

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam AVMC 7,5 mg potahované tablety  
Midazolam AVMC 15 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Midazolam AVMC 7,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg midazolamu (jako midazolam-maleinát).

#### Midazolam AVMC 15 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg midazolamu (jako midazolam-maleinát).

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Midazolam AVMC 7,5 mg potahované tablety: 34,3 mg laktózy v jedné potahované tabletě.

Midazolam AVMC 15 mg potahované tablety: 68,6 mg laktózy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

#### Midazolam AVMC 7,5 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladkým povrchem na druhé straně, o průměru 6,2 mm a výšce 2,8 až 4,0 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

#### Midazolam AVMC 15 mg potahované tablety

Modré, kulaté, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a hladkým povrchem na druhé straně, o průměru 8,2 mm a výšce 3,4 až 4,5 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Midazolam je krátkodobě působící hypnotikum určené pro dospělé a dospívající od 12 let v následujících indikacích:

- Krátkodobá léčba nespavosti, pouze v případě, že porucha je závažná, zneschopňující nebo způsobuje jedinci výraznou nepohodu.
- Sedace při premedikaci před chirurgickými nebo diagnostickými výkony.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Léčba má trvat co nejkratší dobu. Maximální délka léčby jsou dva týdny. Proces vysazování má být pozvolný a individuální. Léčba přípravkem Midazolam AVMC se nemá náhle přerušit (viz bod 4.4).

V některých případech může být nezbytné prodloužit maximální délku léčby, v těchto situacích je vždy potřeba opětovně přehodnotit stav pacienta.

Vzhledem k rychlému nástupu účinku se tablety užívají těsně před spaním a je nutné zajistit 7-8 hodin spánku.

*Doporučená dávka:*

7,5 - 15,0 mg.

Léčba má být zahájena nejnižší doporučenou dávkou.

Maximální denní dávka 15 mg nemá být překročena, protože vzrůstá riziko nežádoucích účinků na CNS včetně klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární deprese.

Premedikace

7,5 - 15 mg midazolamu 30 - 60 minut před výkonem.

Zvláštní populace

*Starší a/nebo oslabení pacienti*

Doporučená denní dávka: 7,5 mg.

Starší pacienti vykazují větší sedativní efekt, tudíž se u nich může objevit vyšší riziko respirační a kardiovaskulární deprese. Z tohoto důvodu má být u starších pacientů přípravek Midazolam AVMC užíván s velkou opatrností a má se použít nižší dávka.

*Porucha funkce jater*

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí být léčeni přípravkem Midazolam AVMC. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být zvážena dávka nepřesahující doporučenou dávku 7,5 mg (viz bod 5.2).

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin může být podání přípravku Midazolam AVMC doprovázeno hlubší a prodlouženou sedací, jež může zahrnovat i klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární depresi. Proto má být Midazolam AVMC podáván s opatrností, dávka titrována postupně do dosažení požadovaného účinku. Má být zvážena dávka nepřesahující 7,5 mg (viz bod 5.2).

*Pacienti s onemocněním srdce nebo dýchacích cest*

Doporučená denní dávka: 7,5 mg.

*Pediatrická populace*

Přípravek Midazolam AVMC potahované tablety není určen pro děti ve věku 12 let a mladších, protože tablety o dostupné síle neumožňují přesné dávkování u této populace pacientů.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé s trochou tekutiny.

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypersenzitivita na jiné benzodiazepiny
- Těžká respirační insuficience
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.4)
- Syndrom spánkové apnoe
- Myasthenia gravis

Přípravek Midazolam AVMC se nesmí užívat současně s léčbou silnými induktory nebo inhibitory cytochromu CYP3A (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně ritonavirem potencionovaných forem) a inhibitory HCV proteázy (boceprevir a telaprevir) (viz bod 4.5).

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

##### *Tolerance*

Při opakovaném užití krátkodobě působících benzodiazepinů se během několika týdnů může vyvinout pokles jejich hypnotického účinku.

