

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam hameln 1 mg/ml injekční/infuzní roztok
Midazolam hameln 2 mg/ml injekční/infuzní roztok
Midazolam hameln 5 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje midazolamum 1 mg, což odpovídá midazolami hydrochloridum 1,11 mg.
Jedna ampulka/injekční lahvička o objemu 2 ml, 5 ml, 10 ml a 50 ml obsahuje midazolamum 2 mg, 5 mg, 10 mg a 50 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje midazolamum 2 mg, což odpovídá midazolami hydrochloridum 2,22 mg.
Jedna ampulka/injekční lahvička o objemu 5 ml, 25 ml a 50 ml obsahuje midazolamum 10 mg, 50 mg a 100 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje midazolamum 5 mg, což odpovídá midazolami hydrochloridum 5,56 mg.
Jedna ampulka o objemu 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml a 18 ml obsahuje midazolamum 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg a 90 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok
Léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.
pH 2,9 - 3,7
Osmolalita 275 - 305 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Midazolam je krátkodobě působící hypnotikum, které se používá v následujících indikacích:

U dospělých

- k navození sedace při zachovaném vědomí před a v průběhu diagnostického nebo terapeutického zákroku v lokální anestézii či bez ní
- při anestézii
 - jako premedikace před úvodem do anestezie
 - k navození anestezie
 - jako sedativní složka při kombinované anestézii
- k sedaci na jednotkách intenzivní péče.

U dětí

- k navození sedace při zachovaném vědomí před a v průběhu diagnostického nebo terapeutického zákroku v lokální anestézii či bez ní
- při anestezii
 - jako premedikace před úvodem do anestezie
- k sedaci na jednotkách intenzivní péče.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Standardní dávkování:

Midazolam je silné sedativum, které vyžaduje titraci a pomalé podávání. Titrace je důrazně doporučována pro bezpečné dosažení požadované úrovně sedace podle klinické potřeby, fyzického stavu, věku pacienta a souběžné medikace. U dospělých starších 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů a dětí se má dávka stanovit s opatrností a s ohledem na rizikové faktory jednotlivých pacientů. Standardní dávky jsou uvedeny v následující tabulce. Doplnující informace jsou uvedeny v textu pod tabulkou.

Indikace	Dospělí do 60 let	Dospělí nad 60 let, oslabení či chronicky nemocní pacienti	Děti
Sedace (při zachovaném vědomí)	<i>i.v.</i> Zahajovací dávka: 2-2,5 mg Titrační dávka: 1 mg Celková dávka: 3,5-7,5 mg	<i>i.v.</i> Zahajovací dávka: 0,5-1 mg Titrační dávka: 0,5-1 mg Celková dávka: do 3,5 mg	<i>i.v. – pacienti od 6 měsíců do 5 let</i> Zahajovací dávka: 0,05 – 0,1 mg/kg Celková dávka: do 6 mg <i>i.v. – pacienti od 6 do 12 let</i> Zahajovací dávka: 0,025 – 0,05 mg/kg Celková dávka: do 10 mg rektální aplikace u dětí nad 6 měsíců 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. u dětí od 1 do 15 let 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> Zahajovací dávka: 0,5 mg V případě potřeby zvyšovat pomalou titrací <i>i.m.</i> 0,025-0,05 mg/kg	rektální aplikace u dětí nad 6 měsíců 0,3-0,5 mg/kg i.m. u dětí od 1 do 15 let 0,08-0,2 mg/kg
Navození anestezie	<i>i.v.</i> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg bez premedikace)	<i>i.v.</i> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg bez premedikace)	
Sedativní složka v kombinované anestezii	<i>i.v.</i> intermitentně 0,03-0,1 mg/kg nebo kontinuální infuze 0,03-0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> dávky nižší než doporučované pro dospělé do 60 let	

Sedace na jednotkách intenzivní péče	i.v. Nasycovací dávka: 0,03-0,3 mg/kg v přírůstcích po 1-2,5 mg Udržovací dávka: 0,03-0,2 mg/kg/h	i.v. u novorozenců do 32 týdnů gestačního věku 0,03 mg/kg/h i.v. u novorozenců nad 32 týdnů a kojenců do 6 měsíců 0,06 mg/kg/h i.v. u kojenců nad 6 měsíců Nasycovací dávka: 0,05-0,2 mg/kg Udržovací dávka: 0,06-0,12 mg/kg/h
--------------------------------------	---	---

