

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam Accord 1 mg/ml injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje midazolamum 1 mg (jako midazolami hydrochloridum)

Objem	5 ml
Množství midazolamu	5 mg

Pomocné látky: Obsahuje 3,53 mg sodíku (jako chlorid sodný) na ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Úplný seznam pomocných látek: viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok o hodnotě pH od 2,9 do 3,7 a osmolalitě 270 až 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Midazolam je krátkodobě působící, spánek navozující léčivá látka, která má indikace:

U dospělých:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

STANDARDNÍ 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 pacientů a dětí by dávka měla být stanovena opatrně s ohledem na rizikové faktory u každého pacienta. Standardní dávkování je uvedeno v tabulce 1. Další detaily jsou uvedeny v textu následujícím pod tabulkou.

Tabulka 1: Standardní dávkování midazolamu

Indikace	Dospělí do 60 let	Dospělí nad 60 let/oslabení nebo chronicky nemocní	Děti
Sedace při zachovaném vědomí	i.v. Počáteční dávka: 2–2,5 mg Titrační dávka: 1 mg Celková dávka: 3,5–7,5 mg	i.v. Počáteční dávka: 0,5–1 mg Titrační dávka: 0,5–1 mg Celková dávka: do 3,5 mg	i.v. u pacientů od 6 měsíců do 5 let Počáteční dávka: 0,05–0,1 mg/kg Celková dávka: < 6 mg i.v. u pacientů 6–12 let Počáteční dávka: 0,025–0,05 mg/kg Celková dávka: < 10 mg rektální podání, pacienti od 6 měsíců 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 let 0,05–0,15 mg/kg
Premedikace před anestézií	i.v. 1–2 mg opakovaně i.m. 0,07–0,1 mg/kg	i.v. Počáteční dávka: 0,5 mg Pomalá vzestupná titrace dle potřeby i.m. 0,025–0,05 mg/kg	rektální podání, pacienti od 6 měsíců 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 let 0,08–0,2 mg/kg
Úvod do anestézie	i.v. 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 bez premedikace)	i.v. 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 bez premedikace)	
Sedativní složka v kombinované anestézii	i.v. Přerušované dávky 0,03–0,1 mg/kg nebo kontinuální infuze 0,03–0,1 mg/kg/h	i.v. nižší dávky, než jaké jsou doporučovány u dospělých do 60 let	
Sedace na jednotkách intenzivní péče	i.v. Počáteční dávka: 0,03–0,3 mg/kg v dílčích dávkách 1–2,5 mg Udržovací dávka: 0,03–0,2 mg/kg/h		i.v. u novorozenců pod 32 týdnů gestačního věku 0,03 mg/kg/h i.v. u novorozenců nad 32 týdnů gestačního věku a u dětí do 6 měsíců 0,06 mg/kg/h i.v. u pacientů nad 6 měsíců věku Počáteční dávka: 0,05–0,2 mg/kg Udržovací dávka: 0,06–0,12 mg/kg/h

DÁVKOVÁNÍ PŘI SEDACI SE ZACHOVÁNÍM VĚDOMÍ

Pro sedaci se zachováním vědomí před diagnostickými a chirurgickými zákroky se midazolam podává i.v. Dávka musí být zvolena a titrována individuálně, nemá být podávána rychle nebo jednorázově injekcí s velkou dávkou. 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 po 5 až 10 minutách.

Dospělí

Intravenózní injekce midazolamu má být podávána pomalu, přibližně rychlostí 1 mg/30 sekund.

U dospělých pod 60 let věku je počáteční dávka 2 až 2,5 mg podávána 5 až 10 minut před začátkem zákroku. Další dávky po 1 mg mohou být podány podle potřeby. 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 věku, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů musí být počáteční dávka snížena na 0,5-1,0 mg a podávána 5-10 minut před začátkem zákroku. Další dávky po 0,5 až 1 mg mohou být podány podle potřeby. 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

Podávání i.v.: midazolam má být pomalu titrován do dosažení požadovaného klinického účinku. Počáteční dávka midazolamu má být podávána 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. Novorozenci a malé děti do 5 let mohou vyžadovat podstatně vyšší dávky (mg/kg) než starší děti a dospívající.

- Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců: pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců jsou obzvláště náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci. Z tohoto důvodu se použití sedace při zachování vědomí u dětí pod 6 měsíců nedoporučuje.
- Pediatričtí pacienti od 6 měsíců do 5 let věku: počáteční dávka 0,05 až 0,1 mg/kg. Celková dávka až 0,6 mg/kg může být nutná k dosažení požadovaného výsledku, ale celková dávka nemá přesáhnout 6 mg. S vyššími dávkami se pojí prodloužení sedace a riziko hypoventilace.
- Pediatričtí pacienti ve věku 6 až 12 let: počáteční dávka 0,025 až 0,05 mg/kg. Může být nutná celková dávka až 0,4 mg/kg, s maximem 10 mg. S vyššími dávkami se pojí prodloužení sedace a riziko hypoventilace.
- Pediatričtí pacienti ve věku 12-16 let: dávkování má být jako u dospělých.

