurek dożylnych ani innego sprzętu do podania pozajelitowego.

Produktu BUCCOLAM nie należy podawać dożylnie.

Przed użyciem należy zdjąć nakrywkę ze strzykawki doustnej, aby uniknąć udławienia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Miastenia gravis (nużliwość mięśniowa)

Ciężka niewydolność oddechowa

Zespół bezdechu sennego

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność oddechowa

Midazolam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ponieważ może on dodatkowo hamować procesy oddechowe.

Dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy

Przy wyższym stosunku metabolitu do leku macierzystego u młodszych dzieci (w grupie wiekowej 3-6 miesięcy) nie można wykluczyć opóźnionej depresji oddechowej, jako rezultatu dużych stężeń aktywnego metabolitu. Dlatego w grupie wiekowej 3-6 miesięcy produkt leczniczy BUCCOLAM powinien być stosowany jedynie pod nadzorem lekarza, w warunkach dostępu do sprzętu do resuscytacji i z możliwością monitorowania czynności układu oddechowego, jeśli zachodzi taka konieczność.

Zaburzenia eliminacji midazolamu

Midazolam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności serca. Midazolam może się akumulować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności serca może wystąpić zmniejszony klirens midazolamu.

Jednoczesne stosowanie z innymi benzodiazepinami

Oslabieni pacjenci są bardziej podatni na działanie benzodiazepiny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), dlatego może być wymagane podanie im mniejszych dawek.

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

Należy unikać stosowania midazolamu u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie.

Niepamięć

Midazolam może powodować niepamięć następczą.

Substancje pomocnicze

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na doustną ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Midazolam jest metabolizowany przez CYP3A4. Substancje hamujące i pobudzające CYP3A4 mogą zwiększać lub zmniejszać stężenia midazolamu w osoczu i w konsekwencji działanie midazolamu, co wymaga odpowiedniego dostosowania dawki. Farmakokinetyczne interakcje z substancjami hamującymi lub pobudzającymi CYP3A4 są bardziej nasilone, jeżeli midazolam jest podawany doustnie, w porównaniu do podania na śluzówkę jamy ustnej lub pozajelitowo, ponieważ enzymy CYP3A4 są również obecne w górnej części przewodu pokarmowego. Po podaniu na śluzówkę jamy ustnej zmienia się jedynie klirens ogólnoustrojowy. Po podaniu na śluzówkę jamy ustnej pojedynczej dawki midazolamu, wpływ na maksymalne działanie kliniczne z uwagi na hamowanie CYP3A4 będzie niewielki, natomiast czas działania może być wydłużony. Dlatego podczas stosowania midazolamu z substancją hamującą CYP3A4, nawet po podaniu pojedynczej dawki, zaleca się uważne monitorowanie działania klinicznego oraz parametrów życiowych.

Produkty lecznicze o działaniu znieczulającym i narkotyczne leki przeciwbólowe

Fentanyl może zmniejszać klirens midazolamu.

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie z midazolamem może powodować zwiększoną sedację, depresję oddechową lub sercowo-naczyniową. Midazolam może wchodzić w interakcję z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi w wątrobie, np. z fenytoiną, wzmacniając ich działanie.

Antagonisty kanału wapniowego

Wykazano, że diltiazem i werapamil zmniejszają klirens midazolamu oraz innych benzodiazepin, co może nasilać ich działanie.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby wrzodowej

Wykazano, że cymetydyna, ranitydyna i omeprazol zmniejszają klirens midazolamu oraz innych benzodiazepin, co może nasilać ich działanie.

Ksantyny

Ksantyny przyspieszają metabolizm midazolamu i innych benzodiazepin.

Dopaminergiczne produkty lecznicze

Midazolam może powodować hamowanie działania lewodopy.

Produkty lecznicze zwiotczające mięśnie

Np. baklofen. Midazolam może wzmacniać działanie środków zwiotczających mięśnie, co nasila działanie hamujące na OUN.

Nabilon

Jednoczesne podawanie z midazolamem może powodować zwiększoną sedację lub depresję oddechową i sercowo-naczyniową.