Způsob podání

DÁVKOVÁNÍ PŘI SEDACI SE ZACHOVANÝM VĚDOMÍM

U sedace při zachovaném vědomí před diagnostickými nebo chirurgickými výkony se midazolam podává intravenózně. Dávka musí být individuální a titrovaná a nemá být podána rychlou injekcí nebo jako jednorázový bolus. Nástup sedace může být individuálně rozdílný v závislosti na fyzickém stavu pacienta a konkrétním způsobu dávkování (například rychlosti podání a velikosti dávky). V případě nutnosti mohou být dle individuální potřeby aplikovány dávky další. Nástup účinku je přibližně za 2 minuty po aplikaci. Maximálního účinku je dosaženo za 5 až 10 minut.

Dospělí

Intravenózní injekce se má podávat pomalu, rychlostí přibližně 1 mg za 30 sekund.

U dospělých pacientů do 60 let se podává počáteční dávka 2 až 2,5 mg 5 až 10 minut před začátkem výkonu. Další dávky 1 mg lze podávat podle potřeby. Průměrná celková dávka se pohybuje v rozmezí 3,5 až 7,5 mg. Celková dávka vyšší než 5 mg obvykle není nutná.

U pacientů starších 60 let a oslabených či chronicky nemocných pacientů se začíná podáváním dávky 0,5 až 1 mg 5 až 10 minut před začátkem výkonu. Další dávky 0,5 až 1 mg mohou být podávány podle potřeby. Jelikož u těchto pacientů může být nejvyššího účinku dosaženo pomaleji, je třeba další midazolam titrovat velmi pomalu a opatrně. Obvykle není zapotřebí celkové dávky vyšší než 3,5 mg.

Pediatrická populace

Intravenózní podání: Midazolam se má titrovat pomalu až do požadovaného klinického účinku. Počáteční dávka midazolamu se má podávat 2 až 3 minuty. Musíte počkat po dobu dalších 2 až 5 minut, aby se sedativní účinek před zahájením výkonu nebo opakováním dávky plně vyhodnotil. Pokud bude nezbytná další sedace, pokračujte v titraci po malých dávkách, dokud nebude dosaženo odpovídající úrovně sedace. Kojenci a mladší děti do 5 let mohou vyžadovat významně vyšší dávky (mg/kg) než starší děti a dospívající.

- **Pediatrickí pacienti do 6 měsíců:** jsou mimořádně citliví na obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci. Z tohoto důvodu se nedoporučuje použití pro sedaci při vědomí u dětí do 6 měsíců.
- **Pediatrickí pacienti ve věku od 6 měsíců do 5 let:** Počáteční dávka 0,05 až 0,1 mg/kg. Celková dávka až do 0,6 mg/kg může být nezbytná pro dosažení požadovaného účinku, ale celková dávka nemá překročit 6 mg. S vyššími dávkami může být spojena prodloužená sedace a riziko nedostatečné ventilace.
- **Pediatrickí pacienti od 6 do 12 let:** Počáteční dávka je 0,025-0,05 mg/kg; celková dávka může být zvýšena až do 0,4 mg/kg, ale maximálně do 10 mg. S vyššími dávkami může být spojena prodloužená sedace a riziko nedostatečné ventilace.
- **Pediatrickí pacienti od 12 do 16 let:** Dávkování má být stejné jako u dospělých.

Rektální podání: celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje od 0,3 do 0,5 mg/kg. Roztok se aplikuje rektálně za pomoci plastového aplikátoru připevněného ke konci injekční stříkačky. Jestliže je objem podávané látky příliš malý, může být doplněn vodou do celkového množství 10 ml. Celková dávka se má podat jednorázově a nemá se provádět opakované rektální podání. Použití u dětí ve věku do 6 měsíců se nedoporučuje, protože dostupné údaje o této populaci jsou omezené.

