

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam Accord 1 mg/ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje midazolamum 1 mg jako midazolami hydrochloridum.

Jedna 5ml předplněná injekční stříkačka obsahuje midazolamum 5 mg jako midazolami hydrochloridum.

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 3,53 mg sodíku (jako chlorid sodný) v jednom ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Úplný seznam pomocných látek: viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce (dílek stupnice 0,1 ml)

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok prakticky prostý částic o pH 2,9 až 3,7 a osmolalitě 270 až 330 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Midazolam Accord je krátkodobě působící, spánek navozující přípravek, který je indikován:

U dospělých:

- SEDACE PŘI ZACHOVÁNÍ VĚDOMÍ před a v průběhu diagnostických nebo terapeutických zákroků s lokální anestézií nebo bez ní.
- ANESTEZIE
  - jako premedikace před úvodem do anestezie
  - k navození anestezie
  - jako sedativní složka u kombinované anestezie
- SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

U dětí:

- *Sedace při zachování vědomí* před a v průběhu diagnostických nebo terapeutických zákroků s lokální anestézií nebo bez ní.
- *Anestezie*
  - jako premedikace před úvodem do anestezie
- *Sedace na jednotkách intenzivní péče*

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

**Midazolam Accord se doporučuje podávat dospělým a dětem od 12 let.**

Standartní dávkování:

Midazolam je účinným sedativem vyžadujícím titraci a pomalé podávání. Titrace je přísně doporučována k bezpečnému dosažení požadované úrovně sedace, která odpovídá klinické potřebě, fyzickému stavu, věku a souběžné medikaci. U pacientů nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných a pediatrických pacientů má být dávka stanovena opatrně s ohledem na rizikové faktory u každého pacienta. Standardní dávkování je uvedeno v tabulce níže. Další detaily jsou uvedeny v textu následujícím pod tabulkou.

Indikace	Dospělí < 60 let	Dospělí ≥ 60 let/oslabení nebo chronicky nemocní	Děti (≥ 12 let věku)
Sedace při zachovaném vědomí	<i>i.v.</i> Počáteční dávka: 2–2,5 mg Titrační dávka: 1 mg Celková dávka: 3,5–7,5 mg	<i>i.v.</i> Počáteční dávka: 0,5–1 mg Titrační dávka: 0,5–1 mg Celková dávka: do 3,5 mg	<i>i.v. stejně jako dospělí</i>  <i>i.m.</i> 0,05–0,15 mg/kg
Premedikace před anestezii	<i>i.v.</i> 1-2 mg opakovaně <i>i.m.</i> 0,07–0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Počáteční dávka: 0,5 mg Pomalá vzestupná titrace dle potřeby <i>i.m.</i> 0,025–0,05 mg/kg	<i>i.m.</i> 0,07–0,1 mg/kg
Úvod do anestezie	<i>i.v.</i> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 bez premedikace)	<i>i.v.</i> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 bez premedikace)	
Sedativní složka v kombinované anestezii	<i>i.v.</i> Přerušované dávky 0,03–0,1 mg/kg nebo kontinuální infuze 0,03–0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> nižší dávky, než jaké jsou doporučovány u dospělých <60 let	
Sedace na jednotkách intenzivní péče	<i>i.v.</i> Nasycovací dávka: 0,03–0,3 mg/kg v dílčích dávkách 1–2,5 mg Udržovací dávka: 0,03–0,2 mg/kg/h		<i>i.v.</i> Nasycovací dávka: 0,05–0,2 mg/kg Udržovací dávka: 0,03–0,12 mg/kg/h

#### Dávkování při sedaci se zachovaným vědomím

Pro sedaci se zachovaným vědomím před diagnostickými a chirurgickými zákroky se midazolam podává *i.v.* Dávka musí být zvolena a titrována individuálně, neměla by být podávána rychle nebo bolusovou injekcí. Nástup sedace se může individuálně lišit v závislosti na fyzickém stavu pacienta a konkrétním způsobu dávkování (např. rychlost dávkování, množství v dávce). Je-li třeba, další dávky mohou být podávány podle individuální potřeby. Nástup účinku je přibližně 2 minuty po injekci. Maximálního účinku je dosaženo přibližně za 5 až 10 minut.

#### *Dospělí:*

*i.v.* injekce midazolamu má být podávána pomalu, přibližně rychlostí 1 mg za 30 sekund.

U *dospělých do 60 let* je počáteční dávka 2 až 2,5 mg podávána 5 až 10 minut před začátkem zákroku. Pokud je třeba, mohou být dále podány další dávky po 1 mg. Průměrná celková dávka je v rozmezí 3,5 až 7,5 mg. Celková dávka vyšší než 5 mg obvykle není nutná.

U *dospělých nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů* musí být počáteční dávka snížena na 0,5–1,0 mg a podávána 5–10 minut před začátkem zákroku. V případě potřeby mohou být podány další dávky po 0,5 až 1 mg. Protože u těchto pacientů může být maximálního účinku dosaženo pomaleji, další midazolam má být titrován velmi pomalu a opatrně. Celková dávka vyšší než 3,5 mg obvykle není nutná.

#### *Děti (≥ 12 let):*

*i.v. podávání:*

Midazolam má být pomalu titrován do dosažení požadovaného klinického účinku. Počáteční dávka midazolamu má být podána v průběhu 2 až 3 minut. Před započítím zákroku nebo podáním další dávky je nutné vyčkat dalších 2 až 5 minut, aby bylo možné úplně vyhodnotit sedativní účinek. Je-li nutná další sedace, pokračujte v titraci v malých dávkách, dokud není dosaženo odpovídající úrovně sedace.

- Pediatričtí pacienti ve věku 12 let a starší: dávkování má být jako u dospělých.