Produkty lecznicze hamujące CYP3A4

Interakcje z innymi produktami leczniczymi midazolamu podanego na śluzówkę jamy ustnej prawdopodobnie są podobne do tych obserwowanych po podaniu dożylnym midazolamu, a nie po podaniu doustnym.

Pokarm

Sok grapefruitowy: zmniejsza klirens midazolamu oraz nasila jego działanie.

Przeciwwgrzybicze produkty lecznicze (azole)

Ketokonazol zwiększał 5-krotnie stężenia w osoczu midazolamu podanego dożylnie, natomiast końcowy okres półtrwania zwiększał się około 3-krotnie.

Worikonazol zwiększał 3-krotnie ekspozycję na midazolam podany dożylnie, natomiast jego okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększał się prawie 3-krotnie.

Flukonazol i itraconazol; oba zwiększały stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie 2-3-krotnie, co wiązało się ze zwiększeniem końcowego okresu półtrwania odpowiednio 2,4-krotnie dla itraconazolu i 1,5-krotnie dla flukonazolu.

Posakonazol zwiększał około 2-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie.

Antybiotyki makrolidowe

Erytromycyna zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie około 1,6-2-krotnie, co wiązało się z 1,5-1,8-krotnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania midazolamu.

Klarytromycyna zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie ponad 2,5-krotnie, co wiązało się z 1,5-2-krotnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania.

Inhibitory proteazy HIV

Jednoczesne podawanie z inhibitorami proteaz (np. sakwinawirem i innymi inhibitorami proteazy HIV) może powodować znaczne zwiększenie stężenia midazolamu. Po podaniu z rytonawirem połączonym z lopinawirem, stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie zwiększało się 5,4-krotnie, co wiązało się z podobnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania.

Antagonisty kanału wapniowego

Po pojedynczej dawce diltiazemu stężenie w osoczu dożylnie podanego midazolamu zwiększało się o około 25%, a końcowy okres półtrwania wydłużał się o 43%.

Inne produkty lecznicze

W przypadku atorwastatyny wykazano 1,4-krotne zwiększenie (w porównaniu do grupy kontrolnej) stężenia w osoczu midazolamu podanego dożylnie.

Produkty lecznicze pobudzające CYP3A4

Ryfampicyna

Podawana w dawce 600 mg na dobę przez 7 dni zmniejszała stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie o około 60%. Końcowy okres półtrwania zmniejszył się o około 50-60%.

Ziola

Dziurawiec zmniejszał stężenia midazolamu w osoczu o około 20-40%, czemu towarzyszyło zmniejszenie końcowego okresu półtrwania o około 15-17%. Działanie pobudzające CYP3A4 może się różnić, w zależności od właściwości wyciągu z dziurawca.

Interakcje farmakodynamiczne z innymi produktami leczniczymi (DDI, ang. Drug-Drug Interactions)

Jednoczesne podawanie midazolamu z innymi produktami leczniczymi uspokajającymi/nasennymi i działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, a także z alkoholem, może powodować nasiloną sedację oraz depresję oddechową.

Do produktów takich należą: opioidy (stosowane jako produkty lecznicze przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub w leczeniu zastępczym), przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, produkty lecznicze przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, starsze produkty lecznicze przeciwhistaminowe działające jako antagoniści receptora H1 oraz działające ośrodkowo przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze.

Alkohol (w tym produkty lecznicze zawierające alkohol) może znacząco nasilać działanie uspokajające midazolamu. Należy zdecydowanie unikać spożywania alkoholu w przypadku stosowania midazolamu (patrz punkt 4.4).

Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) wziewnych anestetyków.

U niemowląt działanie produktów hamujących CYP3A4 może być większe, ponieważ część dawki podana na śluzówkę jamy ustnej jest prawdopodobnie połknięta i wchłonięta z przewodu pokarmowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania midazolamu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały efektów teratogennych związanych z działaniami toksycznymi na zarodek i płód, ale u ludzi obserwowano szkodliwy wpływ na płód, podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin. Brak danych dotyczących wpływu midazolamu w pierwszych dwóch trymestrach ciąży.