Intramuskulární podání: dávky se pohybují v rozmezí od 0,05 do 0,15 mg/kg. Celková dávka větší než 10 mg není obvykle nutná. Tento způsob podání se má použít pouze ve výjimečných případech. Protože je i.m. podání bolestivé, je preferována rektální aplikace.

U dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg se nedoporučují roztoky midazolamu s koncentracemi vyššími než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace se mají naředit na 1 mg/ml.

DÁVKOVÁNÍ PŘI ANESTEZII

Premedikace

Premedikace midazolamem krátce před zákrokem vyvolává sedaci (navození ospalosti nebo netečnosti, a snížení úzkosti) a eliminaci nepříjemných vzpomínek na předoperační období. Midazolam je také možné podávat v kombinaci s anticholinergiky. U této indikace má být midazolam podáván intravenózně nebo hluboko intramuskulárně do velkého svalu 20-60 minut před anestezií, nebo u dětí nejlépe rektální cestou (viz níže). Po podání premedikace je nutné pacienty důkladně a nepřetržitě sledovat, protože jednotliví pacienti jsou různě citliví a mohou se objevit příznaky předávkování.

Dospělí

Doporučená dávka pro předoperační sedaci a k omezení nepříjemných vzpomínek na předoperační období je u dospělých patřících do třídy I a II ASA hodnocení fyzického stavu a u pacientů do 60 let 1 - 2 mg podaná intravenózně a opakovaná dle potřeby nebo 0,07 - 0,1 mg/kg podaná intramuskulárně. Je-li midazolam podáván dospělým nad 60 let, oslabeným nebo chronicky nemocným pacientům, dávku je nutné snížit a uzpůsobit pacientovi.

Doporučovaná zahajovací intravenózní dávka je 0,5 mg, která má být postupně pomalu zvyšována dle potřeby. Doporučuje se dávka 0,025-0,05 mg/kg podaná intramuskulárně. V případě souběžného podávání opioidů je třeba dávku midazolamu snížit. Obvyklá dávka je 2-3 mg.

Pediatrická populace

Novorozenci a děti do 6 měsíců:

Použití u dětí do 6 měsíců se nedoporučuje, protože jsou k dispozici jen omezené údaje.

Děti nad 6 měsíců:

Rektální podání: Celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje od 0,3 do 0,5 mg/kg a má být podána 15-30 minut před zahájením anestezie.

Rektální podání roztoku ampulky/injekční lahvičky se provádí pomocí plastového aplikátoru připevněného ke konci stříkačky. Pokud je množství podávané látky příliš malé, může být doplněno vodou do celkového objemu 10 ml.

Intramuskulární podání: Protože je i.m. injekce bolestivá, má být používána jen ve výjimečných případech. Rektální aplikace je výhodnější. Nicméně, dávky od 0,08 do 0,2 mg/kg, podané intramuskulárně, jsou efektivní a bezpečné. U dětí ve věku 1-15 let se podávají dávky které jsou ve vztahu k tělesné hmotnosti proporcionálně vyšší než u dospělých

U dětí s tělesnou hmotností menší než 15 kg není doporučován roztok midazolamu o vyšší koncentraci než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace se mají naředit na hodnotu 1 mg/ml.

NAVOZENÍ ANESTEZIE

Dospělí

Individuální odpověď na podání midazolamu před podáním dalších anestetik k vyvolání anestezie je různá. K dosažení žádoucího efektu musí být dávka titrována v závislosti na věku a klinickém stavu pacienta. Pokud je midazolam používán před nebo v kombinaci s dalšími intravenózně či inhalačně podávanými látkami k vyvolání anestezie, počáteční dávka každé látky se má významně snížit, někdy až na 25 % obvyklé počáteční dávky jednotlivých látek. Požadované stupně anestezie se dosáhne postupnou titrací. Intravenózní dávka midazolamu k vyvolání anestezie se má podávat pomalu v dílčích dávkách. Každá dílčí dávka ne vyšší než 5 mg má být injekčně podávána 20-30 sekund s dvouminutovými intervaly mezi po sobě jdoucími dávkami.