*i.m. podávání:* dávky se pohybují v rozmezí 0,05 až 0,15 mg/kg. Celková dávka vyšší než 10,0 mg obvykle není zapotřebí. Tato cesta má být používána pouze ve výjimečných případech.

### Dávkování pro anestezii

#### Premedikace

Premedikace midazolamem podávána krátce před zákrokem zajistí sedaci (nástup spánku nebo ospalost a úlevu od obav) a eliminuje nepříjemné vzpomínky na předoperační období.

Midazolam může být také podáván v kombinaci s anticholinergiky. Pro tuto indikaci se aplikuje *i.v.* nebo *i.m.* hluboko do velkého svalu 20-60 minut před zahájením anestezie. Po podání premedikace je nutné *důkladné a kontinuální sledování pacienta*, citlivost na látku je individuální a mohou se vyskytnout příznaky předávkování.

#### *Dospělí:*

K předoperační sedaci a k eliminaci nepříjemných vzpomínek na předoperační období je u dospělých v dobré fyzické kondici (ASA - hodnocení fyzického stavu I & II) a ve věku do 60 let doporučena dávka *1-2 mg i.v., opakovaná dle potřeby, nebo 0,07 až 0,1 mg/kg* podávaná intramuskulárně. Dávka musí být snížena a individualizována, je-li midazolam podáván dospělým nad 60 let, oslabeným nebo chronicky nemocným. *Doporučená počáteční i.v. dávka je 0,5 mg a má být pomalu titrována vzhůru podle potřeby.* Pro *i.m.* podání je doporučená dávka 0,025 až 0,05 mg/kg. *V případě souběžného podávání opioidních analgetik má být dávka midazolamu snížena.* Obvyklá dávka je 2 až 3 mg.

#### *Děti od 12 let a starší:*

*I.M. podání:* Protože je *i.m.* injekce bolestivá, tato cesta má být použita pouze ve výjimečných případech.

Rozsah dávky od 0,07 do 0,1 mg/kg midazolamu podaného *i.m.* se ukázal jako účinný a bezpečný.

#### Navození anestezie

#### *Dospělí:*

Je-li midazolam používán k navození anestezie před aplikací dalších anestetik, individuální odezva se různí. Dávka má být titrována až do požadovaného účinku podle pacientova věku a klinického stavu. Je-li midazolam používán před nebo v kombinaci s dalšími *i.v.* nebo inhalačními látkami k navození anestezie, počáteční dávka každé látky má být výrazně snížena, *občas až na 25 % obvyklé počáteční dávky daných látek.*

Požadované úrovně anestezie je dosaženo postupnou titrací. Dávka midazolamu pro navození anestezie *i.v.* má být podávána pomalu po dílčích částech. Každá část obsahující maximálně 5 mg má být injikována v průběhu 20 až 30 sekund; počítáme s 2minutovými intervaly mezi následnými dílčími částmi.

U *premedikovaných dospělých do 60 let* obvykle postačí intravenózní dávka 0,15-0,2 mg/kg.

- U *dospělých do 60 let, kteří nebyli premedikováni*, může být dávka vyšší (0,3 až 0,35 mg/kg *i.v.*). Je-li to nutné pro dokončení navození anestezie, mohou být použity další dávky přibližně o 25 % vyšší než pacientova počáteční dávka. Navození anestezie může být místo toho dokončeno inhalačními anestetiky. U odolných případů může být pro navození anestezie použita celková dávka až do 0,6 mg/kg, ale tak vysoké dávky mohou prodloužit ukončení anestezie.
- U *premedikovaných dospělých nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů* má být dávka výrazně snížena, např. až na 0,05-0,15 mg/kg podávaných *i.v.* v průběhu 20-30 sekund s 2minutovými intervaly pro účinek.

- *Dospělí bez premedikace nad 60 let* obvykle vyžadují pro navození anestezie více midazolamu; doporučená počáteční dávka je 0,15 až 0,3 mg/kg. Pacienti bez premedikace s těžkým systémovým onemocněním nebo jiným oslabením obvykle vyžadují pro navození anestezie méně midazolamu. Obvykle je dostatečná počáteční dávka 0,15 až 0,25 mg/kg.

### Sedativní složka při kombinované anestezii

#### *Dospělí:*

Midazolam může být podáván jako sedativní komponenta kombinované anestezie buď dalšími přerušovanými malými i.v. dávkami (v rozmezí od 0,03 do 0,1 mg/kg), nebo kontinuální intravenózní infuzí midazolamu (v rozmezí od 0,03 do 0,1 mg/kg/h) obvykle v kombinaci s analgetiky. Dávka a interval mezi dávkami se liší v závislosti na pacientově individuální reakci.

U dospělých nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů jsou nutné nižší udržovací dávky.

### Sedace na jednotkách intenzivní péče

Požadované úrovně sedace je dosaženo postupnou titrací midazolamu následovanou buď kontinuální infuzí, nebo intermitentním podáváním bolusu, podle klinické potřeby, fyzického stavu, věku a souběžné léčby (viz bod 4.5).

#### *Dospělí:*

Úvodní nasycovací i.v. dávka: má být podávána dávka 0,03 až 0,3 mg/kg pomalu v dílčích částech. Každá dílčí část od 1 do 2,5 mg má být injikována 20-30 sekund s 2minutovými intervaly mezi dalšími částmi dávky. U pacientů s hypovolémií, vazokonstrikcí nebo hypotermií se má úvodní dávka snížit nebo vynechat.

Je-li midazolam podáván se silně účinnými analgetiky, mají být analgetika podána jako první tak, aby sedativní účinky midazolamu mohly být bezpečně titrovány nad jakoukoli sedací způsobenou analgetiky.