Odnotowano, że duże dawki midazolamu podawane w ostatnim trymestrze ciąży lub podczas porodu, wywoływały działania niepożądane u matki lub płodu (ryzyko aspiracji płynów oraz zawartości żołądka u matki w trakcie porodu, niemiarowa czynność serca u płodu, obniżenie ciśnienia tętniczego, słaby odruch ssania, hipotermia oraz depresja oddechowa u noworodka).

Midazolam może być stosowany w okresie ciąży, jeżeli jest to konieczne. W razie podawania midazolamu w trzecim trymestrze ciąży, należy brać pod uwagę ryzyko dla noworodków.

Karmienie piersią

Midazolam przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach (0,6%). Przerwanie karmienia piersią po podaniu pojedynczej dawki midazolamu może zatem nie być konieczne.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Midazolam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Uspokojenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi oraz zaburzenia pracy mięśni mogą odwracalnie niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn. Po zaleceniu stosowania midazolamu należy ostrzec pacjenta, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn do czasu powrotu do całkowitej sprawności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W opublikowanych badaniach klinicznych midazolam podawano na śluzówkę jamy ustnej 443 dzieciom z padaczką. Depresja oddechowa występuje z częstością do 5%, chociaż jest znanym następstwem napadów drgawkowych, jak również jest związana ze stosowaniem midazolamu. Dopoliczkowemu zastosowaniu midazolamu można prawdopodobnie przypisać jeden epizod świądu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela poniżej wymienia działania niepożądane zgłoszone po podaniu midazolamu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco:

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione od najcięższych do najłagodniejszych.

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość: działanie niepożądane |
|---|---|
| Zaburzenia psychiczne | Bardzo rzadko: agresja **, pobudzenie **, złość **, stan splątania **, euforia **, omamy **, wrogość **, zaburzenia ruchu **, napaść fizyczna ** |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często: uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa Bardzo rzadko: niepamięć następcza **, ataksja **, zawroty głowy **, ból głowy **, napad padaczkowy **, reakcje paradoksalne ** |
| Zaburzenia serca | Bardzo rzadko: bradykardia **, zatrzymanie czynności serca **, niedociśnienie **, rozszerzenie naczyń ** |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo rzadko: bezdech **, duszność **, skurcz krtani **, zatrzymanie czynności oddechowej ** |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często: nudności i wymioty Bardzo rzadko: zaparcie **, suchość w jamie ustnej ** |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często: świąd, wysypka i pokrzywka Nieznana: obrzęk naczynioruchowy * |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo rzadko: zmęczenie **, czkawka ** |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nieznana: reakcja anafilaktyczna * |

*Działania niepożądane rozpoznane po dopuszczeniu produktu do obrotu

**Te działania niepożądane, które mogą mieć znaczenie także w przypadku podania na śluzówkę jamy ustnej, odnotowano po wstrzyknięciu midazolamu u dzieci i/lub dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

U osób w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny odnotowano zwiększone ryzyko upadków i złamań.

Zagrażające życiu zdarzenia mogą być częstsze u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności układu oddechowego lub zaburzeniami czynności serca, w szczególności, gdy podawane są duże dawki midazolamu (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie midazolamu nie może stanowić zagrożenie życia, jeżeli u pacjenta występuje niewydolność oddechowa, zaburzenie pracy serca lub gdy jednocześnie zastosowano inne środki działające hamująco na OUN (w tym alkohol).

Przedawkowanie benzodiazepin objawia się zazwyczaj zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego w stopniach od senności do śpiączki. W łagodnych przypadkach, objawy obejmują senność, splątanie umysłowe oraz letarg; w cięższych - ataksję, zmniejszone napięcie mięśniowe, niedociśnienie, zahamowanie czynności oddechowych, rzadziej śpiączkę oraz, bardzo rzadko, zgon.

Postępowanie

W postępowaniu po przedawkowaniu jakiegokolwiek produktu leczniczego, należy mieć na uwadze, że pacjent mógł przyjąć wiele leków.

Po przedawkowaniu midazolamu w postaci doustnej, należy u przytomnego pacjenta wywołać wymioty (w ciągu jednej godziny) lub, jeśli pacjent jest nieprzytomny, przeprowadzić płukanie żołądka, chroniąc przy tym drogi oddechowe. Jeśli nie ma poprawy po opróżnieniu żołądka, należy podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania. Podczas intensywnej opieki należy zwrócić szczególną uwagę na czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.

