

— FORUM —

Pediatrii praktycznej



Dopoliczkowy midazolam w leczeniu przedłużających się napadów padaczkowych u dzieci –

artykuł skierowany do pediatrów
i neurologów dziecięcych



lek. Barbara Słowińska-Jarząbek
prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn

Dopoliczkowy midazolam w leczeniu przedłużających się napadów padaczkowych u dzieci: nowe możliwości i korzyści dla neurologów dziecięcych i pediatrów

AUTORZY

lek. **Barbara Słowińska-Jarząbek, prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn**

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Padaczka jest jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych, a jej częstość występowania na całym świecie szacuje się na 309/100 000 osób [1]. Padaczka znacząco pogarsza jakość życia i funkcjonowanie osób dotkniętych tą chorobą. Wiąże się ona również ze znacznym wzrostem ryzyka zgonu, dla przykładu w Wielkiej Brytanii jest to rocznie około 1,6/1000 osób [2]. Jako główną przyczynę zwiększonej śmiertelności uważa się stan padaczkowy. W stanie padaczkowym zawodzą mechanizmy odpowiadające za samoograniczenie napadu, który przedłuża się, przez co zostaje zaburzona homeostaza organizmu, co stanowi istotne zagrożenie życia.

SŁOWA KLUCZOWE

padaczka, napady padaczkowe, midazolam, neurologia dziecięca

Stan padaczkowy – zagrożenie życia

Postępowanie ratunkowe, które pozwala przerwać napad padaczkowy i nie dopuścić do rozwoju stanu padaczkowego, jest bardzo ważne. Definicja Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 1981 r. określa stan padaczkowy jako napad przedłużający się lub powtarzające się napady, między którymi nie dochodzi do pełnego powrotu do stanu zdrowia. Przez wiele lat przyjmowano, że stan padaczkowy to napad przedłużający się powyżej 30 minut lub co najmniej dwa napady, między którymi chory nie odzyskuje pełnej świadomości [3]. Liczne doniesienia naukowe wykazały, że prawdopodobieństwo samoograniczenia napadu padaczkowego zmniejsza się znacząco w przypadku napadów trwających już powyżej dwóch minut. Po takim czasie obserwuje się też pierwsze trwałe zmiany histopatologiczne w neuronach. Badania wykazały, że napad drgawkowy trwający dłużej niż 5 minut wiąże się z wysokim ryzykiem trwania 30 minut lub dłużej. Z kolei opóźnienie leczenia wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie [4–7]. Celem postępowania

w stanie padaczkowym powinno być więc jak najszybsze zatrzymanie wyładowań padaczkowych i ochrona neuronów przed uszkodzeniem wynikającym ze stanu padaczkowego. Oczywiście nie należy zapominać o konieczności diagnostyki i poszukiwaniu przyczyn przedłużającego się napadu. Wraz z natychmiastową terapią przeciwpadaczkową pacjent wymaga szybkiego rozpoczęcia monitorowania temperatury, oddechu i krążenia, rozpoznawania i leczenia hipoglikemii, zaburzeń elektrolitowych, wykrycia ewentualnych zatruc, zakażeń ośrodkowego układu nerwowego, posocznicy czy urazowego uszkodzenia mózgu [8]. Na wynik leczenia stanu padaczkowego wpływ mają takie czynniki, jak: wiek pacjenta, etiologia i czas trwania stanu padaczkowego. Tylko czas trwania jest czynnikiem potencjalnie modyfikowalnym przez szybkie zastosowanie ratunkowych leków przeciwnapadowych.

Aktualna definicja Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 2015 r. mówi, że stan padaczkowy jest stanem wynikającym albo z niewydolności mechanizmów

odpowiedzialnych za ustanie napadu, albo z uruchomienia mechanizmów, które prowadzą do przedłużających się napadów po upływie określonego czasu T1. Jest to stan, który może mieć długotrwałe konsekwencje po upływie określonego czasu T2, w tym śmierć neuronów, uszkodzenie neuronów i zaburzenia funkcjonowania sieci neuronalnej, w zależności od rodzaju i czasu trwania napadów. W definicji pojawiają się określenia punktów czasowych T1 i T2. Punkt T1 określa czas, w którym znacznie maleje prawdopodobieństwo, że napad ustanie samoistnie, co doprowadzi do przedłużających się napadów i stanu padaczkowego. Określa zatem czas, w którym należy rozważyć lub rozpocząć leczenie. Punkt T2 określa, jak agresywnie należy wdrażać leczenie, aby zapobiec długoterminowym konsekwencjom. Czasy te różnią się w zależności od różnych form stanu padaczkowego [9]. Te zależności czasowe zebrano w tab. 1.