Udržovací i.v. dávka: dávky se mohou pohybovat v rozmezí od 0,03 do 0,2 mg/kg/h. U pacientů s hypovolémií, vazokonstrikcí nebo hypotermií se má udržovací dávka snížit. Úroveň sedace se má pravidelně vyhodnocovat. U dlouhotrvající sedace se může rozvinout tolerance a dávka se bude muset zvýšit.

#### *Děti 12 let a starší:*

U intubovaných a ventilovaných pediatrických pacientů má být nasycovací dávka 0,05 až 0,2 mg/kg i.v. podávána pomalu po dobu alespoň 2 až 3 minut, aby se dosáhlo požadovaného klinického účinku. Midazolam nemá být podáván jako rychlá intravenózní dávka. Po nasycovací dávce následuje kontinuální i.v. infuze v dávce 0,03 až 0,12 mg/kg/h (0,5 až 2 µg/kg/min). Rychlost infuze lze podle potřeby zvýšit nebo snížit (obvykle o 25% počáteční nebo následné rychlosti infuze) nebo lze podávat doplňkovou i.v. dávku midazolamut ke zvýšení nebo udržení požadovaného účinku.

Při zahájení infuze midazolamem u hemodynamicky postižených pacientů má být obvyklá nasycovací dávka titrována v malých přírůstcích a pacient má být sledován kvůli hemodynamické nestabilitě, např. hypotenzi. Tito pacienti jsou také citliví na tlumivé účinky midazolamu na dýchání a vyžadují pečlivé sledování rychlosti dýchání a saturace kyslíkem.

### Použití u zvláštních skupin pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) může být midazolam doprovázen výraznější a prodlouženou sedací, včetně klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární deprese. Midazolam proto má být u této populace opatrně dávkován a titrován na požadovaný účinek (viz bod 4.4). U pacientů se selháním ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) je farmakokinetika nenavázaného midazolamu po jednorázové i.v. dávce podobná jako u zdravých dobrovolníků. U pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP) však po dlouhodobé infuzi průměrná doba trvání

sedativního účinku u pacientů s renálním selháním byla mnohem vyšší, s největší pravděpodobností v důsledku akumulace 1-hydroxymidazolam glukuronidu (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Porucha funkce jater snižuje clearance i.v. midazolamu a následně zvyšuje terminální poločas. Klinické účinky u pacientů s poruchou funkce jater proto mohou být silnější a delší. Potřebnou dávku midazolamu bude možná nutné snížit a musí být zajištěno odpovídající monitorování životních funkcí (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Midazolam Accord nemá být podáván dětem do 12 let, protože dílky na stupnici předplněné injekční stříkačky neumožňují u této populace přesné podání přípravku. Pro použití u této populace jsou však k dispozici jiné lékové formy midazolamu.

**Pokud množství přípravku, které má být podáno, vyžaduje úpravu na základě tělesné hmotnosti pacienta, odstraňte před podáním i.v. nebo i.m. bolusové injekce nadbytečné množství z předplněné injekční stříkačky.**

### **4.3 Kontraindikace**

Midazolam se nesmí používat u pacientů se známou hypersenzitivitou na benzodiazepiny nebo na kteroukoli **pomocnou látku** tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Sedace při zachovaném vědomí u pacientů s těžkým respiračním selháním nebo akutní respirační depresí.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Midazolam má být podáván pouze zkušenými lékaři v prostředí zcela vybaveném k monitorování a podpoře respiračních a kardiovaskulárních funkcí a osobami specificky proškolenými v rozeznávání a zvládnutí očekávaných nežádoucích komplikací včetně respirační a srdeční resuscitace. Byly zaznamenány těžké kardiopulmonální nežádoucí účinky. Ty zahrnují respirační depresi, apnoe, zástavu dechu a/nebo zástavu srdce. Takové život ohrožující situace jsou pravděpodobnější, je-li injekce podána příliš rychle nebo je-li podána vysoká dávka (viz bod 4.8).

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychotických onemocnění.

Zvláštní opatrnost je nutná při indikaci sedace při zachovaném vědomí u pacientů s poruchou respiračních funkcí.

Je-li midazolam použit k premedikaci, je nutné odpovídající sledování pacienta po podání, protože individuální citlivost se liší a mohou se objevit příznaky předávkování.

Zvláštní pozornost má být při podávání midazolamu věnována pacientům s vysokým rizikem:

- dospělí nad 60 let
- např. chronicky nemocní nebo oslabení pacienti
- pacienti s chronickou respirační insuficiencí
- pacienti s chronickým selháním ledvin, poruchou funkce jater (benzodiazepiny mohou u pacientů s těžkou poruchou funkce jater urychlit nebo zhoršit encefalopatii) nebo s poruchou srdeční funkce
- pediatričtí pacienti, zejména pacienti s kardiovaskulární nestabilitou.

Tito vysoce rizikovní pacienti vyžadují nižší dávky (viz bod 4.2) a mají být kontinuálně monitorováni kvůli časným známkám alterace vitálních funkcí.

Tak jako u jakékoli látky, jejíž vlastnosti působí depresi CNS a/nebo mají myorelaxační účinky, má být zvláštní péče při podávání midazolamu věnována pacientům s myasthenia gravis.

#### *Tolerance*

Při použití midazolamu k dlouhodobé sedaci na jednotkách intenzivní péče (JIP) Byla zaznamenána určitá ztráta účinnosti.

#### *Závislost*

Je-li midazolam používán k dlouhodobé sedaci pacientů na JIP, je třeba mít na paměti, že se může rozvinout fyzická závislost na midazolam. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; je také vyšší u pacientů, kteří v minulosti zneužívali alkohol a/nebo drogy (viz bod 4.8).