Jako antidotum można zastosować flumazenil.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, pochodne benzodiazepiny; kod ATC: N05CD08.

Mechanizm działania

Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny. Substancja podstawowa w stanie wolnym jest lipofilna, słabo rozpuszczalna w wodzie. Zasadowy azot znajdujący się w pozycji 2 układu pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia reakcję midazolamu z kwasami i tworzenie soli w postaci chlorowodoru. Dzięki temu otrzymywany jest stabilny roztwór odpowiedni do podania na śluzówkę jamy ustnej.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakologiczne midazolamu jest krótkotrwałe z uwagi na szybką przemianę metaboliczną. Midazolam ma działanie przeciwdrgawkowe. Wykazuje również działanie uspokajające i nasenne o znacznym natężeniu, przeciwlękowe i zwiotczające mięśnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W 4 badaniach kontrolowanych diazepamem podawanym doodbytniczo oraz jednym badaniu kontrolowanym diazepamem podawanym dożylnie, u całkowitej liczby 688 dzieci, ustąpienie widocznych objawów napadów w ciągu 10 minut obserwowano u 65% do 78% dzieci, którym podawano midazolam na śluzówkę jamy ustnej. Ponadto, w dwóch z tych badań ustąpienie widocznych objawów napadów w ciągu 10 minut bez nawrotu w ciągu 1 godziny po podaniu, było obserwowane u 56% do 70% dzieci. Częstość oraz stopień ciężkości działań niepożądanych zgłaszanych dla midazolamu podawanego na śluzówkę jamy ustnej w opublikowanych badaniach klinicznych były podobne jak w przypadku działań niepożądanych zgłaszanych dla grupy kontrolnej stosującej diazepam doodbytniczo.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego BUCCOLAM w podgrupie dzieci w wieku <3 miesięcy, z uzasadnieniem, że ten produkt leczniczy nie wykazuje znaczącej terapeutycznie przewagi nad dostępnymi metodami leczenia w tej grupie dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Poniżej w postaci tabelarycznej podano w oparciu o badania farmakokinetyczne populacji symulowane wartości parametrów farmakokinetycznych dla zalecanego dawkowania u dzieci w wieku od 3 miesięcy do poniżej 18 lat:

| Dawka | Wiek | Parametr | Średnia | Odchylenie standardowe (SD) |
|--------|----------------|--------------------------------|---------|-----------------------------|
| 2,5 mg | 3 mies. <1 rok | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 168 | 98 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 104 | 46 |
| 5 mg | 1 rok <5 lat | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 242 | 116 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 148 | 62 |
| 7,5 mg | 5 lat <10 lat | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 254 | 136 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 140 | 60 |
| 10 mg | 10 lat <18 lat | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 189 | 96 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 87 | 44 |

Wchłanianie

Po podaniu na śluzówkę jamy ustnej midazolam był natychmiast wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu u dzieci jest osiągane w ciągu 30 minut. Całkowita biodostępność midazolamu po podaniu na śluzówkę jamy ustnej u dorosłych wynosi około 75%. Biodostępność midazolamu po podaniu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci z ciężką postacią malarii i drgawkami jest szacowana na 87%.

Dystrybucja

Midazolam jest wysoce lipofilny i ulega szerokiej dystrybucji. Objętość dystrybucji w fazie stacjonarnej po podaniu na śluzówkę jamy ustnej ocenia się na 5,3 l/kg.

Okolo 96-98% midazolamu wiąże się z białkami osocza. Główna frakcja wiążących się białek to albuminy. Midazolam przenika wolno i w nieznacznym stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego. Stwierdzono, że u ludzi midazolam wolno przenika przez barierę łożyskową do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu znajdowane są w mleku ludzkim.

Metabolizm

Midazolam jest usuwany prawie całkowicie na drodze biotransformacji. Frakcję dawki metabolizowaną w wątrobie ocenia się na 30-60%. Midazolam jest hydroksylowany przez izozym cytochromu P4503A4, a głównym metabolitem w moczu i osoczu jest alfa-hydroksymidazolam. U dzieci po podaniu na śluzówkę jamy ustnej stosunek powierzchni pod krzywą dla alfa-hydroksymidazolamu i midazolamu wynosi 0,46.