Uogólniony drgawkowy stan padaczkowy jest najczęstszą formą stanu padaczkowego i jednocześnie stanowi największe zagrożenie życia, dlatego konieczny jest wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Punkt czasowy T1 dla drgawkowego stanu padaczkowego wynosi 5 minut – po tym czasie należy włączyć leczenie pierwszej linii. W leczeniu tym mogą brać czynny udział świadkowie zdarzenia, opiekunowie, rodzice czy ratownicy. W Polsce do dyspozycji mamy benzodiazepiny: diazepam i midazolam.

Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2022 r. mówią, aby u dzieci, młodzieży i dorosłych z drgawkowym stanem padaczkowym zapewnić resuscytację i natychmiastowe leczenie ratunkowe. Po pięciu minutach trwania napadu należy natychmiast podać benzodiazepinę (midazolam dopoliczkowo lub diazepam doodbytniczo) jako leczenie pierwszego rzutu w warunkach pozaszpitalnych. Jeżeli stan padaczkowy nie reaguje na pierwszą dawkę benzodiazepin, należy wezwać służby ratunkowe lub zasięgnąć porady eksperta w szpitalu. Należy podać drugą dawkę benzodiazepin, jeśli napad nie ustąpi w ciągu 5 do 10 minut od podania pierwszej dawki. Jeśli stan padaczkowy nie reaguje na dwie dawki benzodiazepin, należy

Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2022 r. mówią, że midazolam podawany dopoliczkowo powinien być stosowany jako lek pierwszego wyboru. Diazepam podawany doodbytniczo należy stosować, jeśli jest to preferowana opcja leczenia lub gdy lek w postaci dopoliczkowej jest niedostępny. Diazepam podawany doodbytniczo nie jest preferowany ze względu na drogę podania.

podać dożylnie którykolwiek z następujących leków jako leczenie drugiego rzutu: lewetyracetam, fenytoina, kwas walproinowy [15].

Dlaczego benzodiazepiny?

Lekami pierwszego rzutu we wczesnej fazie stanu padaczkowego są benzodiazepiny – agoniści receptora GABA. Leki te są preferowane ze względu na szybki początek działania i dużą skuteczność w przerywaniu napadów. Zaleca się podanie benzodiazepin jako leku pierwszego rzutu w ciągu 5 do 10 minut od początku napadu [10]. Jak dowodzą badania, na każdą minutę opóźnienia od początku napadu do przybycia oddziału ratunkowego i podania benzodiazepin przypada 5% wzrostu ryzyka wystąpienia stanu padaczkowego trwającego powyżej 60 minut [11].

Benzodiazepiny działają na receptor GABA_A, zwiększając przewodnictwo chlorków przez kanały jonowe i nasilając depresję ośrodkowego układu nerwowego. Receptor GABA_A umożliwia napływ jonów chlorkowych,

Tab. 1. Czas rozpoczęcia leczenia stanu padaczkowego (T1) i czas, po którym powstają odległe powikłania (T2), wg definicji MLPP (9)

Rodzaj stanu padaczkowego	Czas T1	Czas T2
Uogólniony drgawkowy stan padaczkowy	5 min	30 min
Stan padaczkowy napadów ogniskowych z zaburzeniami świadomości	10 min	>60 min
Stan padaczkowy napadów nieświadomości	10–15 min*	Nieznany

* Dane dotyczące tych ram czasowych są obecnie ograniczone, w przyszłości mogą ulec modyfikacji

powodując hiperpolaryzację błony neuronu. Benzodiazepiny nie wiążą się w tym samym miejscu uchwytu co kwas gamma-aminomastowy (GABA), ale w innym, alternatywnym. Powoduje to dodatnią modulację receptora, w wyniku czego zwiększa się powinowactwo do GABA, co prowadzi do zwiększenia częstotliwości otwierania kanału chlorkowego i tym samym nasilenia działania hamującego [12].