- *U premedikovaných dospělých pacientů do 60 let* je obvykle dostačující intravenózní dávka od 0,15 do 0,2 mg/kg. *U dospělých pacientů do 60 let bez premedikace* může být intravenózní dávka vyšší (0,3-0,35 mg/kg). Pokud nedojde ke kompletnímu navození anestezie, může být přidáno množství midazolamu odpovídající asi 25 % počáteční dávky. Navození anestezie může být dokončeno inhalačními anestetiky. U rezistentních případů je možné použít až 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti, ale takto vysoké dávky prodlužují ukončení anestezie.
- *U premedikovaných dospělých nad 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů* má být dávka výrazně snížena, např. až na 0,05-0,15 mg/kg, podávána intravenózně v průběhu 20 až 30 vteřin a účinek nastává po 2 minutách. *Dospělí pacienti nad 60 let bez premedikace* obvykle potřebují k navození anestezie vyšší dávku. Doporučuje se počáteční dávka 0,15 až 0,3 mg/kg. Pacienti bez premedikace se závažným systémovým onemocněním nebo jiným oslabením potřebují k navození anestezie nižší dávky. Počáteční dávka 0,15 až 0,25 mg/kg bude obvykle dostačující.

SEDATIVNÍ SLOŽKA PŘI KOMBINOVANÉ ANESTEZII

Dospělí

Midazolam může být podáván jako sedativní složka v kombinované anestezii buď formou intermitentních malých intravenózních dávek (v rozmezí 0,03-0,1 mg/kg), nebo kontinuální intravenózní infuzí (0,03-0,1 mg/kg/h) obvykle v kombinaci s analgetiky. Dávka a intervaly mezi dávkami se liší podle individuální reakce pacienta.

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

SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

Požadované úrovně sedace se dosáhne postupnou titrací midazolamu, po níž následuje kontinuální intravenózní infuze nebo intermitentní bolusové podávání podle klinické potřeby, fyzického stavu, věku pacienta a další medikace (viz bod 4.5).

Dospělí

Nasycovací i.v. dávka (0,03-0,3 mg/kg) se má podávat pomalu a postupně v dílčích dávkách. Každá dílčí dávka 1-2,5 mg má být injekčně podávána 20-30 sekund s dvouminutovými intervaly mezi po sobě jdoucími dávkami. U pacientů s hypovolemií, vazokonstrikcí nebo hypotermií se má nasycovací dávka snížit nebo se může i vynechat. Pokud je midazolam podáván zároveň s účinnými analgetiky, má být analgetikum podáno jako první, aby mohl být midazolam postupně titrován až na vrcholu sedace způsobené analgetikem.

Intravenózní udržovací dávka midazolamu se pohybuje v rozmezí 0,03-0,2 mg/kg/h. U pacientů s hypovolemií, vazokonstrikcí nebo hypotermií se má udržovací dávka snížit. Úroveň sedace je třeba pravidelně sledovat. U dlouhodobé sedace se může rozvinout tolerance a dávky bude nutné zvýšit.

Pediatrická populace

Novorozenci a děti do 6 měsíců

Novorozencům v gestačním věku do 32 týdnů a nižším se podává midazolam ve formě kontinuální i.v. infuze začínající na dávce 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min). Novorozencům v gestačním věku vyšším než

32 týdnů a dětem do 6 měsíců se podává midazolam ve formě i.v. kontinuální infuze o rychlosti 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min).

U předčasně narozených dětí, novorozenců a dětí do 6 měsíců se nedoporučuje podávat intravenózní nasycovací dávku, lepší je k dosažení terapeutické koncentrace v plazmě zvolit vyšší rychlost infuze během prvních několika hodin. Rychlost infuze je třeba pečlivě a často znovu vyhodnocovat, především po prvních 24 hodinách, aby se aplikovala nejnižší možná účinná dávka a snížilo se riziko akumulace přípravku.

Nutné je důsledné sledování dechové frekvence a kyslíkové saturace.

Děti nad 6 měsíců

U intubovaných a ventilovaných pediatrických pacientů se má pomalu, v průběhu nejméně 2 až 3 minut, podávat nasycovací dávka 0,05 až 0,2 mg/kg i.v., aby se dosáhlo požadovaného klinického účinku. Midazolam se nemá podávat jako rychlá intravenózní injekce.