##### *Rebound insomnie*

Při vysazení přípravku Midazolam AVMC se může opět vyskytnout nespavost, někdy i těžší než před začátkem léčby (rebound insomnie). Tento přechodný fenomén může být doprovázen dalšími reakcemi, mezi které patří změny nálady, úzkost a neklid.

Protože riziko rebound fenoménu je větší po náhlém přerušení léčby, doporučuje se postupné snižování dávky (viz body 4.2).

##### *Amnézie*

Benzodiazepiny mohou vyvolat anterográdní amnézii, která se nejčastěji objevuje v prvních hodinách po užití léku. Aby se snížilo riziko pro pacienta, je třeba zajistit, aby měl 7-8hodinový nepřerušovaný spánek (viz bod 4.8).

##### *Zbytkové účinky*

Klinická sledování s užitím citlivých farmakologických metod nezjistila u běžných pacientů žádné zbytkové účinky za předpokladu, že perorální dávka nepřekročila 15 mg/den a pacient měl zajištěno nejméně 7-8 hodin nerušeného spánku.

##### *Psychiatrické a „paradoxní“ reakce*

Je známo, že při podávání benzodiazepinů se mohou vyskytnout paradoxní reakce, jako jsou neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, úzkost, vzácněji se vyskytují bludy, vztek, noční můry, halucinace, psychóza a neadekvátní chování a další nežádoucí účinky týkající se chování. Pokud se tyto reakce vyskytnou, má být podávání léku přerušeno. Jejich výskyt je pravděpodobnější u starších pacientů.

##### *Starší a/nebo oslabení pacienti*

Tito pacienti mohou být citlivější k nežádoucím účinkům midazolamu jako např. kardiorespirační deprese. U těchto pacientů má být Midazolam AVMC užíván velmi opatrně a ve snížené dávce (viz bod 4.2).

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

Benzodiazepiny nejsou indikovány k léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater, protože mohou způsobit encefalopatii (viz bod 4.3).

Benzodiazepiny se primárně nedoporučují k léčbě psychotických onemocnění.

Benzodiazepiny se nemají používat samostatně k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí, protože u těchto pacientů mohou zvýšit riziko sebevraždy.

##### *Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy*

Současné užívání přípravku Midazolam AVMC a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Midazolam AVMC), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Midazolam AVMC současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

#### *Abúzus alkoholu nebo drog v anamnéze*

U pacientů s anamnézou abúzu alkoholu nebo drog je třeba se použití přípravku Midazolam AVMC vyvarovat.

#### *Současné podávání léků ovlivňujících aktivitu CYP3A*

U pacientů užívajících přípravky indukující nebo inhibující CYP3A je změněna farmakokinetika midazolamu. V této souvislosti se může snižovat účinnost nebo se mohou zvyšovat nežádoucí účinky (viz bod 4.5).

#### *Závislost*

Užívání benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti. Riziko závislosti vzrůstá s dávkou a délkou léčby. Riziko závislosti je větší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog.

#### *Abstinenční příznaky*

Abstinenční příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo křeče.

Vzhledem k tomu, že riziko abstinenčních příznaků je vyšší po náhlém přerušení léčby, doporučuje se dávkování snižovat postupně (viz body 4.2).

#### *Laktózová intolerance*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

#### ***Farmakokinetické lékové interakce (viz body 4.3 a 4.4)***

Midazolam je metabolizován téměř výlučně prostřednictvím cytochromu P450 3A (CYP3A4 a CYP3A5). Inhibitory a induktory CYP3A4 mají potenciál zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci a následně i farmakodynamické účinky midazolamu. Není známo, že by midazolam měnil farmakokinetiku jiných léků.

Současně podávaný inhibitor CYP3A může efekt perorálního midazolamu posílit a/nebo prodloužit jeho trvání, a může být tedy třeba podávat nižší dávky. Naopak současně podávaný induktor CYP3A může snížit a/nebo zkrátit účinek midazolamu, a může být tedy třeba podávat vyšší dávky.