W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym wykazano, że stężenia metabolitów były większe u młodszych dzieci niż u starszych, dlatego metabolity mają większe znaczenie u dzieci niż u dorosłych.

Eliminacja

Klirens osoczowy midazolamu po podaniu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci wynosi 30 ml/kg/min. Okres półtrwania w początkowej i końcowej fazie eliminacji wynosi odpowiednio 27 i 204 minuty. Midazolam jest wydalany głównie przez nerki (60-80% wstrzykniętej dawki) i odzyskiwany w postaci alfa-hydroksymidazolamu sprzężonego z kwasem glukuronowym. Poniżej 1% podanej dawki odzyskiwane jest w moczu w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby otyłe

Średni okres półtrwania jest większy u osób otyłych niż u osób o prawidłowej masie ciała (5,9 vs. 2,3 godziny). Jest to związane ze wzrostem o około 50% objętości dystrybucji, skorygowanej względem całkowitej masy ciała. Klirens u osób otyłych nie różni się znacząco od klirensu u pacjentów z prawidłową masą ciała.

Zaburzenia czynności wątroby

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z marskością wątroby może być dłuższy, a klirens mniejszy w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest podobny do tego u zdrowych ochotników.

Okres półtrwania w fazie eliminacji midazolamu jest dłuższy nawet do sześciu razy u pacjentów w stanie krytycznym.

Zaburzenia serca

Okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony u pacjentów z niewydolnością serca, w porównaniu do zdrowych osób (patrz punkt 4.4).

Ekspozycja po podaniu drugiej dawki podczas tego samego epizodu napadu

Symulowane dane dotyczące ekspozycji wskazują, że całkowita wartość AUC w przybliżeniu się podwaja, gdy podana jest druga dawka w 10, 30 oraz 60 minut po zastosowaniu pierwszej. Druga dawka po 10 minutach skutkuje znaczącym wzrostem średniej wartości C_{max} od 1,7 do 1,9-krotnie. W 30 minucie i w 60 minucie, znacząca część midazolamu jest już wydalona i dlatego wzrost średniej wartości C_{max} jest mniej wyraźny; wzrasta, odpowiednio, 1,3 do 1,6 oraz 1,2 do 1,5-krotnie (patrz punkt 4.2).

Rasa

Badania kliniczne objęły pacjentów z grup o pochodzeniu japońskim oraz innym, a po ekspozycji na BUCCOLAM nie rozpoznano żadnych różnic w profilu farmakokinetycznym.

Dostosowywanie dawki nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach płodności u szczurów, nie obserwowano szkodliwego wpływu na płodność zwierząt, którym dawkowano do 10-krotności dawki klinicznej.

Brak innych znaczących, dodatkowych w stosunku do wymienionych w pozostałych punktach ChPL, danych przedklinicznych istotnych dla przepisującego produkt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH oraz przekształcenia midazolamu w sól w postaci chlorowodoru)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

BUCCOLAM 2,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

18 miesięcy

BUCCOLAM 5 mg, 7,5 mg, 10 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Strzykawkę doustną należy przechowywać w ochronnej plastikowej tubie.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Oranżowa, bezigłowa ampułko-strzykawka doustna (z polipropylenu) z tłokiem (z polipropylenu) i nakrywką (z polietylenu o wysokiej gęstości), zapakowana w ochronną, plastikową tubę z nakrywką.

| Moc | Objętość roztworu | Objętość strzykawki | Przedział wieku wiekowy | Kolor etykiety |
|--------|-------------------|---------------------|-------------------------|----------------|
| 2,5 mg | 0,5 ml | 1 ml | 3 miesiące do <1 roku | Żółty |
| 5 mg | 1 ml | 3 ml | 1 rok do <5 lat | Niebieski |
| 7,5 mg | 1,5 ml | 3 ml | 5 lat do <10 lat | Fioletowy |
| 10 mg | 2 ml | 3 ml | 10 lat do <18 lat | Pomarańczowy |

Produkt BUCCOLAM dostępny jest w dwóch wielkościach opakowań:

- W pudełkach tekturowych zawierających 2 ampułko-strzykawki (każda zawiera tę samą dawkę).
- W pudełkach tekturowych zawierających 4 ampułko-strzykawki (każda zawiera tę samą dawkę).