Po nasycovací dávce následuje kontinuální i.v. infuze o rychlosti 0,06 až 0,12 mg/kg/h (1 až 2 µg/kg/min). Rychlost infuze lze zvýšit nebo snížit (obecně o 25 % počáteční nebo následné rychlosti infuze) podle potřeby nebo lze pro zvýšení či udržení požadovaného účinku podat doplňující i.v. dávky midazolamu.

Při zahájení infuze midazolamu hemodynamicky nestabilním pacientům se má nasycovací dávka titrovat po malých dílčích dávkách za pečlivé monitorace hemodynamiky pacienta s ohledem např. na hypotenzi. Tito pacienti jsou rovněž citliví na midazolamem způsobenou respirační depresi a vyžadují pečlivé monitorování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

U předčasně narozených dětí, novorozenců a dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg se nedoporučuje používat roztok midazolamu s koncentrací vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace mají být naředěny na hodnotu 1 mg/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) může být podání midazolamu doprovázeno prohloubenou a prodlouženou sedací, i s možnou klinicky významnou respirační a kardiovaskulární depresí. Aby bylo dosaženo požadovaného účinku, má se midazolam této populaci pacientů pečlivě dávkovat a titrovat (viz bod 4.4). U pacientů se selháním ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) je farmakokinetika nenavázaného midazolamu po jednorázové i.v. dávce stejná 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

U pacientů s poruchou funkce jater se snižuje clearance i.v. podávaného midazolamu a následně dochází ke zvýšení terminálního poločasu. Proto mohou být klinické účinky silnější a delší. V takových případech lze potřebnou dávku midazolamu snížit a je třeba odpovídajícím způsobem monitorovat vitální funkce (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Viz výše a bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

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

Tento přípravek nesmí být používán k sedaci se zachovaným vědomím u pacientů se závažným respiračním selháním nebo akutní respirační depresí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Midazolam mají podávat pouze zkušení lékaři v zařízeních vybavených na monitorování a podporu respirační a kardiovaskulární funkce a osoby speciálně proškolené v rozpoznávání a zvládání očekávaných nežádoucích událostí včetně kardiopulmonální resuscitace. Byly hlášeny závažné kardiorepirační nežádoucí účinky. Ty zahrnují respirační depresi, apnoe, respirační a/nebo srdeční zástavu. Výskyt těchto život ohrožujících příhod je pravděpodobnější, když je injekce podána příliš rychle nebo když je podaná dávka vysoká (viz bod 4.8).

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychotických onemocnění.

Při navození sedace se zachovaným vědomím u pacientů s poruchami dýchání je třeba postupovat se zvláštní opatrností.

Pediatrickí pacienti do 6 měsíců jsou zvláště náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je nutná titrace dílčími dávkami do dosažení klinického účinku a pečlivé sledování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

Pokud je midazolam používán k premedikaci, je nutné odpovídající sledování pacienta po podání látky, protože existuje individuální citlivost a mohou se objevit příznaky z předávkování.

Zvláště opatrně je třeba postupovat při podávání midazolamu vysoce rizikovým pacientům:

- dospělým nad 60 let
- chronicky nemocným nebo oslabeným pacientům, například:
 - pacientům s chronickou respirační insuficiencí,
 - pacientům s chronickým selháním ledvin,
 - pacientům s poruchou jater (u pacientů s těžkou poruchou funkce jater mohou benzodiazepiny navodit nebo zhoršit encefalopatii),
 - pacientům se zhoršenou srdeční funkcí,
 - pediatrickým pacientům, zvláště s kardiovaskulární nestabilitou.

Těmto vysoce rizikovým pacientům se musí podávat dávky nižší (viz bod 4.2) a musí být kontinuálně monitorováni, aby byly zachyceny časné známky alterace vitálních funkcí.

Podobně jako u jiných látek, které tlumí CNS a/nebo mají myorelaxační účinky, je třeba dbát zvláštní opatrnosti při podávání midazolamu pacientům s onemocněním myasthenia gravis.

Tolerance

Při používání midazolamu k dlouhodobé sedaci na jednotkách intenzivní péče (JIP) byl hlášen určitý pokles jeho účinnosti.