V případě CYP3A indukce a ireverzibilní inhibice (tzv. mechanism-based „sebevražedné“ inhibice) může vliv na farmakokinetiku midazolamu přetrvávat několik dní až týdnů po podání CYP3A modulátoru. Příklady „mechanism-based“ CYP3A inhibitorů jsou antibakteriální léky: (např. klarithromycin, erythromycin, isoniazid), antiretroviróvé látky (např. inhibitory HIV proteázy, jako je ritonavir, včetně ritonavirem potencovaných inhibitorů proteázy; delavirdin), blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, diltiazem), inhibitory tyrozinkinázy (např. imatinib, lapatinib, idelalisib) nebo modulátor estrogenního receptoru raloxifen.

Ethinylestradiol/norgestrel kombinovaný s norgestolem nebo gestodenem nemodifikoval klinicky významným způsobem expozici midazolamu.

#### **Opioidy**

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Midazolam AVMC), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

### Klasifikace CYP3A inhibitorů

CYP3A inhibitory lze klasifikovat podle síly inhibičního efektu a podle důležitosti klinických změn po současném podání s perorálním midazolamem následovně:

Velmi silné inhibitory: AUC midazolamu zvýšená více než 10krát.

Do této kategorie patří např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy včetně inhibitorů proteázy potencionovaných ritonavirem.

**Kombinace perorálního midazolamu a velmi silných inhibitorů CYP3A je kontraindikována** (viz bod 4.3).

Silné inhibitory: AUC midazolamu zvýšena 5 -10krát.

Do této kategorie patří následující léky: např. vyšší dávky klarithromycinu a inhibitory HCV proteázy boceprevir a telaprevir.

**Kombinace perorálního midazolamu a inhibitorů HCV proteázy bocepreviru a telapreviru je kontraindikována** (viz bod 4.3).

Středně silné inhibitory: AUC midazolamu zvýšena 2 - 5krát.

Do této kategorie patří: flukonazol, telithromycin, erythromycin, diltiazem, verapamil, nefazodon, antagonisté NK1 receptoru (aprepitant, netupitant, kasopitant, tabimorelin, posakonazol).

Pacienti, kteří dostávají midazolam se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A, vyžadují pečlivé sledování, protože může dojít k potenciaci nežádoucích účinků midazolamu (viz bod 4.4).

Slabé inhibitory: AUC midazolamu zvýšena 1,25-2krát.

Do této kategorie patří: fentanyl, roxithromycin, cimetidin, ranitidin, fluvoxamin, bicalutamid, propiverin, everolimus, cyklosporin, simeprevir, grapefruitová šťáva, třapatka nachová (*Echinacea purpurea*), berberin, který je také obsažen ve vodilce (*Hydrastis canadensis*).

Kombinace midazolamu se slabými inhibitory CYP3A obvykle nevede k významným změnám klinického efektu midazolamu.

### Léky indukující CYP3A

Pacienti, kteří užívají kombinaci midazolamu a CYP3A induktoru mohou vyžadovat vyšší jednotlivé dávky midazolamu, zejména pokud se jedná o silné induktory.

Mezi silné induktory CYP3A ( $\geq 80\%$  pokles AUC) patří např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, enzalutamid a mitotan se svým dlouhotrvajícím CYP3A4 indukujícím účinkem. Mezi středně silné induktory (50-80% pokles AUC) patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) a mezi slabé induktory (20-50% pokles AUC) patří efavirenz, klobazam, tikagrelor, vemurafenib, kvercetin a ženšen pravý (*Panax ginseng*).

### **Farmakodynamické interakce**

Současné podání midazolamu s jinými sedativně nebo hypnoticky působícími látkami včetně alkoholu pravděpodobně vede ke zvýšení sedativního nebo hypnotického účinku. Mezi takové látky patří opioidy (obvykle užívané jako analgetika, antitusika nebo substituční léky), antipsychotika, jiné benzodiazepiny užívané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidát, sedativní antidepressiva, antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva. Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik.

Zvýšení nežádoucích účinků jako sedace a kardiopulmonální deprese může nastat při podání midazolamu s jakýmkoli centrálně působícími tlumícími látkami včetně alkoholu. U pacientů, kteří dostávají midazolam, je třeba se vyvarovat alkoholu (viz bod 4.4).