Rektální podávání: celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje mezi 0,3 až 0,5 mg/kg. Rektální podávání ampule roztoku se uskutečňuje pomocí plastového aplikátoru upevněného na stříkačce. Je-li podávaný objem příliš malý, lze přidat vodu až do celkového objemu 10 ml. Celková dávka má být podávána najednou, aby se předešlo opakovanému rektálnímu podávání.

Použití u dětí do 6 měsíců věku se nedoporučuje, protože informace o této věkové kategorii jsou omezené.

Hluboké 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. Rektální podávání má být upřednostňováno, protože i.m. injekce je bolestivá.

U dětí s méně než 15 kg tělesné váhy nejsou doporučovány roztoky midazolamu s koncentrací vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace mají být naředěny na 1 mg/ml.

DÁVKOVÁNÍ PRO ANESTÉZII

Premedikace

Premedikace midazolamem podávána krátce před zákrokem zajistí sedaci (nástup spánku nebo ospalost a úlevu od obav) a eliminuje 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 anestézie nebo u dětí raději rektální cestou (viz níže). 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 oslabení 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, hluboko do svalu. Dávka musí být snížena a individualizována, je-li midazolam podáván dospělým starším 60 let, oslabeným nebo chronicky nemocným. Doporučená počáteční dávka i.v. je 0,5 mg má být pomalu titrována vzhůru podle potřeby. Pro i.m. podání je doporučená dávka 0,025 až 0,05 mg/kg podávaná hluboko do svalu. V případě souběžného podávání narkotik má být dávka midazolamu snížena. Obvyklá dávka je 2 až 3 mg.

Pediatričtí pacienti

Novorozenci a děti do 6 měsíců věku:

Použití u dětí mladších 6 měsíců není doporučeno, protože není k dispozici dostatek informací.

Děti nad 6 měsíců věku

Rektální podávání: Celková dávka midazolamu, která se obvykle pohybuje v rozpětí mezi 0,3 až 0,5 mg/kg, má být podávána 15 až 30 minut před započítím anestézie. Rektální podávání ampule roztoku je prováděno pomocí plastového aplikátoru připevněného na konec injekční stříkačky. Je-li podávané množství příliš malé, lze přidat vodu až do celkového obsahu 10 ml.

i.m. podávání hluboko do svalu: Protože injekce hluboko do svalu je bolestivá, má být tato cesta využívána pouze ve výjimečných případech. Rektální podávání má být upřednostňováno. Nicméně dávka v rozmezí od 0,08 do 0,2 mg/kg midazolamu podávána hluboko i.m. je stanovená jako efektivní a bezpečná. U dětí ve věku od 1 do 15 let jsou nutné proporcčně vyšší dávky ve vztahu k tělesné váze než u dospělých.

U dětí s méně než 15 kg tělesné váhy se nedoporučuje roztok midazolamu ve vyšší koncentraci než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace mají být naředěny na 1 mg/ml.

NAVOZENÍ ANESTÉZIE

Dospělí

Je-li midazolam používán k navození anestézie 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 anestézie, počáteční dávka každé látky má být výrazně snížena, občas až na 25 % obvyklých počátečních dávek daných látek.

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

- U premedikovaných dospělých mladších 60 let obvykle postačí intravenózní dávka 0,15-0,2 mg/kg.
- U dospělých mladších 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 anestézie mohou být použity další dílčí dávky (přibližně o 25 % vyšší než pacientova počáteční dávka). Navození anestézie může být namísto toho dokončeno inhalačními anestetiky. U odolných případů může být pro navození anestézie použita celková dávka až do 0,6 mg/kg, ale tak vysoké dávky mohou prodloužit rekonvalescenci.
- U premedikovaných dospělých nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů
Dávka má být výrazně snížena, např. až na 0,05-0,15 mg/kg podávané i.v. v průběhu 20-30 sekund s 2minutovými intervaly pro účinek.
- Dospělí bez premedikace starší 60 let obvykle vyžadují pro navození anestézie více midazolamu; je doporučena počáteční dávka 0,15 až 0,3 mg/kg. Pacienti bez premedikace s těžkými systémovými onemocněními nebo jiným oslabením obvykle vyžadují pro navození anestézie méně midazolamu. Počáteční dávka 0,15 až 0,25 mg/kg je obvykle dostatečná.

SEDATIVNÍ SLOŽKA PŘI KOMBINOVANÉ ANESTÉZII

Dospělí

Midazolam může být podáván jako sedativní složka kombinované anestézie 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 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 vstříkována po dobu 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 má být pravidelně vyhodnocována. U dlouhotrvající sedace se může rozvinout tolerance a dávka bude muset být zvýšena.

Novorozenci a děti do 6 měsíců věku

Midazolam má být podáván jako kontinuální i.v. infuze, začínající na 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) u novorozenců s gestačním věkem méně než 32 týdnů, 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) u novorozenců s gestačním věkem nad 32 týdnů a dětí až do 6 měsíců věku.