Závislost

Při podávání midazolamu k dlouhodobé sedaci na JIP je nutno mít na paměti, že se na midazolam může vytvořit fyzická závislost. Riziko vzniku závislosti vzrůstá se zvyšující se dávkou a dobou trvání léčby; vyšší je rovněž u pacientů se zneužíváním alkoholu a/nebo návykových látek v anamnéze (viz bod 4.8).

Abstinenční příznaky

Během dlouhodobé léčby midazolamem na JIP se může vytvořit fyzická závislost. Náhlé ukončení léčby bývá provázeno abstinенčními příznaky. Mohou se objevit bolesti hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost, podrážděnost, změny nálady, halucinace a křeče. V závažných případech mohou nastat následující příznaky: depersonalizace, parestezie, přecitlivělost na světlo, hluk a tělesný kontakt. Protože riziko abstinенčních příznaků je větší po náhlém přerušení léčby, doporučuje se postupné snižování dávky.

Amnézie

Midazolam způsobuje anterográdní amnézii (tento účinek je často velmi žádoucí v situacích před chirurgickými a diagnostickými výkony a během nich), přičemž doba trvání je přímo úměrná podané

dávce. Při vyšších dávkách riziko stoupá. Prodloužená amnézie může představovat problémy u ambulantních pacientů, u nichž je po výkonu plánováno propuštění. Po parenterálním podání midazolamu musí být pacienti propuštěni z nemocnice či ordinace pouze za doprovodu další osoby.

Paradoxní reakce

Při podávání midazolamu byly popisovány paradoxní reakce jako například 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 jiné nežádoucí účinky na chování, paroxysmální podrážděnost a útočnost. Tyto reakce mohou nastat po vysokých dávkách a/nebo při příliš rychlém injekčním podání. Vyšší incidence takových reakcí byla hlášena u dětí a starších pacientů. Pokud by to nastalo, je nutné zvážit vysazení přípravku.

Prodloužená eliminace midazolamu

Eliminace midazolamu z organismu může být alterována u pacientů, kteří užívají léky inhibující či indukující cytochrom CYP3A4. U těchto pacientů je zapotřebí náležitě upravit dávku midazolamu (viz bod 4.5).

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

Spánková apnoe

Midazolam má být u pacientů se syndromem spánkové apnoe používán se zvláštní opatrností a tito pacienti mají být pravidelně sledováni.

Nedonošení novorozenci a novorozenci

Kvůli zvýšenému riziku apnoe se zvláštní opatrnost doporučuje při sedaci předčasně narozených a dříve předčasně narozených neintubovaných pacientů. Vyžaduje se pečlivé monitorování dechové frekvence a saturace kyslíkem. U novorozenců je třeba zabránit rychlému injekčnímu podání.

Funkce orgánů u novorozenců je snížena a/nebo ještě nezralá a novorozenci jsou rovněž citliví na hluboké a/nebo prodloužené účinky midazolamu na dýchání.

U pediatrických pacientů s kardiovaskulární nestabilitou byly hlášeny nežádoucí hemodynamické účinky. U této populace pacientů se má zabránit rychlému intravenóznímu podání.

Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců

U této populace je midazolam indikován pouze k sedaci na JIP.

Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců jsou zvlášť predisponováni k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je k dosažení klinického účinku přípravku nutná titrace po malých dávkách a důsledné monitorování dechové frekvence a kyslíkové saturace (viz také výše *Nedonošení novorozenci a novorozenci*).

Souběžná konzumace alkoholu / látek tlumících CNS

Midazolam nemá být užíván souběžně s alkoholem nebo/a látkami tlumícími CNS. Souběžné užívání může zvýšit klinické účinky midazolamu včetně těžké sedace, která může mít za následek kóma nebo úmrtí, nebo klinicky závažnou respirační depresi (viz bod 4.5).

Anamnéza zneužívání alkoholu nebo drog

Stejně jako jiné benzodiazepiny nemají midazolam používat pacienti, kteří mají v anamnéze abúzus alkoholu nebo drog.

Rizika plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné používání midazolamu 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 hameln), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat Midazolam hameln 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).