Léky zvyšující bdělost nebo paměť jako např. inhibitory acetylcholinesterázy (fyzostigmin) potlačily hypnotický účinek midazolamu. Podobně 250 mg kofeinu částečně potlačilo sedativní účinek midazolamu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Ke zhodnocení bezpečnosti midazolamu v těhotenství nejsou k dispozici dostatečná data. Benzodiazepiny mohou být v těhotenství podávány pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa.

V případě suspektního nebo plánovaného těhotenství se pacientky ve fertilním věku musí spojit s lékařem kvůli vysazení léčby.

Bylo naznačeno vyšší riziko kongenitálních malformací související s užíváním benzodiazepinů v průběhu prvního trimestru těhotenství.

Při podávání midazolamu v posledním trimestru těhotenství nebo ve vysokých dávkách během porodu byly pozorovány nepravidelnosti srdeční akce plodu, hypotonie, porucha sacího reflexu, hypotermie a mírný respirační útlum novorozence. Navíc u dětí narozených matkám, které chronicky užívaly benzodiazepiny v posledním období těhotenství, se může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období u nich existuje riziko rozvoje abstinenčních příznaků.

##### Kojení

Midazolam prostupuje do mateřského mléka, proto nemá být podáván kojícím matkám.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích na mužskou nebo ženskou fertilitu.

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

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být nežádoucím způsobem ovlivněna sedací, amnézií, zhoršenou koncentrací a zhoršenými svalovými funkcemi.

Před užíváním přípravku Midazolam AVMC musí být pacient poučen, že nesmí řídit dopravní prostředky či obsluhovat stroje, dokud nedojde ke kompletnímu ústupu působení přípravku.

Při nedostatečné délce spánku nebo konzumaci alkoholu a dalších přípravků tlumících CNS se riziko zvyšuje (viz bod 4.5).

Pokud je Midazolam AVMC užíván jako premedikace, pacient musí být domů doprovázen.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

Četnost nežádoucích účinků je definována podle následující konvence:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ );
Časté	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ );
Méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ );
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ );
Velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ );
Neznámé	(z dostupných údajů nelze určit)

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Není známo	hypersenzitivita, angioedém
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Není známo	stav zmatenosti***, dezorientace, poruchy emocí*** a nálady  změny libida

	<p>deprese (sklony k depresi se mohou projevit v průběhu užívání benzodiazepinů).</p> <p>paradoxní reakce* jako neklid, agitovanost, hyperaktivita, nervozita, úzkost, podrážděnost, agresivita, vztek, noční můry, abnormální sny, halucinace, neadekvátní chování</p> <p>závislost na léku a syndrom z vysazení léku (rebound insomnie, změny nálady, úzkost, neklid)</p> <p>abúzus</p>
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Není známo	ospalost***, bolest hlavy***, závrat'***, snížená bdělost***, ataxie*** sedace (pooperační) anterográdní amnézie**
<i>Poruchy oka</i>	
Není známo	diplopie***
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	srdeční zástava, srdeční selhání, Kounisův syndrom*****
<i>Cévní poruchy</i>	
Není známo	hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Není známo	respirační deprese
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Není známo	gastrointestinální poruchy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Není známo	kožní reakce
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Není známo	svalová slabost***
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Není známo	únava***
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Není známo	pády, zlomeniny*****

\*Při podezření na takový případ má být užívání přípravku ukončeno. Výskyt těchto stavů je pravděpodobnější u starších pacientů (viz bod 4.4).

\*\*Anterográdní amnézie může vzniknout v terapeutických dávkách, riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Amnestický efekt může být spojen s neadekvátním chováním (viz bod 4.4).

\*\*\*Tyto nežádoucí účinky se objevují většinou na začátku léčby a obvykle mizí při opakovaném podávání.

\*\*\*\*Riziko pádů a zlomenin se zvyšuje u pacientů současně užívajících sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů.