Intravenózní úvodní dávka se nedoporučuje u novorozenců a dětí do 6 měsíců. Aby bylo dosaženo terapeutických plazmatických hladin, může infuze probíhat rychleji během prvních několika hodin.

Rychlost infuze má být pečlivě a často přehodnocována, zejména během prvních 24 hodin, aby byla podávána co nejnižší možná účinná dávka a snížilo se nebezpečí lékové kumulace.

Vyžaduje se pečlivé monitorování frekvence dechu a nasycení kyslíkem.

Děti starší 6 měsíců

U intubovaných a na dýchací přístroje napojených pediatrických pacientů má být úvodní dávka 0,05 až 0,2 mg/kg i.v. podávána pomalu v průběhu 2 až 3 minut, aby byl dosažen požadovaný klinický účinek. Midazolam nemá být podáván jako rychlá intravenózní dávka. Úvodní dávka je následována kontinuální i.v. infuzí s rychlostí 0,06 až 0,12 mg/kg/h (1 až 2 µg/kg/min). Rychlost infuze může být podle potřeby zvýšena nebo snížena (obecně o 25 % počáteční nebo následné rychlosti infuze) nebo mohou být podávány dodatečné i.v. dávky midazolamu pro zvýšení nebo udržení požadovaného účinku.

Při započetí infuze s midazolamem u pacientů se sníženou hemodynamikou má být obvyklá úvodní dávka titrována malými dílčími dávkami a pacient má být monitorován s ohledem na hemodynamickou nestabilitu, např. hypotenzi. Tito pacienti jsou také citliví na účinky midazolamu, na dechovou depresi a vyžadují pečlivé monitorování dechové frekvence a nasycení kyslíkem.

U předčasně narozených dětí, novorozenců a dětí vážících méně než 15 kg tělesné váhy nejsou doporučeny koncentrace roztoku midazolamu vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace mají být naředěny na 1 mg/ml.

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, která může zahrnovat klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární depresi. Midazolam proto má být u této populace pacientů podáván s opatrností a titrován pro požadovaný účinek (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance < 10 ml/min) je farmakokinetika nevázaného midazolamu po jedné i.v. dávce obdobná, jako byla zaznamenána u zdravých dobrovolníků. Avšak po delší infuzi byla u pacientů s poruchou funkce ledvin na jednotce intenzivní péče (JIP) výrazně prodloužena průměrná doba sedativního účinku, pravděpodobně způsobená kumulací 1'-hydroxymidazolam glukuronidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Viz výše a bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Sedace při zachování vědomí u pacientů s těžkou dechovou nedostatečností nebo akutní dechovou depresí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Midazolam může být podáván pouze zkušenými lékaři v prostředí zcela vybaveném pro monitorování a podporu respiračních a kardiovaskulárních funkcí a osobami specificky proškolenými v rozeznávání a zvládnání očekávaných nežádoucích komplikací včetně respirační a srdeční resuscitace. Byly zaznamenány vážné kardiorespirační nežádoucí účinky. Tyto zahrnují dechovou depresi, dechovou 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 zachování vědomí u pacientů s poruchami dýchacích funkcí.

Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců jsou obzvlášť náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je nutná titrace menšími dávkami do dosažení klinického účinku a pečlivé monitorování dechové frekvence a nasycení kyslíkem.

Je-li midazolam použit k premedikaci, je nutné odpovídající sledování pacientů po podání, protože citlivost jednotlivců se liší a mohou se projevit příznaky předávkování.

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

- dospělí starší 60 let
- chronicky nemocní nebo oslabení pacienti
- pacienti s chronickou dechovou nedostatečností
- pacienti s chronickým selháním ledvin
- pacienti s poruchou jaterních funkcí (benzodiazepiny mohou u pacientů s těžkou poruchou funkce jater urychlit nebo zhoršit encefalopatii)
- pacienti s poruchou srdeční funkce
- pediatričtí pacienti, zejména ti s kardiovaskulární nestabilitou.

Tito rizikovní pacienti vyžadují nižší dávky (viz bod 4.2) a mají být kontinuálně monitorováni pro počáteční znaky změn životních funkcí.

Tak jako u jakékoli látky, jejíž vlastnosti působí pokles funkce centrální nervové soustavy nebo uvolňování svalstva, má být zvláštní péče při podávání midazolamu věnována pacientům s myasthenií gravis.

Tolerance

Byla zaznamenána určitá ztráta účinnosti při použití midazolamu k dlouhodobé sedaci na JIP.

Závislost

Je-li midazolam užíván 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 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 abstinenčními příznaky. Mohou se objevit následující příznaky: bolesti hlavy, průjem, bolesti svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost, podrážděnost, poruchy spánku, náladovost, halucinace a křeče. V některých případech se mohou vyskytnout následující symptomy: depersonalizace, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt. Protože riziko abstinenčních 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 v situacích, jako jsou chirurgické a diagnostické zákroky), jejíž 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 ordinace pouze s doprovodem.