#### *Abstinenční příznaky*

Během dlouhodobé léčby midazolamem na JIP se může rozvinout fyzická závislost. Náhlé ukončení léčby proto může být doprovázeno abstinенčními příznaky. Mohou se objevit následující symptomy: bolest hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost, podrážděnost, poruchy spánku, náladovost, halucinace a konvulze. V některých případech se mohou vyskytnout následující symptomy: depersonalizace, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt. Protože riziko abstinенčních příznaků je vyšší při náhlém přerušení léčby, doporučuje se postupné snižování dávek.

#### *Amnézie*

Při terapeutických dávkách může nastat anterográdní amnézie (tento účinek je často velmi žádoucí před a během chirurgických a diagnostických zákroků), její trvání přímo souvisí s podanou dávkou a riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Dlouhotrvající amnézie může působit problémy u ambulantních pacientů, kteří mají být po zákroku propuštěni. Po parenterálním podání midazolamu mají být pacienti propuštěni z nemocnice nebo ambulance pouze v doprovodu.

#### *Paradoxní reakce*

Při použití midazolamu byly zaznamenány paradoxní reakce jako neklid, agitovanost, podrážděnost, mimovolní pohyby (včetně tonicko/klonických křečí a svalového třesu), hyperaktivita, hostilita, bludy, hněv, agresivita, úzkost, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další nežádoucí účinky na chování, paroxysmální podrážděnost a útočnost. Tyto reakce se mohou objevit při vysokých dávkách a/nebo po příliš rychle aplikaci injekce. Nejvyšší výskyt těchto reakcí byl hlášen u dětí a starších pacientů. V případě těchto reakcí musí být zváženo přerušení léčby.

#### *Pozměněná eliminace midazolamu*

Eliminace midazolamu může být změněna u pacientů, kteří užívají léky, které inhibují nebo indukují CYP3A4. *Může být nutné dávku midazolamu odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.5).*

Eliminace midazolamu může být také zpomalena u pacientů s jaterní dysfunkcí, nízkým srdečním výdejem a u novorozenců (viz bod 5.2).

#### *Spánková apnoe*

U pacientů se syndromem spánkové apnoe má být injekce midazolamu používána s maximální opatrností a pacienti musí být pravidelně sledováni.

#### *Současné užití alkoholu/látek tlumících CNS:*

Je třeba se vyhnout souběžnému použití midazolamu s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS. Takové souběžné použití potenciálně zvyšuje klinické účinky midazolamu, včetně možné těžké sedace, která může vyústit v kóma, úmrtí nebo klinicky významnou dechovou depresi (viz bod 4.5).

#### *Anamnéza zneužívání alkoholu nebo drog:*

U pacientů s anamnézou abúzu alkoholu nebo drog je třeba se podávání midazolamu i jiných benzodiazepinů vyhnout.

### Kritéria pro propuštění z péče

Po aplikaci midazolamu mají být pacienti propuštěni z nemocnice nebo z ambulance pouze po doporučení ošetřujícího lékaře a v doprovodu. Pro návrat pacienta domů po propuštění se doporučuje doprovod.

### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Farmakokinetické interakce*

Midazolam je metabolizován cytochromy P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Inhibitory a induktory CYP3A mají potenciál, aby zvýšily, respektive snížily plazmatické koncentrace a následně účinky midazolamu, což vyžaduje odpovídající úpravu dávky.

Farmakokinetické interakce s inhibitory nebo induktory CYP3A4 jsou výraznější u perorálního oproti i.v. podání midazolamu, zejména protože se CYP3A4 vyskytuje také v horním gastrointestinálním traktu. Je to proto, že u perorálního podání je ovlivněna jak systémová clearance, tak dostupnost, zatímco parenterální cestou je účinná pouze změna systémové clearance.

Po jednorázové i.v. dávce midazolamu bude dopad na maximální klinický účinek vzhledem k inhibici CYP3A4 pouze malý, zatímco doba trvání účinku může být prodloužena. Přesto se ale při dlouhodobém podávání midazolamu za přítomnosti inhibice CYP3A4 zvýší jak rozsah, tak trvání účinku.

Nejsou k dispozici žádné studie zabývající se modulováním účinku CYP3A4 z hlediska farmakokinetiky midazolamu po rektálním a intramuskulárním podání. Lze očekávat, že tyto interakce budou méně výrazné u rektálního podání než u perorální cesty podání, kdy látka prochází celým zažívacím traktem. Po i.m. podání by se účinky modulace CYP3A4 neměly výrazně lišit od účinků pozorovaných u i.v. podání midazolamu.

Při současném podávání s inhibitorem CYP3A4 se proto doporučuje pečlivě sledovat klinické účinky a vitální funkce. Klinické účinky midazolamu mohou být silnější a také déletrvající a může být zapotřebí nižší dávka. Zejména podávání vysokých dávek nebo dlouhotrvající infuze midazolamu pacientům, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4, například během intenzivní péče, může mít za následek dlouhotrvající hypnotické účinky, zpožděnou rekonvalescenci a respirační depresi, což vyžaduje úpravu dávky.

S ohledem na indukci je třeba vzít v úvahu, že indukční proces vyžaduje k dosažení maximálního účinku několik dní a také několik dní k vymizení. Na rozdíl od několikadenní léčby induktorem se u krátkodobé léčby očekává méně výrazná interakce s midazolamem. Přesto nemůže být vyloučena relevantní indukce u silných induktorů ani u krátkodobé léčby.

Není známo, že by midazolam měnil farmakokinetiku jiných přípravků. Při současném podávání s induktorem CYP3A může být účinek midazolamu slabší a kratší a může být potřebná vyšší dávka.