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

#### *Popis některých nežádoucích účinků*

**Závislost:** Může se rozvinout fyzická závislost (dokonce při terapeutických dávkách). Vysazení léčby může vést k abstinčním příznakům nebo k rebound fenoménu včetně rebound insomnie, změn nálady, úzkostí a neklidu (viz bod 4.4). Může se objevit i psychická závislost. Zneužívání bylo zaznamenáno u jedinců zneužívajících více látek (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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

### *Příznaky*

Benzodiazepiny obvykle způsobí ospalost, ataxii, dysarthrii a nystagmus. Předávkování midazolamem ohrožuje život jen zřídka, ale může vést k areflexii, apnoei, hypotonii, hypotenzi, kardiopulmonálnímu útlumu a vzácně ke kómatu. Pokud se vyskytne kóma, obvykle trvá několik hodin, ale zvláště u starších pacientů může být protrahované nebo cyklické. Respirační útlum způsobený benzodiazepiny je závažnější u pacientů s chorobami dýchacích cest.

Benzodiazepiny zvyšují účinek jiných látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu (viz 4.5).

### *Léčba*

Monitorace vitálních funkcí a zahájení podpurných opatření dle klinického stavu. Ve specifických případech může stav pacienta vyžadovat symptomatickou léčbu kardiopulmonálního útlumu nebo útlumu centrálního nervového systému.

Pokud je přípravek užíván perorálně, má se vhodnou metodou zabránit další absorpci, např. léčba aktivním uhlím během 1-2 hodin. Při aplikaci aktivního uhlí u ospalých pacientů je nutné zajistit dýchací cesty. V případě smíšené otravy lze zvážit výplach žaludku, nicméně se nejedná o standardní opatření.

V případě těžkého útlumu CNS lze zvážit aplikaci flumazenilu, antagonisty benzodiazepinů. Podán může být pouze v podmínkách intenzivní monitorace. Protože má krátký poločas (cca 1 hodinu), bude třeba po odeznění účinku pacienta monitorovat. S extrémní opatrností má být flumazenil podáván v přítomnosti léků snižujících křečový práh (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném použití jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku flumazenil.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika a sedativa, benzodiazepinové deriváty.

ATC kód: N05CD08.

Midazolam AVMC má hypnotický a sedativní účinek charakterizovaný rychlým nástupem a krátkým trváním účinku. Má také anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky. Midazolam AVMC narušuje psychomotorické funkce po jedné a/nebo více dávkách, ale způsobuje minimální hemodynamické změny.

### Mechanismus účinku

Centrální působení benzodiazepinů je zprostředkováno posílením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. Afinita GABA receptoru k neurotransmitterům je v přítomnosti benzodiazepinů zvýšena prostřednictvím pozitivní alosterické modulace, která má za následek vyšší působení uvolněné GABA na postsynaptický transmembránový průtok chloridových iontů.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### *Absorpce*

Midazolamu je po perorálním podání rychle a úplně absorbována.

Vzhledem k výraznému metabolismu ve střevní sliznici a efektu prvního průchodu játry (first pass effect) je biologická dostupnost při perorálním podání přibližně 30-70 %.

Při dávce 15 mg je maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$  70 - 120 ng/ml) dosaženo do 1 hod po podání. Jídlo prodlužuje dobu dosažení maximální plazmatické koncentrace přibližně o jednu hodinu, což ukazuje na sníženou rychlost absorpce midazolamu. Absorpční poločas je 5-20 minut.

#### *Distribuce*

Distribuce midazolamu do tkání je velmi rychlá a ve většině případů není distribuční fáze zjevná nebo je v podstatě dokončena během 1-2 hodin po perorálním podání.

Distribuční objem kolísá mezi 0,7 - 1,2 l/kg. Celkem 96–98 % midazolamu se váže na plazmatické proteiny. Hlavní podíl vazby na plazmatické proteiny je způsoben albuminem. Dochází k pomalému a nevýznamnému přechodu midazolamu do mozkomíšního moku.

U člověka bylo prokázáno, že midazolam pomalu prostupuje placentou do fetálního oběhu.

Midazolam je rovněž vylučován v malém množství do mateřského mléka.

Midazolam není substrátem pro transportéry léčiv.