Paradoxní reakce

Při použití midazolamu byly zaznamenány paradoxní reakce jako neklid, agitovanost, podrážděnost, mimovolní pohyby (včetně tonických/klonických křečí a svalového třesu), hyperaktivita, hostilita, blud, hněv, agresivita, úzkost, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a jiné nežádoucí účinky v chování, paroxysmální vzrušení a napadení. Tyto reakce se mohou vyskytnout při vysokých dávkách a/nebo je-li injekce podána příliš rychle. Nejvyšší výskyt těchto reakcí byl zaznamenán mezi dětmi a staršími pacienty. V případě těchto reakcí je třeba zvážit vysazení léku.

Pozměněná eliminace midazolamu

Eliminace midazolamu může být změněna u pacientů, kteří dostávají látky, které inhibují nebo indukují CYP3A4. Může být nutná dávka midazolamu odpovídajícím způsobem upravit (viz bod 4.5).

Eliminace midazolamu může být také zpožděna u pacientů s jaterní dysfunkcí, nízkým srdečním výkonem 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.

Předčasně narozené děti a novorozenci

Vzhledem ke zvýšenému riziku apnoe je doporučeno věnovat maximální pozornost sedaci předčasně narozených dětí a již odrostlých předčasně narozených dětí, které nejsou intubované. Pečlivé monitorování frekvence dýchání a nasycení kyslíkem je nutné.

U novorozenců je třeba se vyhnout použití rychlé injekce.

Novorozenci mají sníženou nebo nezralou funkci orgánů a mají také tendenci k intenzivním nebo prodlouženým respiračním účinkům midazolamu.

Nežádoucí hemodynamické stavy byly zaznamenány u pediatrických pacientů s kardiovaskulární nestabilitou; u této populace je třeba se vyhnout rychlému intravenóznímu podání.

Pediatrickí pacienti mladší 6 měsíců:

U této skupiny je midazolam indikován pouze pro použití k sedaci na JIP.

Pediatrickí pacienti mladší 6 měsíců jsou obzvláště náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je nutná titrace malými dávkami do dosažení klinického účinku a pečlivé monitorování dechové frekvence a nasycení kyslíkem (viz také bod "Předčasně narozené děti a novorozenci" výše).

Současné užití alkoholu/látek tlumících CNS:

Je třeba se vyhnout souběžnému požití midazolamu s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS.

Takové souběžné užití potenciálně zvyšuje účinky, včetně eventuální těžké sedace, která může vyústit v kóma, úmrtí nebo klinicky významnou respirační depresi (viz bod 4.5).

Předchozí zneužívání alkoholu nebo drog:

Jako ostatní benzodiazepiny midazolam nemá být podáván pacientům s předchozím záznamem o zneužívání alkoholu nebo drog.

Kritéria pro propuštění z péče

Po užití midazolamu mají být pacienti propuštěni z nemocnice nebo konzultační místnosti pouze po doporučení ošetřujícího lékaře a s doprovodem. Pro návrat pacienta domů po propuštění se doporučuje doprovod.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 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 CYP3A4 a CYP3A5.

Inhibitory a induktory CYP3A mají potenciál v daném pořadí zvýšit nebo snížit plazmatické koncentrace a následně účinky midazolamu, proto je nutné s ohledem na toto upravit dávkování.

Farmakokinetické interakce s inhibitory a 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 způsobu 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, přičemž doba trvání účinku může být prodloužena. Přesto se ale při dlouhodobém podávání midazolamu za přítomnosti inhibice CYP3A4 zvýší jak rozsah, tak trvání účinku.

Studie o modulaci CYP3A4 na farmakokinetiku midazolamu po rektálním nebo intramuskulárním podání nejsou k dispozici. Očekává se, že tyto interakce budou méně zřetelné u rektálního než perorálního podání, protože byl minut gastrointestinální trakt, zatímco po i.m. podání by se účinky modulace CYP3A4 neměly výrazně lišit od účinků pozorovaných u i.v. podání midazolamu.

Při současném podání s CYP3A4 inhibitorem mohou být klinické účinky midazolamu silnější a delší a může být vyžadována nižší dávka. Zejména podávání vysokých dávek nebo dlouhotrvající infuze midazolamu pacientům, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4, například při intenzivní péči, může mít za následek dlouhotrvající hypnotické účinky, zpoždění rekonvalescence a dechovou depresi, a vyžaduje tudíž úpravu dávkování. Při užívání midazolamu s inhibitorem CYP3A4 se doporučuje pečlivě sledovat klinické účinky a životní funkce.

Účinek midazolamu může být slabší a kratší při současném podávání s induktorem CYP3A a může být nutná vyšší dávka.