### *Léky, které inhibují CYP3A:*

Azolová antimykotika:

- Ketokonazol zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu 5násobně, přičemž terminální poločas se zvýšil přibližně 3x. Je-li midazolam parenterálně podáván společně se silným inhibitorem CYP3A ketokenazolu, má být podáván na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v obdobném zařízení, které zaručuje detailní klinické monitorování a odpovídající lékařskou pomoc v případě dechové deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit střídavé dávkování a úprava

dávkování, zejména je-li podávána více než jedna i.v. dávka midazolamu. Stejně doporučení platí i pro ostatní azolová antimykotika (viz dále), protože byly zaznamenány zvýšené sedativní účinky i.v. midazolamu, byť nižší.

- Vorikonazol zvyšuje expozici intravenózního midazolamu 3-4násobně, zatímco jeho eliminační poločas vzrostl přibližně 3krát.
- Flukonazol a itraconazol zvýšily plazmatickou koncentraci intravenózního midazolamu 2-3násobně ve spojitosti se zvýšením terminálního poločasu 2,4krát u itraconazolu a 1,5krát u flukonazolu.
- Posakonazol zvýšil plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu přibližně 2násobně.

Je třeba mít na paměti, že při perorálním podávání midazolamu může být jeho expozice mnohonásobně vyšší než ve výše uvedených případech, zejména v případě ketokonazolu, itraconazolu a vorikonazolu.

Injekční midazolam není určen k perorálnímu podání.

#### *Makrolidová antibiotika*

- Erythromycin vedl ke zvýšení plazmatických koncentrací intravenózního midazolamu přibližně 1,6-2násobně a současně zvyšuje terminální poločasem midazolamu 1,5-1,8krát
- Klarithromycin zvýšil plazmatické koncentrace midazolamu až 2,5krát a současně zvyšuje terminální poločas 1,5x-2násobně.

Doplňující informace pro perorální midazolam

- Telithromycin zvyšuje plazmatické koncentrace perorálního midazolamu 6násobně.
- Roxithromycin: Ačkoli nejsou k dispozici informace o roxithromycinu s i.v. midazolamem, slabé účinky na terminální poločas (zvýšení o 30 %) u perorálních tablet midazolamu indikují, že účinky roxithromycinu na intravenózní midazolam mohou být nízké.

#### *Intravenózní anestetika*

- Dispozice intravenózního midazolamu byla také změněna intravenózním propofolem (AUC a poločas se zvýšil 1,6krát).

#### *Inhibitory proteáz*

- Sachinavir a další inhibitory HIV proteáz: souběžné podávání s inhibitory proteáz může způsobit velké zvýšení koncentrace midazolamu. Při společném podání lopinaviru potencovaným ritanovirem se plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu zvýšily 5,4krát, přičemž obdobné zvýšení se týká i terminálního poločasu. Je-li parenterální midazolam podáván společně s inhibitory HIV proteínáz, podmínky léčby jsou stejné jako u výše uvedeného popisu pro azolová antimykotika, ketokonazol.
- Inhibitory HCV proteáz: Boceprevir a telaprevir snižují clearance midazolamu. Tento účinek vedl k 3,4násobnému zvýšení AUC midazolamu po i.v. podání a prodloužil jeho eliminační poločas 4násobně.

#### *Další informace pro perorální midazolam*

- Na základě údajů o jiných inhibitech CYP3A4 se očekává, že plazmatické koncentrace midazolamu budou při perorálním podání midazolamu výrazně vyšší. Inhibitory proteáz by proto neměly být podávány současně s perorálně podávaným midazolamem.

#### *Blokátory vápníkových kanálů*

- Diltiazem: Jednorázová dávka diltiazemu podaná pacientům podstupujícím bypass koronární tepny zvýšila plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu o přibližně 25 % a terminální poločas byl prodloužen o 43 %. To bylo méně než čtyřnásobné zvýšení pozorované po perorálním podání midazolamu.

Další informace pro perorální midazolam

- Verapamil zvyšuje plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu 3násobně. Terminální poločas midazolamu byl zvýšen o 41 %.

#### *Různé léky/rostlinné přípravky*

- Atorvastatin vykazoval 1,4násobné zvýšení plazmatické koncentrací i.v. midazolamu oproti kontrolní skupině.
- Intravenózní fentanyl je slabým inhibítorem eliminace midazolamu: AUC a poločas i.v. midazolamu se v přítomnosti fentanylu zvýšily 1,5krát.

#### *Další informace pro perorální midazolam*

- Nefazodon zvýšil plazmatické koncentrace perorálního midazolamu 4,6násobně a zvýšil terminální poločas 1,6krát.
- Ukázalo se, že inhibitory tyrosinkinázy jsou silnými inhibitory CYP3A *in vitro* (imatinib, lapatinib) nebo *in vivo* (idelalisib). Po souběžném podání idelalisibu se expozice perorálního midazolamu zvýšila průměrně 5,4násobně.
- Antagonisté NK1 receptoru (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) v závislosti na dávce zvýšily plazmatické koncentrace perorálního midazolamu až 2,5-3,5krát a zvýšily terminální poločas přibližně 1,5-2krát.
- U celé řady léků nebo rostlinných přípravků byla pozorována slabá interakce s eliminací midazolamu s doprovodnými změnami jeho expozice (< 2násobná změna AUC) (everolimus, cyklosporin, simeprevir, propiverin). Očekává se, že tyto slabé interakce budou po i.v. podání dále oslabeny.

#### *Léky, které inhibují CYP3A*

- Rifampicin snížil plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu asi o 60 % po 7 dnech podávání rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně. Terminální poločas se snížil asi o 50-60 %.
- Tikagrelor je slabý induktor CYP3A, ale má jen malé účinky na expozice intravenózně podávaného midazolamu (-12 %) a 4-hydroxyoxymidazolamu (-23 %).