W czasie trwania napadu w synapsach dochodzi do istotnych zmian w stężeniach receptorów dla neuroprzekaźników. Na początku napadu neuroprzekaźnictwo GABA (hamujące) dominuje nad neuroprzekaźnictwem NMDA (pobudzającym). Z czasem trwania napadu receptury GABA są internalizowane, a receptory NMDA gromadzą się w większej ilości w błonie postsynaptycznej. Zmiany te sprzyjają przedłużaniu się napadów i tłumaczą ich samopodtrzymujący mechanizm oraz pojawiającą się oporność na leki przeciwpadaczkowe o mechanizmie gaba-ergicznym (benzodiazepiny). Stąd konieczność działania odpowiednimi lekami w odpowiednim czasie [13].

Idealny lek!

Wyraźnie udowodniono związek czasu trwania napadu ze zwiększoną opornością na leczenie. Doskonale zatem widać potrzebę stosowania skutecznej terapii na wczesnym etapie leczenia. Wymaga to odpowiedniego leku, który może być bezpiecznie podawany na miejscu zdarzenia, często poza szpitalem, przez osoby udzielające pierwszej pomocy. Idealny lek do tego celu powinien mieć następujące cechy: szybki początek działania, szerokie spektrum skuteczności nieograniczające się do określonego typu napadów lub ich przyczyny, odpowiedni czas działania, minimalne działania niepożądane, prosty i społecznie akceptowalny sposób podawania zarówno dla pacjenta, jak i dla opiekuna, łatwe przechowywanie i przenoszenie [14].

W Polsce do przerywania napadu padaczkowego we wczesnej fazie, na miejscu zdarzenia, mamy do dyspozycji diazepam w postaci wlewki doodbytniczej oraz midazolam w postaci dopoliczkowej.

Przez wiele lat diazepam podawany doodbytniczo był lekiem z wyboru w celu przerwania przedłużających się napadów padaczkowych. Jednak sposób podawania leku stanowił istotną barierę w jego stosowaniu. Z perspektywy pacjenta zakłopotanie wynikające z samego napadu padaczkowego potęgowane było jeszcze koniecznością obnażenia intymnej części ciała. Z punktu widzenia opiekuna problem wynikał z trudnej dostępności miejsca podania, szczególnie u większych pacjentów, co rodziło niechęć do podawania leku. W rezultacie w ostatnim czasie, ze względu na łatwość stosowania i społecznie akceptowalną drogę podawania, na popularności zyskuje i preferowanym lekiem w przedłużających się napadach padaczkowych jest midazolam podawany do śluzówki policzka.

Midazolam podawany dopoliczkowo (na śluzówkę jamy ustnej) ulega szybkiemu wchłonięciu i dystrybucji. Charakteryzuje się wysoką biodostępnością, ponieważ wchłanianie przez błony śluzowe pozwala uniknąć efektu pierwszego przejścia w wątrobie. Zapewnia szybki początek działania przeciwdrgawkowego. Poza tym wykazuje krótszy czas trwania działania w porównaniu z doodbytniczo podawanym diazepamem (okres półtrwania midazolamu wynosi 3,4 godziny vs 100 godzin dla diazepamu).

Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2022 r. mówią, że midazolam podawany dopoliczkowo powinien być stosowany jako lek pierwszego wyboru. Diazepam podawany doodbytniczo należy stosować, jeśli jest to preferowana opcja leczenia lub gdy lek w postaci dopoliczkowej jest niedostępny. Diazepam podawany doodbytniczo nie jest preferowany ze względu na drogę podania [15].

Midazolam

Midazolam dostępny jest w postaci ampułkostrzykawkę z roztworem podawanym do jamy ustnej, wchłaniającym się przez błonę śluzową wewnętrznej strony policzka. Midazolam podaje się w dawce 0,5 mg/kg m.c. Ampułkostrzykawki oznaczone są różnymi kolorami i zawierają dawki odpowiednie dla przedziałów wiekowych (tab. 2).