Má být bráno v potaz, že indukční proces k dosažení maximálního účinku vyžaduje několik dní a také několik dní k odeznění. Oproti několikadenní léčbě induktory se u krátkodobé léčby midazolamem očekává výsledek méně zřetelné interakce mezi léčivy. Přesto nemůže být vyloučena relevantní indukce u silných induktorů ani u krátkodobé léčby.

Není známo, že by midazolam měnil farmakokinetiku ostatních léků.

Léky, které inhibují CYP3A:

Azolová antimykotika:

- Ketokonazol a vorikonazol zvýšily plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu 5krát, respektive 3-4krát, zatímco terminální poločas se zvýšil asi 3krát. Pokud se parenterální midazolam podává společně se silným inhibitorem CYP3A ketokonazolem,

má se tak provádět na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobném zařízení, které zajišťuje pečlivé klinické sledování a odpovídající lékařskou péči v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit postupné dávkování a úprava dávkování, zvláště pokud se podává více než jedna i.v. dávka midazolamu. Stejné doporučení může platit i pro jiná azolová antimykotika (viz dále), protože jsou hlášeny zvýšené sedativní účinky i.v. midazolamu, i když v menší míře.

- Flukonazol a itraconazol zvýšily plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu 2–3krát, což je spojeno se zvýšením terminálního poločasu 2,4krát u itraconazolu a 1,5krát u flukonazolu.
- Posakonazol zvýšil plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu asi dvojnásobně.

Je třeba mít na paměti, že pokud je midazolam podáván perorálně, jeho expozice bude drasticky vyšší než u výše uvedených, zejména u ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu.

Ampulky midazolamu nejsou indikovány k perorálnímu podání.

Makrolidová antibiotika

- Erythromycin vedl ke zvýšení plazmatických koncentrací intravenózně podaného midazolamu asi 1,6–2krát, což je spojeno se zvýšením terminálního poločasu midazolamu 1,5–1,8krát.
- Klarithromycin zvýšil plazmatické koncentrace midazolamu až 2,5krát, což je spojeno se zvýšením terminálního poločasu 1,5–2krát.

Další informace z perorálního midazolamu

- Telithromycin zvýšil plazmatické hladiny perorálně podaného midazolamu 6krát.
- Roxithromycin: I když nejsou k dispozici žádné informace o roxithromycinu s i.v. midazolamem, mírný účinek na terminální poločas perorální tablety midazolamu, který se zvyšuje o 30 %, naznačuje, že účinky roxithromycinu na intravenózní midazolam mohou být malé.

Intravenózní anestetika

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

Inhibitory proteázy

- Sachinavir a další inhibitory HIV proteázy: Současné podávání s inhibitory proteázy může způsobit velké zvýšení koncentrace midazolamu. Při současném podávání s ritonavirem potencovaným lopinavirem se plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu zvýšily 5,4krát, což je spojeno s podobným prodloužením terminálního poločasu. Pokud je parenterální midazolam podáván společně s inhibitory HIV proteázy, nastavení léčby má odpovídat popisu ve výše uvedené části pro azolová antimykotika, ketokonazol.
- Inhibitory HCV proteázy: Boceprevir a telaprevir snižují clearance midazolamu. Tento účinek vedl k 3,4násobnému zvýšení AUC midazolamu po i.v. podání a prodloužil jeho poločas eliminace 4krát.

Další informace z perorálního midazolamu

- Na základě údajů pro jiné inhibitory CYP3A4 se očekává, že plazmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší, když je midazolam podáván perorálně. Inhibitory proteáz proto nemají být podávány současně s perorálně podávaným midazolamem.

Blokátory vápníkových kanálů

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

Další informace z perorálního midazolamu

- Verapamil zvýšil plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu trojnásobně. Terminální poločas midazolamu byl zvýšen o 41 %.

Antagonisté receptoru histaminu-2

- Cimetidin zvýšil plazmatické koncentrace midazolamu v ustáleném stavu o 26 %.

Různé léčivé přípravky/rostlinné přípravky

- Atorvastatin vedl k 1,4násobnému zvýšení plazmatických koncentrací i.v. midazolamu ve srovnání s kontrolní skupinou.
- Intravenózní fentanyl je slabým inhibítozem eliminace midazolamu: AUC a poločas i.v. midazolamu se v přítomnosti fentanylu zvýšily 1,5krát.

Další informace z perorálního midazolamu

- Nefazodon zvýšil plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu 4,6krát s prodloužením jeho terminálního poločasu 1,6krát.
- Bylo prokázáno, že inhibitory tyrosinkinázy jsou silnými inhibitory CYP3A4 *in vitro* (imatinib, lapatinib) nebo *in vivo* (idelalisib). Po současném podání idelalisibu byla perorální expozice midazolamu zvýšena v průměru 5,4krát.
- Antagonisté NK1 receptoru (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) v závislosti na dávce zvýšili plazmatické koncentrace perorálně podávaného midazolamu až asi 2,5-3,5krát a prodloužili terminální poločas přibližně 1,5-2krát.
- U řady léčivých přípravků nebo rostlinných přípravků byla pozorována slabá interakce s eliminací midazolamu se současnými změnami v jeho expozici (< 2násobná změna AUC) (everolimus, cyklosporin, simeprevir, propiverin). Očekává se, že tyto slabé interakce budou dále utlumeny po i.v. podání.
- Fluvoxamin mírně zvýšil plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu (o 28 %), přičemž zdvojnásobil poločas.