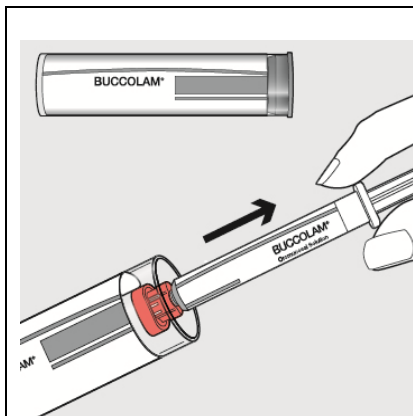
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podanie produktu BUCCOLAM

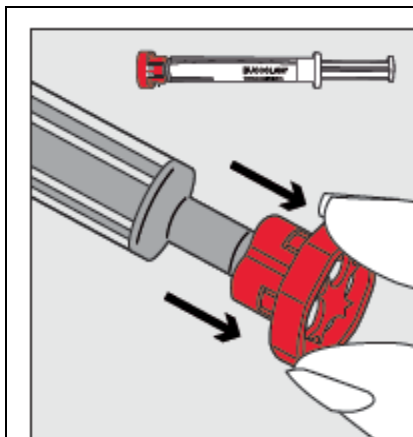
Produktu BUCCOLAM nie należy podawać dożylnie.

Krok 1.



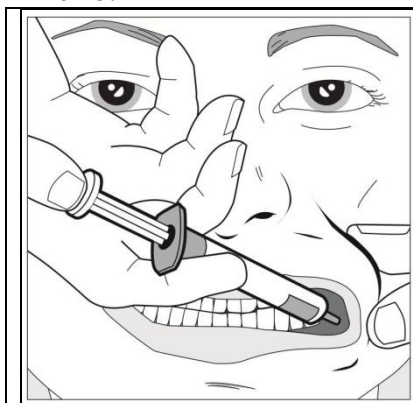
Uchwycić plastikową tubę i wyciągnąć korek. Wyjąć strzykawkę z tuby.

Krok 2.



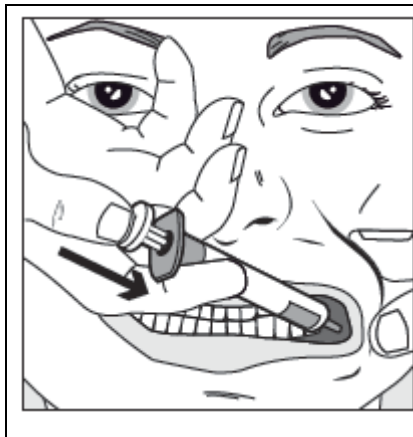
Zdjąć czerwoną nakrywkę znajdującą się na końcu strzykawki i usunąć ją w bezpieczny sposób.

Krok 3.



Kciukiem i palcem delikatnie uchwycić i odciągnąć policzek dziecka. Wsunąć koniec strzykawki głęboko pomiędzy wewnętrzną stronę policzka a dolne dziąsło.

Krok 4.



Powoli wciskać tłok strzykawki do momentu, aż się zatrzyma.

Cała objętość roztworu powinna zostać powoli podana do przestrzeni pomiędzy dziąsłem a policzkiem (do jamy ustnej).

Jeżeli to konieczne (w przypadku większych objętości i/lub mniejszych pacjentów), należy powoli podać około połowę dawki po jednej stronie jamy ustnej, a następnie powoli podać pozostałą połowę po drugiej stronie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BUCCOLAM 2,5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

EU/1/11/709/001
EU/1/11/709/005

BUCCOLAM 5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

EU/1/11/709/002
EU/1/11/709/006

BUCCOLAM 7.5 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

EU/1/11/709/003
EU/1/11/709/007

BUCCOLAM 10 mg roztwór do stosowania w jamie ustnej

EU/1/11/709/004
EU/1/11/709/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.