#### *Biotransformace*

Midazolam je rychle a úplně metabolizován biotransformací. Midazolam je hydroxylován izoenzymy cytochromu P450, CYP3A. Oba izoenzymy, CYP3A4 a CYP3A5 se aktivně podílejí dvěma klíčovými drahami na oxidativním metabolismu midazolamu v játrech. Po perorálním podání závisí metabolismus midazolamu ve srovnatelném rozsahu na střevní CYP3A a jaterní CYP3A.

1'-hydroxymidazolam ( $\alpha$ -hydroxymidazolam) a 4-hydroxymidazolam jsou dva hlavní oxidované metabolity. 1'-hydroxymidazolam je hlavní plasmatický a močový metabolit, jehož eliminační poločas je kratší než eliminační poločas původní substance. Plasmatická koncentrace 1'-hydroxymidazolamu může dosáhnout 30-50 % původní sloučeniny. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky účinný a signifikantně se podílí (okolo 34 %) na účinku midazolamu.

#### *Eliminace*

Výsledné metabolity podléhají rychlé konjugaci s kyselinou glukuronovou a jako glukuronidy jsou vylučovány ledvinami. U zdravých dobrovolníků se eliminační poločas midazolamu pohybuje od 1,5 do 2,5 hodin. Eliminační poločas 1'-hydroxymidazolamu je kratší než 1 hodina; proto po podání midazolamu koncentrace mateřské sloučeniny a hlavního metabolitu klesají paralelně. Méně než 1 % dávky se objevuje v moči jako nezměněná látka. Celkem 60-80 % dávky je glukuronidováno a vyloučeno močí ve formě konjugátu 1'-hydroxymidazolamu. Pokud je midazolam podáván 1krát denně, v těle se nekumuluje.

#### Farmakokinetika u zvláštních populací

##### *Starší pacienti*

U mužů starších 60 let byl eliminační poločas midazolamu v porovnání s mladšími muži 2,5krát prodloužen. Celková clearance midazolamu byla u mužských subjektů signifikantně redukována a biologická dostupnost perorálních tablet byla signifikantně zvýšená. Nicméně u starších žen nebyly v porovnání s ženami mladšími pozorovány žádné signifikantní rozdíly.

##### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika midazolamu byla signifikantně změněna u pacientů s chronickým jaterním onemocněním včetně pokročilé jaterní cirhózy. U cirhotických pacientů byl v porovnání s kontrolami následkem snížené jaterní clearance prodloužen eliminační poločas a absolutní biologická dostupnost perorálně podávaného midazolamu tak byla signifikantně zvýšená.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je vyšší pravděpodobnost nežádoucích lékových reakcí. Farmakokinetika nenavázaného midazolamu není u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin změněna. Farmakologicky mírně aktivní hlavní metabolit midazolamu 1'-hydroxymidazolam glukuronid, který je vylučován ledvinami, se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin akumuluje. Tato kumulace vede k prodloužené sedaci. Midazolam má být proto podáván s opatrností.

##### *Obezita*

U obézních pacientů je zvýšen distribuční objem midazolamu. Následkem toho je průměrný eliminační poločas midazolamu u obézních pacientů prodloužen (5,9 hodin proti 2,3 hodinám u neobézních pacientů). Perorální biologická dostupnost midazolamových tablet se u obézních pacientů nelišila od neobézních.

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

Při dlouhodobém užívání byly u myši a potkanů hlášeny nádory jater a štítné žlázy. Údaje z pokusů na zvířatech však nelze plně extrapolovat na použití u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

*Midazolam AVMC 7,5 mg a Midazolam AVMC 15 mg potahované tablety:*

Magnesium-stearát

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mastek

Potahová vrstva tablety:

*Midazolam AVMC 7,5 mg potahované tablety:*

Monohydrát laktózy

Hypromelóza 2910/15

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

*Midazolam AVMC 15 mg potahované tablety:*

Hypromelóza 2910/5

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý, neprůhledný PVC/PVDC//Al blistr, krabička.

Velikosti balení: 10 tablet

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

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

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

AV Medical CZ s.r.o., Dobronická 1257, 148 00 Praha 4 – Kunratice, Česká republika

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

7,5 mg: 57/522/22-C

15 mg: 57/523/22-C

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

Datum první registrace: 10. 12. 2024

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 12. 2024