Chlorzoxazon snižuje poměr metabolitu 1-hydroxymidazolamu generovaného CYP3A (také známého jako alfa-hydroxymidazolam) k midazolamu kvůli svému inhibičnímu účinku na CYP3A.

Léky, které indukují CYP3A

- Rifampicin snížil plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu asi o 60 % po 7 dnech podávání rifampicinu 600 mg jednou denně. Terminální poločas se snížil asi o 50-60 %.

- Tikagrelor je slabým induktorem CYP3A, ale má pouze malé účinky na expozici intravenózně podaného midazolamu (-12 %) a 4-hydroxy-midazolamu (-23 %).

Další informace z perorálního midazolamu

- Rifampicin snížil plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu o 96 % u zdravých subjektů a jeho psychomotorické účinky byly téměř zcela ztraceny.
- Karbamazepin / fenytoin: Opakované dávky karbamazepinu nebo fenytoinu vedlo ke snížení plazmatických koncentrací perorálně podávaného midazolamu až o 90 % a zkrácení terminálního poločasu o 60 %.
- Velmi silná indukce CYP3A4 pozorovaná po mitotanu nebo enzalutamidu vedla k hlubokému a dlouhodobému poklesu hladin midazolamu u pacientů s rakovinou. AUC perorálně podaného midazolamu byla snížena na 5 % (mitotan) a 14 % (enzalutamid) normálních hodnot.
- Klobazam a efavirenz jsou slabé induktory metabolismu midazolamu a snižují AUC původní látky přibližně o 30 %. Výsledkem je 4-5násobné zvýšení poměru aktivního metabolitu (α -hydroxy-midazolamu) k mateřské látce, ale klinický význam toho není znám.
- Vemurafenib moduluje izoenzymy CYP a mírně inhibuje CYP3A4: Podání opakovaných dávek vedlo k průměrnému snížení expozice perorálního midazolamu o 32 % (v jednotlivých případech až o 80 %).

Rostlinné přípravky a jídlo

- Třezalka tečkovaná snížila plazmatické koncentrace midazolamu asi o 20–40 %, což je spojeno se snížením terminálního poločasu asi o 15–17 %. V závislosti na konkrétním extraktu z třezalky tečkované se může účinek indukující CYP3A4 lišit.
- Extrakt z kořene Echinacea purpurea snižuje i.v. plazmatické koncentrace midazolamu o 20 % (AUC) a jeho poločas přibližně o 42 %.

Další informace z perorálního midazolamu

Kvercetin (také obsažený v ginkgo biloba) a Ženšen pravý (panax ginseng) mají oba slabé enzymy indukující účinky a snižují expozici midazolamu po jeho perorálním podání přibližně o 20-30 %.

Farmakodynamika interakcí mezi léky

Společné podávání midazolamu s dalším sedativem/hypnotickými látkami a látkami tlumícími CNS, včetně alkoholu, pravděpodobně způsobí prohloubení sedace a kardiorespirační deprese. Příklady zahrnují deriváty opia (ať již jsou užívána jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, další benzodiazepiny používané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidát; sedativní antidepresiva, starší H₁-antihistaminika a centrálně působící antihypertenzní léky.

Alkohol může významně zvýšit sedativní účinek midazolamu. Požívání alkoholu je třeba se v případě podávání midazolamu důsledně vyhýbat (viz bod 4.4).

Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Není k dispozici dostatek informací pro vyhodnocení bezpečnosti midazolamu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují teratogenní účinek, ale stejně jako u ostatních benzodiazepinů byla pozorována toxicita pro plod. Bylo naznačeno zvýšené riziko vrozené malformace spojené s užíváním benzodiazepinů během prvního trimestru těhotenství.

Při podávání vysokých dávek midazolamu v posledním trimestru těhotenství, během porodu nebo při použití k anestézii při císařském řezu byly zaznamenány nežádoucí účinky u matky nebo plodu (inhalační riziko u matky, nepravidelnost srdečního rytmu plodu, hypotonie, nedostatečné sání, hypotermie a dechová 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 rozvinutí abstinenčních příznaků v období po porodu.

Proto může být midazolam během těhotenství použit, je-li to evidentně nezbytně nutné, ale nemá být používán pro císařský řez.

Riziko pro novorozence má být v případě podávání midazolamu vždy zváženo pro jakýkoli chirurgický zákrok před termínem porodu.

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 velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sedace, amnézie, narušená pozornost a narušená svalová funkce mohou negativně působit na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před podáním midazolamu mají být pacienti upozorněni na to, aby neřídili, ani neobsluhovali stroje až do odeznění účinků přípravku. O tom, kdy mohou být tyto aktivity opět vykonávány, má 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

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, shrnuté v tabulce 2, které se vyskytly (četnost *není známo*, z dostupných údajů nelze určit) při injekčním podání midazolamu.