#### *Další informace pro perorální midazolam*

- Rifampicin snížil u zdravých osob plazmatické koncentrace perorálního midazolamu o 96 % a jeho psychomotorické účinky byly téměř úplně ztraceny.
- Karbamazepin/fenytoin: Opakované dávky karbamazepinu nebo fenytoinu vedly ke snížení plazmatických koncentrací perorálního midazolamu až o 90 % a ke zkrácení terminálního poločasu o 60 %.
- Velmi silná indukce CYP3A4 pozorovaná po mitotanu nebo enzalutamidu vedla u pacientů s rakovinou k hlubokému a dlouhodobému snížení hladin midazolamu. AUC perorálně podaného midazolamu byla snížena na 5 % a 14 % normálních hodnot.
- Klobazam a efavirenz jsou slabými induktory metabolismu midazolamu a snižují AUC mateřské sloučeniny přibližně o 30 %. Výsledkem je 4-5násobné zvýšení poměru aktivního metabolitu ( $\alpha$ -hydroxymidazolamu) k mateřské sloučenině, ale klinický význam tohoto účinku není znám.
- Vemurafenib moduluje izoenzymy CYP a mírně indukuje CYP3A4: podávání opakovaných dávek vedlo k průměrnému snížení perorální expozice midazolamu o 39 % (až 80 % u jednotlivců).

#### *Rostlinné přípravky a jídlo*

- Třezalka tečkovaná snížila plazmatickou koncentraci midazolamu o 20-40 % a současně zkrátila terminální poločas o přibližně 15-17 %. V závislosti na konkrétním extraktu třezalky se může lišit indukční účinek CYP3A4.

#### *Další informace o perorálním midazolamu*

- Kvercetin (také obsažený v Gingko biloba) a ženšen pravý mají slabé enzym indukční účinky a sníženou expozici midazolamu po jeho perorálním podání v rozsahu 20–30%.

#### *Akutní vytěsnění proteinu*

- Kyselina valproová: Zvýšenou koncentraci volného midazolamu v důsledku vytěsnění z vazebných míst plazmatických proteinů kyselinou valproovou nelze vyloučit, ačkoli klinický význam takové interakce není znám.

### Farmakodynamika

#### Interakcí mezi léky (DDI):

Souběžné podávání midazolamu s dalšími sedativy/hypnotiky a látkami tlumícími CNS, včetně alkoholu, pravděpodobně způsobí prohloubení sedace a kardiorespirační depresi.

Příklady zahrnují opioidní deriváty (ať již jsou užívána jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, další benzodiazepiny používané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidát; sedativní antidepressiva, starší H<sub>1</sub>-antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva.

Alkohol může významně zvýšit sedativní účinek midazolamu. Při podávání midazolamu je použití alkoholu přísně zakázáno (viz bod 4.4).

Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci inhalačních anestetik.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Není k dispozici dostatek údajů pro zhodnocení bezpečnosti midazolamu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují teratogenní účinek, ale stejně jako u ostatních benzodiazepinů byla pozorována fetotoxicita. Nejsou k dispozici žádné údaje o exponovaných těhotenstvích pro první dva trimestry těhotenství. Bylo naznačeno zvýšené riziko kongenitální malformace souvisejících s užíváním benzodiazepinů v průběhu prvního trimestru těhotenství.

Při podávání vysokých dávek midazolamu v posledním trimestru těhotenství, během porodu nebo jako indukční látka k anestezii při císařském řezu byly hlášeny nežádoucí účinky u matky nebo plodu (riziko inhalace u matky, nepravidelnost srdečního rytmu plodu, hypotonie, špatné sání, hypotermie a respirační deprese u novorozence).

Navíc se u novorozenců matek, které chronicky užívaly benzodiazepiny během poslední fáze těhotenství, může rozvinout fyzická závislost a může dojít k riziku rozvoje abstinčních příznaků v období po porodu. Proto může být midazolam během těhotenství použit, je-li to evidentně nezbytně nutné, ale neměl by být používán při císařském řezu.

Při jakémkoli chirurgickém zákroku okolo termínu porodu je třeba v případě podání midazolamu vzít v úvahu riziko pro novorozence.

### Kojení

Midazolam v malém množství prostupuje do mateřského mléka. Kojícím matkám má být doporučeno, aby přerušily kojení na 24 hodin po podání midazolamu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Midazolam má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Sedace, amnézie, narušená pozornost a zhoršená svalová funkce mohou negativně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před podáním midazolamu musí být pacient upozorněn, aby neřídil, ani neobsluhoval stroje až do odeznění účinků přípravku. O tom, kdy mohou být tyto aktivity opět vykonávány, by měl rozhodnout lékař. Doporučuje se, aby se pacient vrátil domů po propuštění s doprovodem.

Pokud dojde k nedostatečnému spánku nebo ke konzumaci alkoholu, může se zvýšit pravděpodobnost poruchy bdělosti (viz bod 4.5).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky, které se vyskytly při injekčním podání midazolamu (četnost *není známo*, z dostupných údajů nelze určit).