Aktualne wskazania do stosowania midazolamu są następujące: leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3. m.ż., małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Postać farmaceutyczna midazolamu (5 mg/ml) to sól w postaci chlorowodoru w połączeniu z chlorkiem sodu, kwasem chlorowodorowym, wodorotlenkiem sodu i wodą do wstrzykiwań. Nie zawiera cukru, substancji słodzących, konserwantów, środków aromatyzujących, barwników ani etanolu. Lek jest dostępny w jednodawkowych ampułkostrzykawkach doustnych, dostarczanych w pojemniku ochronnym, po 4 pojemniki w opakowaniu [16].

Tab. 2. Dawkowanie midazolamu

Przedział wiekowy	Dawka w mg	Kolor etykiety
od 3 do 6 miesięcy – szpital	2,5	żółty
od 6 miesięcy do 1 roku	2,5	żółty
od 1 roku do 5 lat	5	niebieski
od 5 do 10 lat	7,5	fioletowy
od 10 lat do 18 r.ż.	10	pomarańczowy

Udowodniona skuteczność

Midazolam podawany dopoliczkowo (na śluzówkę jamy ustnej) ulega szybkiemu wchłonięciu i dystrybucji. Charakteryzuje się wysoką biodostępnością, ponieważ wchłanianie przez błony śluzowe pozwala uniknąć efektu pierwszego przejścia w wątrobie. Zapewnia szybki początek działania przeciwdrgawkowego. Poza tym wykazuje krótszy czas trwania działania w porównaniu z doodbytniczo podawanym diazepamem (okres półtrwania midazolamu wynosi 3,4 godziny vs 100 godzin dla diazepamu) [14].

W wielu badaniach porównano skuteczność midazolamu doustnego z diazepamem podawanym doodbytniczo. We wszystkich przypadkach midazolam dopoliczkowy okazał się równie skuteczny lub bardziej skuteczny [17–21]. W jednym z badań jego skuteczność porównano z diazepamem podawanym dożylnie. Zaobserwowano, że czas do ustąpienia napadu po podaniu leku był krótszy w przypadku diazepamu podawanego dożylnie, ale po uwzględnieniu czasu uzyskania dostępu dożylnego średni czas, jaki upłynął między początkiem napadu a jego ustąpieniem, był znacznie krótszy w przypadku midazolamu dopoliczkowego [22]. Podsumowując, midazolam dopoliczkowy może być tak samo skuteczny jak diazepam doodbytniczy, ale jest wygodniejszy w stosowaniu w leczeniu ostrych, przedłużonych napadów padaczkowych u dzieci, szczególnie w sytuacjach, w których występują trudności z uzyskaniem dostępu dożylnego.

Bezpieczeństwo

Główną obawą dotyczącą bezpieczeństwa stosowania benzodiazepin u dzieci jest ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Depresję oddechową zgłaszano w dwóch badaniach porównawczych [17, 18], a częstość występowania oceniono na 0,6–5%. Liczba ta nie jest większa od tej obserwowanej u dzieci leczonych diazepamem.

Pojawiły się też teoretyczne obawy dotyczące podawania leku do ust dziecku z drgawkami w odniesieniu do ryzyka zachłyśnięcia. Objętość leku jest jednak bardzo mała, szczególnie w porównaniu z nadmiarem śliny wytwarzanej podczas napadu. W praktyce obawy te wydają się nie mieć większego uzasadnienia.

Akceptacja

Przeprowadzono również badania dotyczące akceptowalności midazolamu doustnego wśród pacjentów i ich opiekunów. Wydaje się oczywiste, że droga dopoliczkowa przysparza mniej problemów w porównaniu z podaniem doodbytniczym, chociażby ze względu na łatwość podawania i unikanie konieczności odstawiania intymnych części ciała. Dane z badań porównawczych są ograniczone, ale wskazują, że czas potrzebny na podanie leku jest znacznie krótszy niż w przypadku podawania doodbytniczego lub dożylnego. W badaniu Ashrafi i wsp. 94% rodziców, których dzieci były leczone midazolamem dopoliczkowym, było zadowolonych z opieki, w porównaniu z 14% rodziców, których dzieci były leczone diazepamem doodbytniczym. Midazolam był istotnie bardziej akceptowalny niż diazepam podawany doodbytniczo [20].

Prosta i społecznie akceptowalna droga podawania zarówno w przypadku pacjenta, jak i opiekuna przyczyniają się do zwiększenia chęci i zdolności do podawania leku w warunkach pozaszpitalnych.

Czy możemy wpłynąć na skuteczność leczenia stanu padaczkowego?