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)

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích účinků

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	Hypersenzitivita, angioedém, anafylaktický šok
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Není známo	Stav zmatenosti, dezorientace, emoční poruchy a poruchy nálad, změny libida Fyzická závislost a abstinenční syndrom Zneužívání Paradoxní reakce* zahrnující; neklid, agitovanost, podrážděnost, nervozitu, nepřátelství, hněv, agresivitu, úzkost, noční můry, abnormální sny, halucinace, psychózy, nevhodné chování a jiné nežádoucí účinky na chování, paroxysmální vzrušení
<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. U předčasně narozených dětí a novorozenců byly hlášeny křeče Křeče 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	Kožní vyrážka, kopřivka, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Není známo	Únava, erytém v místě injekce, bolest v místě injekce
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Není známo	Pády, fraktury ***
<i>Sociální okolnosti</i>	
Není známo	Napadení*

* Takovéto 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 prolongovaná amnézie (viz bod 4.4).

*** U pacientů užívajících benzodiazepiny byly hlášeny případy pádů a fraktur. Riziko pádů a fraktur je zvýšeno u pacientů, kteří současně užívají sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů.

**** zejména po parenterálním podání

Porucha funkce ledvin: U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je větší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků léku (viz bod 4.2).

Závislost: Použití midazolamu – i v terapeutických dávkách – může vést k rozvoji fyzické závislosti.

Po prodlouženém i.v. podávání, může být přerušeno podávání přípravku, zejména pokud je náhlé, provázeno abstinenními příznaky včetně abstinenních křečí (viz bod 4.4).

Byly zaznamenány případy zneužívání.

Vyskytly se také závažné kardiopulmonální nežádoucí účinky. Život ohrožující příhody jsou častější u dospělých nad 60 let a pacientů s předchozí dechovou nedostatečností 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

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, apnoei, hypotenzi, kardiopulmonální depresi a ve výjimečných případech ke kómatu. Kóma, pakliže 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 do 1-2 hodin aktivním uhlím. 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 funkce centrální nervové soustavy vážný, zvažte použití flumazenilu, protilátky benzodiazepinů. Tento 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 pomínou. Flumazenil lze používat pouze s nejvyšší opatrností za přítomnosti léčiv, která snižují práh záchvatu (např. tricyklická antidepresiva). Pro bližší informace o správném použití vyhledejte předpisové informace o flumazenilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Ústřední účinky benzodiazepinů jsou zprostředkovány zvýšením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. V přítomnosti benzodiazepinů se afinita GABA receptoru k neurotransmiteru zvyšuje pozitivní alosterickou modulací, což má za následek zvýšený účinek uvolněného GABA na postsynaptický transmembránový tok chloridového iontu.

Chemický midazolam je derivát skupiny imidazobenzodiazepinů. I když je volná báze lipofilní látka s nízkou rozpustností ve vodě, základní dusík v poloze 2 systému imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje účinné látce midazolamu vytvářet vodě rozpustné soli s kyselinami, čímž vzniká stabilní a dobře tolerovaný injekční roztok. Při fyziologickém pH se diazepinový kruh uzavře a vytvoří se volná

báze, výsledkem je lipofilní látka s rychlým nástupem účinku. Rychlá metabolická transformace a redistribuce jsou klíčovými důvody krátkého trvání účinků.

Farmakodynamické účinky

Midazolam má hypnotické a sedativní účinky charakterizované rychlým nástupem a krátkým trváním. Také má anxiolytické, antikonvulzivní a svalově relaxační účinky. Midazolam zhoršuje psychomotorické funkce po jednorázových a/nebo opakovaných dávkách, ale způsobuje minimální hemodynamické změny.

Po intramuskulárním nebo intravenózním podání nastává krátká anterogradní amnézie (pacient si nepamatuje události, které se staly v době nejvyššího účinku látky).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce po intramuskulární injekci

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

Absorpce po rektálním podání

Po rektálním podání se midazolam rychle vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 30 minut. Absolutní biologická dostupnost je asi 50 %.

Distribuce

Po injekčním i.v. podání midazolamu vykazuje křivka plazmatických koncentrací v čase jednu nebo dvě odlišné dispoziční fáze. Distribuční objem v ustáleném stavu je 0,7-1,2 l/kg. 96-98 % midazolamu se váže na plazmatické proteiny. Hlavní vazebnou bílkovinou je albumin. Midazolam pomalu a nevýznamně proniká do mozkomíšního moku. U lidí bylo prokázáno, že midazolam pomalu prostupuje placentou a vstupuje do fetálního oběhu. Malé množství midazolamu se nachází v lidském mléce. Midazolam není substrátem žádného z dosud testovaných lékových transportérů (buněčný efluxní transportér: P-glykoprotein; buněčné transportéry vychytávání: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 a rOatp1b2, které se nacházejí pouze u potkanů).