Kategorie podle frekvence jsou následující:

Velmi časté:  $\geq 1/10$ ;

Časté  $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ;

Méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $<1/100$

Vzácné: ( $\geq 1/10\ 000$  až  $<1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $<1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	Hypersenzitivita, angioedém, anafylaktický šok
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Není známo	Stav zmatenosti, dezorientace, emoční a náladové poruchy, změny libida  Paradoxní reakce* jako agitovanost*, hostilita*, hněv*, agresivita*, paroxysmální vzrušení*, neklid*, podrážděnost*, nervozita*, úzkost*, noční můry*, abnormální sny*, halucinace*, psychózy*, neadekvátní chování* a jiné nepříznivé účinky na chování Fyzická závislost a abstinenční syndrom Abusus
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Není známo	Mimovolní pohyby (včetně tonicko/klonických pohybů a svalového třesu)*, hyperaktivita* Sedace (prodloužená a pooperační), snížená bdělost, somnolence, bolest hlavy, závrať, ataxie, anterográdní amnézie**, jejichž trvání přímo závisí na podané dávce. Konvulze po vysazení léku
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	Srdeční zástava, bradykardie, Kounisův syndrom*****
<i>Cévní poruchy</i>	
Není známo	Hypotenze, vazodilatace, tromboflebitida, trombóza
<i>Respirační poruchy</i>	
Není známo	Respirační deprese, apnoe, zástava dýchání, dyspnoe, laryngospasmus, škytavka
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Není známo	Nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Není známo	Vyrážka, kopřivka, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Není známo	Únava, erytém v místě injekce, bolest v místě aplikace injekce
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Není známo	Pády, fraktury ***

<i>Sociální okolnosti</i>	
Není známo	Útočnost*

\* Takové paradoxní lékové reakce byly hlášeny zvláště u dětí a starších pacientů (viz bod 4.4).

\*\* Anterográdní amnézie může být stále přítomna na konci výkonu a v několika případech byla hlášena prodloužená amnézie (viz bod 4.4).

Závislost: Použití midazolamu i v terapeutických dávkách může vést k rozvoji fyzické závislosti. Po dlouhodobém i.v. podávání může být zejména náhlé přerušování podávání přípravku doprovázeno abstinenčními příznaky, včetně abstinenčních konvulzí (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy zneužití.

\*\*\* Byly hlášeny případy pádů a zlomenin u pacientů užívajících benzodiazepiny. Riziko pádů a fraktur se zvyšuje u pacientů užívajících souběžně sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů.

\*\*\*\* zejména po parenterálním podání

Porucha funkce ledvin: U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin existuje vyšší pravděpodobnost nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Vyskytly se také závažné kardiopulmonální nežádoucí účinky. Život ohrožující příhody jsou častější u dospělých nad 60 let a pacientů s preexistující respirační insuficiencí nebo poruchou srdeční funkce, zejména je-li injekce podávána příliš rychle nebo ve vysoké dávce (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Příznaky:

Jako ostatní benzodiazepiny midazolam běžně způsobuje ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování midazolamem je zřídka životu nebezpečné, je-li léčivá látka užitá samostatně, ale může vést k areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiopulmonální depresi a ve výjimečných případech ke kómatu. Kóma, pokud se objeví, obvykle trvá pouze několik hodin, ale může se prodloužit nebo být cyklické, zejména u starších pacientů. Účinky benzodiazepinů, jako látek potlačujících dýchání, jsou vážnější v případech pacientů s dýchacími obtížemi.

Benzodiazepiny zvyšují účinek ostatních látek tlumících centrální nervovou soustavu, včetně alkoholu.

Léčba:

Monitorujte pacientovy životní funkce a zapojte podpůrná opatření podle toho, co vyžaduje pacientův klinický stav. Zejména může pacient vyžadovat symptomatickou léčbu kardiopulmonálních účinků nebo účinků na centrální nervovou soustavu.

Byl-li požit perorálně, další absorpce má být omezena použitím vhodné metody, např. léčba aktivním uhlím do 1-2 hodin. Je-li použito aktivní uhlí, je nezbytná ochrana dýchacích cest u ospalých pacientů. V případě kombinovaného požití může být zvažován výplach žaludku, avšak nejde o běžné opatření.

Je-li útlum CNS vážný, zvažte použití flumazenilu, antagonisty benzodiazepinů. Má být podáván pouze při pečlivém monitorování stavu. Má krátký poločas (asi hodinu), a proto budou pacienti, kterým byl podán flumazenil, vyžadovat monitorování, až jeho účinky pominou. Flumazenil se má používat pouze s nejvyšší opatrností za přítomnosti léčiv, která snižují práh pro vznik záchvatu (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném použití vyhledejte v informacích o přípravku pro flumazenilu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotika a sedativa (benzodiazepinové deriváty), ATC kód: N05CD08.

#### Mechanismus účinku

Centrální působení benzodiazepinů je zprostředkováno zlepšením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. V přítomnosti benzodiazepinů je afinita receptoru GABA k neurotransmiteru zvýšena prostřednictvím pozitivní alosterické modulace, což má za následek zvýšené působení uvolněné GABA na postsynaptický transmembránový průtok chloridových iontů.

Chemicky je midazolam derivát ze skupiny imidazobenzodiazepinů. Ale jeho volná báze je lipofilní substance s nízkou rozpustností ve vodě. Bazický dusík v poloze 2 imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje léčivé látce midazolamu vytvořit ve vodě rozpustné soli s kyselinami, čímž se vytváří stabilní a dobře tolerovaný injekční roztok. To spolu s rychlou metabolickou transformací jsou důvody pro rychlý nástup a krátké trvání účinků. Vzhledem k nízké toxicitě má midazolam široký terapeutický rozsah.

Po i.m. nebo i.v. podání dochází ke krátké anterogradní amnézii; (pacient si nepamatuje události, které se staly v době nejvyššího účinku látky).

#### Farmakodynamické účinky

Midazolam má hypnotické a sedativní účinky charakterizované rychlým nástupem a krátkým trváním. Má také anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky. Po jedné a/nebo opakované dávce midazolam zhoršuje psychomotorické funkce, ale způsobuje minimální hemodynamické změny.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

##### *Absorpce po i.m. injekci*

Midazolam je rychle a plně absorbován ze svalové tkáně. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy do 30 minut. Absolutní biologická dostupnost po i.m. injekci je přes 90 %.