Kritéria pro propuštění z nemocnice

Po podání midazolamu mají být pacienti z nemocnice nebo ordinace propuštěni pouze na doporučení ošetřujícího lékaře a v doprovodu jiné osoby. Doporučuje se, aby byl pacient pod dohledem jiné osoby i po návratu domů.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Midazolam je metabolizován prostřednictvím cytochromu CYP3A4 a CYP3A5.

Inhibitory a induktory CYP3A mají potenciál zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci a následně i účinky midazolamu, tudíž je zapotřebí patřičně upravit potřebnou dávku.

Farmakokinetické interakce s inhibitory nebo induktory CYP3A4 se více projevují při perorálním než při intravenózním podání midazolamu, protože CYP3A4 se nachází také v horní části gastrointestinálního traktu. Proto je při perorálním podání ovlivněna jak systémová clearance, tak biologická dostupnost, zatímco při parenterálním podání je efektivní pouze změna systémové clearance. Po jednorázovém i.v. podání midazolamu je v důsledku inhibice CYP3A4 mírně ovlivněn maximální klinický účinek, i když trvání tohoto účinku může být prodloužené. Při dlouhodobém podávání midazolamu se však při přítomnosti inhibice CYP3A4 zvýší rozsah a trvání účinku prodlouží.

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 efekt modulace CYP3A4 neměl oproti i.v. podání midazolamu nijak podstatně lišit.

V případě současného podání s CYP3A4 inhibitorem můžou účinky midazolamu být silnější a případně prodloužené, proto má být zvolena nižší dávka. Doporučuje se proto během podávání midazolamu důsledně sledovat klinické účinky a vitální funkce a brát v úvahu, že mohou být silnější a trvat déle po souběžném podání inhibitoru CYP3A4, pokud je podán pouze jednou. Především podávání vysokých dávek nebo dlouhodobých infuzí midazolamu pacientům, kterým jsou zároveň podávány silné inhibitory CYP3A4, např. při intenzivní péči, může vést k dlouhodobému hypnotickému účinku, pozdějšímu zotavení a respirační depresi, což vyžaduje úpravu dávky. Při současném podávání s induktorem CYP3A může být účinek midazolamu slabší a kratší a může být potřebná vyšší dávka.

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 léčiv. U silných induktorů ale nelze vyloučit důležitou indukci i po krátkodobé léčbě.

Není známo, že by midazolam ovlivňoval farmakokinetiku jiných léků.

Léčivé přípravky inhibující CYP3A

Azolová antimykotika

- Ketokonazol zvyšuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu 5násobně a terminální poločas zvyšuje přibližně 3násobně. Je-li parenterální midazolam podáván společně se silným inhibitorem CYP3A ketokonazolem, má být podáván pouze na JIP nebo v podobných zařízeních, kde je možné zajistit důkladné monitorování klinického stavu pacienta a odpovídající lékařskou péči v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Především v případě, kdy je podána více než jedna intravenózní dávka midazolamu, je třeba zvážit postupné dávkování nebo jeho úpravu. Stejně

doporučení může platit také u jiných azolových antimykotik (viz dále), protože byly hlášeny případy zvýšených sedativních účinků midazolamu při intravenózním podání, i když ne tak intenzivních.

- Vorikonazol zvyšuje expozici (plazmatickou koncentraci) intravenózně podávaného midazolamu třikrát a poločas rozpadu se zvýšil asi třikrát.
- 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 zvyšuje plazmatické koncentrace midazolamu při intravenózním podání přibližně dvakrát.
- 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.

Midazolam v ampulkách/injekčních lahvičkách není určen k perorálnímu podání.

Makrolidová antibiotika

- Erythromycin zvyšuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu přibližně 1,6 až 2násobně a současně zvyšuje terminální poločas midazolamu 1,5 až 1,8násobně.
- Klarithromycin zvyšuje plazmatickou koncentraci midazolamu až 2,5násobně a současně zvyšuje terminální poločas midazolamu 1,5 až 2násobně.

Další informace o midazolamu podávaném perorálně

- Telithromycin zvyšuje plazmatickou hladinu perorálního midazolamu 6násobně.
- Roxithromycin: přestože nejsou dostupné údaje týkající se současného podávání roxithromycinu a i.v. midazolamu, mírný vliv na terminální poločas midazolamu po perorálním užití tablet (zvýšení o 30 %) naznačuje, že účinky roxithromycinu na i.v. midazolam budou méně významné.