Stan padaczkowy to zagrażający życiu i wrażliwy na upływ czasu stan nagły, który wymaga natychmiastowego leczenia. Wiele zmian fizjologicznych sprawia, że przedłużające się napady są trudniejsze do leczenia wraz z wydłużającym się czasem ich trwania. Terapia przedszpitalna skraca czas trwania stanu padaczkowego u dzieci (32 vs 60 min) i zmniejsza ryzyko nawrotów (58 vs 85%) [13]. Dlatego niezmiernie ważna jest edukacja rodzin i zespołów ratownictwa medycznego na temat znaczenia wczesnego leczenia. Może to pomóc w zwiększeniu odsetka pacjentów, którzy otrzymują odpowiednio, wczesne leczenie na miejscu zdarzenia.

Większa chęć i zdolność do podawania leku w warunkach pozaszpitalnych, wynikająca z akceptowalnej drogi podania i dostępności, daje szansę pacjentowi na uniknięcie nieodwracalnych konsekwencji stanu padaczkowego.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna Soloxelam, 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg i 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej. Przejroczysty roztwór. pH roztworu: 2,9 do 3,7. **Skład jakościowy i ilościowy** *Soloxelam, 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej* Każda strzykawką doustną napełniona zawiera 2,5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 0,5 mL roztworu. *Soloxelam, 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej* Każda strzykawką doustną napełniona zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 1 mL roztworu. *Soloxelam, 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej* Każda strzykawką doustną napełniona zawiera 7,5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 1,5 mL roztworu. *Soloxelam, 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej* Każda strzykawką doustną napełniona zawiera 10 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru) w 2 mL roztworu. **Wskazania do stosowania** Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat). Produkt Soloxelam mogą podawać rodzice/opiekunowie wyłącznie pacjentom, u których rozpoznano padaczkę. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie należy prowadzić w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu pacjenta oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. **Dawkowanie i sposób podawania** Dawkowanie Zazwyczaj stosowane dawki podano poniżej: Przedział wiekowy: 3 do 6 miesięcy, w warunkach szpitalnych Dawka: 2,5 mg Kolor etykiety: Żółty; Przedział wiekowy: > 6 miesięcy do < 1 roku Dawka: 2,5 mg Kolor etykiety: Żółty; Przedział wiekowy: 1 roku do < 5 lat Dawka: 5 mg Kolor etykiety: Niebieski; Przedział wiekowy: 5 lat do < 10 lat Dawka: 7,5 mg Kolor etykiety: Fioletowy; Przedział wiekowy: 10 lat do < 18 lat Dawka: 10 mg Kolor etykiety: Pomarańczowy. Opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli napady nie ustąpią w ciągu 10 minut po podaniu midazolamu, należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną oraz przekazać pustą strzykawkę fachowemu personelowi medycznemu, w celu poinformowania, jaką dawkę leku otrzymał pacjent. Jeśli po wstępnej odpowiedzi ponownie wystąpią drgawki, nie należy podawać drugiej dawki ani kolejnych dawek bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Szczególne grupy pacjentów *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności midazolamu u dzieci w wieku od 0 do 3 miesięcy. Brak dostępnych danych. *Zaburzenia czynności nerek* Dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednak Soloxelam należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ wydalanie midazolamu może być opóźnione, a działanie wydłużone. *Zaburzenia czynności wątroby* Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens midazolamu, czego następstwem jest wydłużony końcowy okres półtrwania. W związku z tym, 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. Produkt leczniczy Soloxelam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Sposób podawania Produkt leczniczy Soloxelam należy podawać na słuzówkę jamy ustnej. Całą zawartość strzykawką doustną należy powoli wycisnąć do przestrzeni pomiędzy dziąsłem i policzkiem. Należy unikać podania do gardła i tchawicy, aby zapobiec przypadkowej aspiracji roztworu. W razie konieczności (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 Charakterystyka Produktu Leczniczego. Środki ostrożności przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Do strzykawką doustną nie należy przyłączać igły, kaniuli dożylnych lub innego sprzętu do podania pozajelitowego. Produkt leczniczy Soloxelam nie jest przeznaczony do podawania dożylnego. Przed użyciem należy zdjąć wieczko ze strzykawką doustną, aby uniknąć zadławienia. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Miastenia (*Myasthenia gravis*). Ciężka niewydolność oddechowa. Zespół bezdechu sennego. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Niewydolność oddechowa Midazolam należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ponieważ może on dodatkowo hamować czynność układu oddechowego. Dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy Z powodu większego stosunku metabolitu do leku macierzystego u młodszych dzieci (w grupie wiekowej 3-6 miesięcy), nie można wykluczyć opóźnionej depresji oddechowej spowodowanej dużym stężeniem czynnego metabolitu. W związku z tym, w grupie wiekowej 3-6 miesięcy produkt leczniczy Soloxelam należy stosować jedynie pod nadzorem fachowego personelu medycznego z dostępem do sprzętu do resuscytacji i z możliwością monitorowania czynności układu oddechowego, w razie konieczności. Zaburzenia eliminacji midazolamu Midazolam należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności serca. Midazolam może się kumulować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności serca klirens midazolamu może się zmniejszać. Jednoczesne stosowanie z innymi benzodiazepinami Osłabieni pacjenci są bardziej wrażliwi na działanie benzodiazepin na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), dlatego konieczne może być podawanie 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. Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa W opublikowanych badaniach klinicznych midazolam do stosowania na słuzówkę jamy ustnej był podany 443 dzieciom z padaczką. Depresja oddechowa wystąpiła z częstością do 5%, chociaż jest ona zarówno znanym następstwem napadów drgawkowych, jak i jest związana ze stosowaniem midazolamu. Jeden przypadek świądu można prawdopodobnie powiązać z midazolamem zastosowanym na słuzówkę policzka. Zestawienie działań niepożądanych Poniżej podano działania niepożądane zgłoszone po podaniu midazolamu na słuzówkę jamy ustnej u dzieci w badaniach klinicznych. Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco: Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, Bardzo rzadko: $< 1/10000$, Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione ze zmniejszającą się ciężkością. Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana: Reakcja anafilaktyczna*. Zaburzenia psychiczne Bardzo rzadko: Agresja**, pobudzenie**, złość**, stan splątania**, euforia**, omamy**, wrogość**, zaburzenia ruchowe**, napad fizyczny**. Zaburzenia układu nerwowego Często: uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa; Bardzo rzadko: niepamięć następcza**, ataksja**, zawroty głowy**, ból głowy**, drgawki**, reakcje paradoksalne**. Zaburzenia serca Bardzo rzadko: bradykardia**, zatrzymanie czynności serca**, niedociśnienie tętnicze**, 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: zaparcia**, suchość w jamie ustnej**. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często: świąd, wysypka i pokrzywka; Częstość nieznana: obrzęk naczyń nerwowych. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo rzadko: zmęczenie**, czkawka**. (*Działania niepożądane rozpoznane po dopuszczeniu produktu do obrotu. **Te działania niepożądane odnotowano po podaniu midazolamu we wstrzyknięciu u dzieci i (lub) dorosłych i mogą mieć one znaczenie także w przypadku podania na słuzówkę jamy ustnej.) Opis wybranych działań niepożądanych U osób w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny odnotowano zwiększone ryzyko upadków i złamań. Zagrożające życiu zdarzenia są bardziej prawdopodobne u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności układu oddechowego lub zaburzeniami czynności serca, w szczególności po podaniu dużych dawek midazolamu. 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** Exeltis Poland Sp. z o.o., ul. Szamocka 8, 01-748 Warszawa, e-mail: biuro@exeltis.com. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji:** 27452, 27453, 27454 i 27455. **Kategoria dostępności:** Rp. – lek wydawany na receptę. **Cena detaliczna brutto / kwota dopłaty pacjenta:** Soloxelam, 2,5 mg/0,5 ml, 4 amp.-strzyk.; 5 mg/1 ml, 4 amp.-strzyk.; 7,5 mg/1,5 ml, 4 amp.-strzyk.; 10 mg/2 ml, 4 amp.-strzyk.: cena urzędowa detaliczna: 274,67 zł, maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta: 3,20 zł. Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2025 (Dz. Urz. MZ z 18.12.2024, poz. 137).

Soloxelam

midazolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej

2,5 mg

5 mg

7,5 mg

10 mg

x 4 strzykawki doustne napełnione



#spełniajmarzenia