##### *Distribuce:*

Když je midazolam injikován i.v., křivka závislosti plazmatické koncentrace v čase ukazuje jednu nebo dvě odlišné dispoziční fáze. Distribuční objem v ustáleném stavu je 0,7 - 1,2 l/kg. Celkem 96-98 % midazolamu se váže na plazmatické proteiny. Hlavním vazebným proteinem je albumin. Dochází k pomalému a nevýznamnému průchodu midazolamu do mozkomíšního moku. U člověka bylo prokázáno, že midazolam pomalu prochází placentou a vstupuje do fetální cirkulace. Malá množství midazolamu jsou detekována i v mateřském mléce. Midazolam není substrátem pro transportéry léčiv.

##### *Metabolismus:*

Midazolam je téměř úplně eliminován biotransformací. Frakce dávky extrahované játry byla odhadnuta na 30-60 %. Midazolam je hydroxylován izoenzymy cytochromu P450 CYP3A4 a CYP 3A5 a hlavním metabolitem v moči i plasmě je 1-hydroxymidazolam (také označovaný jako alfa-hydroxymidazolam). Plazmatické koncentrace 1-hydroxymidazolamu představují 12 % koncentrací mateřské sloučeniny. 1-

hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale přispívá pouze minimálně (asi 10 %) k účinkům intravenózního midazolamu.

#### *Eliminace*

U mladých zdravých dobrovolníků je eliminační poločas midazolamu v rozmezí 1,5-2,5 hodiny. Eliminační poločas metabolitu je kratší než 1 hodina; proto po podání midazolamu koncentrace mateřské sloučeniny a hlavního metabolitu klesají paralelně. Plazmatická clearance midazolamu je v rozmezí 300-500 ml/min. Metabolity midazolamu jsou eliminovány primárně renální cestou 60-80 % dávky podané injekčně) jako glukurokonjugovaný 1'-hydroxymidazolam. Méně než 1 % dávky se objeví v moči v nezměněné podobě. Eliminační poločas alfa-hydroxy-midazolamu je kratší než 1 hodina.

Když je midazolam podán jako i.v. infuze, jeho kinetika eliminace se neliší od kinetiky následující po bolusové injekci. Opakované podávání midazolamu neindukuje enzymy metabolizující léčiva.

#### *Farmakokinetika u zvláštní populace*

##### *Starší pacienti*

U dospělých nad 60 let se eliminační poločas může prodloužit až 4x.

##### *Děti*

Eliminační poločas po i.v. aplikaci je u dětí ve věku 3-10 let kratší (1-1,5 hodin) než u dospělých. Rozdíl je v souladu se zvýšenou metabolickou clearance u dětí.

##### *Novorozenci*

Eliminační poločas u novorozenců je v průměru 6-12 hodin, pravděpodobně jako důsledek nezralosti jater; dále je snížena clearance (viz bod 4.4). U novorozenců s poruchou funkce jater a ledvin souvisejících s asfyxií existuje riziko, že dojde kvůli významně snížené a variabilní clearance k neočekávaně vysokým koncentracím midazolamu v séru (viz bod 4.4).

##### *Obézní pacienti*

Průměrný poločas je u obézních než u neobézních pacientů delší (5,9 vs 2,3 hodiny). Je to důsledek přibližně 50% zvýšení distribučního objemu vztaheného na celkovou tělesnou hmotnost. Clearance se u obézních a neobézních pacientů významně neliší.

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Clearance u pacientů s cirhózou může být snížena a eliminační poločas může být delší ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.4).

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Farmakokinetika nevázaného midazolamu se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nezmění. Farmakologicky mírně aktivní hlavní metabolit midazolamu, 1-hydroxymidazolam glukuronid, který se vylučuje ledvinami, se akumuluje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Tato akumulace může způsobit prodlouženou sedaci. Midazolam proto má být podáván pečlivě a titrován na požadovaný účinek (viz bod 4.4).

##### *Pacienti v kritickém stavu*

Eliminační poločas midazolamu je u kriticky nemocných prodloužen až šestkrát.

##### *Pacienti se srdeční insuficiencí*

Eliminační poločas u pacientů s kongestivním srdečním selháním je delší než u zdravých jedinců (viz bod 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neexistují žádné předklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře, které doplňují údaje již obsažené v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro zlepšení rozpustnosti a úpravu pH)

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Midazolam Accord se nesmí ředit roztokem dextransu o koncentraci 60 mg/ml (6 %) (s 0,9% roztokem chloridu sodného) v glukóze.

Přípravek Midazolam Accord se nesmí mísit s alkalickými injekčními roztoky. Midazolam se sráží v roztocích obsahujících hydrogenuhličitan.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### *Doba použitelnosti po naředění*

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nebo na dobu 3 dnů při +2 °C až +8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při +2 °C až +8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5ml předplněná injekční stříkačka z bezbarvého skla se stupnicí (dílek stupnice 0,1 ml) s bromobutylovým pístovým uzávěrem, styrenbutadienovým krytem hrotu a s polypropylenovým pístem. Skleněná předplněná injekční stříkačka je v krabičce.

Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

– 9 mg/ml (0,9 %) roztokem chloridu sodného

- 50 mg/ml (5 %) roztokem glukózy
- 100 mg/ml (10 %) roztokem glukózy
- 50 mg/ml (5 %) roztokem fruktózy
- Ringerovým roztokem
- Hartmannovým roztokem

**Přípravek Midazolam Accord je určen pouze k jednorázovému použití. Přebytečný obsah zlikvidujte. Použití tohoto přípravku pro více podání u stejných nebo různých pacientů se nedoporučuje.**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Injekční nebo infuzní roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován. Použity mohou být pouze roztoky bez viditelných částic.

V případě kontinuální intravenózní infuze může být přípravek Midazolam Accord naředěn v rozmezí od 0,015 mg/ml do 0,15 mg/ml jedním z výše uvedených roztoků.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

57/145/19-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 10. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 7. 2024