Biotransformace

Midazolam je téměř zcela eliminován biotransformací. Podíl dávky extrahované játry byl odhadnut na 30-60 %. Midazolam je hydroxylován izoenzymem CYP3A4 cytochromu P450 a hlavním močovým a plazmatickým metabolitem je 1'-hydroxymidazolam (známý také jako alfa-hydroxymidazolam). Plazmatické koncentrace 1'-hydroxymidazolamu jsou 12 % koncentrací původní látky. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale k účinkům intravenózního midazolamu přispívá jen minimálně (asi 10 %).

Eliminace

U mladých zdravých jedinců je eliminační poločas midazolamu v rozmezí 1,5-2,5 hodiny. Eliminační poločas metabolitu je kratší než 1 hodina; proto po podání midazolamu souběžně klesá koncentrace mateřské sloučeniny i hlavního metabolitu. Plazmatická clearance midazolamu je v rozmezí 300-500 ml/min. Metabolity midazolamu jsou vylučovány hlavně ledvinami (60-80 % injekčně podané dávky) a vylučovány jako glukurokonjugovaný 1'-hydroxymidazolam. Méně než 1 % dávky je zpracováno jako nezměněná látka v moči. Pokud je midazolam podáván i.v. infuzí, jeho eliminační kinetika se neliší od kinetiky po bolusové injekci. Opakované podávání midazolamu neindukuje enzymy metabolizující léky.

Farmakokinetika u zvláštní populace

Starší pacienti

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

Děti

Rektální absorpce u dětí je obdobná jako u dospělých, ačkoli biologická dostupnost je nižší (5-18 %). Eliminační poločas po intravenózní a rektální aplikaci je kratší u dětí ve věku 3-10 let (1-1,5 hodin) než u dospělých. Rozdíl odpovídá zvýšené metabolické clearance u dětí.

Novorozenci

Eliminační poločas u novorozenců je v průměru 6-12 hodin, pravděpodobně způsobený nedovyvinutím jater; dále je snížena clearance. U novorozenců s poruchou funkce jater a ledvin související s asfyxií existuje riziko vzniku neočekávaně vysoké koncentrace midazolamu v séru v důsledku významně snížené a proměnlivé clearance (viz bod 4.4).

Obézní pacienti

Průměrný poločas je větší u obézních než u neobézních pacientů (5,9 oproti 2,3 hodiny). Příčinou je nárůst distribučního objemu korigovaného na celkovou tělesnou hmotnost přibližně o 50 %. Clearance se významně neliší u obézních a neobézních pacientů.

Pacienti s jaterní nedostatečností

U cirhotických pacientů může být clearance snížena a eliminace může být delší ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.4).

Pacienti s ledvinovou nedostatečností

Farmakokinetika nevázaného midazolamu není u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin změněna. Farmakologicky mírně aktivní hlavní metabolit midazolamu, 1'-hydroxymidazolam glukuronid, který je vylučován ledvinami, se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin hromadí. Tato kumulace může vést k prodloužené sedaci. Midazolam má proto být podáván opatrně a titrován na požadovaný účinek (viz bod 4.4).

Pacienti v kritickém stavu

Poločas eliminace midazolamu se u kriticky nemocných prodlužuje až šestkrát

Pacienti se srdeční nedostatečností

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné další související předklinické informace pro předepisujícího lékaře mimo informací uvedených v dalších bodech Souhrnu údajů o přípravku nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková 35 % (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Injekční nebo infuzní roztok midazolamu nesmí být ředěn 6 % w/v dextrans (s 0,9 % chloridem sodným) v glukóze.

Injekční nebo infuzní roztok midazolamu nesmí být smíchán s alkalickými injekčními roztoky. Midazolam se sráží v roztocích obsahujících hydrogenuhličitan.

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (15–25 °C) nebo na dobu 3 dnů při +2 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 až +8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání pro naředěné léčivo viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Midazolam injekční nebo infuzní roztok 1mg/ml je plněn do 5 ml OPC (odlamovací v jednom bodě)/odlamovací v místě bílého proužku ampulí z bezbarvého skla I. třídy, s bílým odlamovacím terčíkem/bílým proužkem a modrým rozlišovacím proužkem.

10 ampulí je baleno do krabičky.

Ampule jsou balené v blistru/platíčku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kompatibilní s následujícími infuzními roztoky

- chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) roztok
- glukóza 50 mg/ml (5 %) roztok
- glukóza 100 mg/ml (10 %) roztok
- fruktóza 50 mg/ml (5 %) roztok
- Ringerův roztok
- Hartmannův roztok

Ampule midazolamu jsou určeny k jednorázovému použití. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

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

V případě kontinuální intravenózní infuze má být injekční roztok midazolamu naředěn v rozmezí od 0,015 do 0,15 mg na ml s jedním z výše uvedených roztoků.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

57/623/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 8. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 9. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 7. 2024