Intravenózní anestetika

AUC a poločas intravenózního midazolamu zvýšil intravenózní propofol 1,6násobně.

Inhibitory proteáz

- Sachinavir a další inhibitory HIV proteáz: současné podávání proteázových inhibitorů může způsobit významné zvýšení koncentrace midazolamu. Po současném podání lopinaviru potencionovaného ritonavirem je plazmatická koncentrace intravenózního midazolamu zvýšena 5,4krát, přičemž podobný vzestup se týká i terminálního poločasu. Při současném podávání parenterálního midazolamu a inhibitorů HIV proteáz je třeba dodržet stejný léčebný postup, který je popsán výše pro azolová antimykotika (ketokonazol).
- Inhibitory HCV proteáz: boceprevir a telaprevir snižují clearance midazolamu. Tento účinek má za následek 3,4násobné zvýšení AUC midazolamu po i.v. podání a prodloužení eliminačního poločasu 4násobně.

Další informace o midazolamu podávaném perorálně

Na základě údajů pro ostatní CYP3A4 inhibitory lze očekávat, že plazmatická koncentrace midazolamu bude mnohem vyšší, pokud je midazolam podáván perorálně. Proto proteázové inhibitory nemají být užívány současně s perorálně podávaným midazolamem.

Blokátory vápníkových kanálů

Diltiazem: jednorázová dávka diltiazemu podávaná pacientům podstupujícím operaci koronárního bypassu zvýšila plazmatickou koncentraci intravenózního midazolamu přibližně o 25 % a terminální poločas byl prodloužen o 43 %. Tyto hodnoty jsou nižší ve srovnání s 4násobným zvýšením, které bylo pozorováno po perorálním podání midazolamu.

Další informace o midazolamu podávaném perorálně

Verapamil zvyšuje plazmatickou koncentraci perorálně podávaného midazolamu 3násobně. Terminální poločas midazolamu se prodloužil o 41 %.

Další léčiva / rostlinné přípravky

- Atorvastatin měl za následek 1,4násobné zvýšení plazmatické koncentrace i.v. midazolamu v porovnání s kontrolní skupinou.
- Fentanyl podaný intravenózně je slabý inhibitor eliminace midazolamu: 1,5krát zvýšil AUC a poločas rozpadu midazolamu podaného intravenózně.

Další informace o midazolamu podávaném perorálně

- Nefazodon zvyšuje plazmatickou koncentraci perorálně podaného midazolamu 4,6násobně a současně zvyšuje jeho terminální poločas 1,6násobně.
- Aprepitant v závislosti na dávce zvyšuje plazmatické koncentrace perorálního midazolamu 3,3krát po 80 mg/den spojené se zvýšením terminálního poločasu přibližně 2krát.

Léčivé přípravky indukující CYP3A

- Rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu přibližně o 60 % po 7 dnech podávání rifampicinu při dávce 600 mg jednou denně. Terminální poločas je snížen přibližně o 50–60 %.
- Tikagrelor je slabý induktor CYP3A, a má pouze malé účinky na expozici intravenózně podávaného midazolamu (-12 %) a 4-hydroxymidazolamu (-23 %).

Další informace o midazolamu podávaném perorálně

- U zdravých dobrovolníků snižuje rifampicin plazmatickou koncentraci perorálně podávaného midazolamu až o 96 % a psychomotorické účinky midazolamu téměř zcela zanikají.
- Karbamazepin/fenytoin: opakované podávání dávek karbamazepinu nebo fenytoinu se projeví až 90% snížením plazmatické koncentrace perorálně podávaného midazolamu a zkrácením jeho terminálního poločasu o 60 %.
- Velmi silná indukce CYP3A4 pozorovaná po podání mitotanu nebo enzalutamidu měla za následek hluboký a dlouhotrvající pokles hladin midazolamu u pacientů s nádorovým onemocněním. AUC midazolamu podaném perorálně se snížila na 5 %, resp. 14 % normálních hodnot.
- Klobazam a efavirenz jsou slabé induktory metabolismu midazolamu a snižují AUC mateřské sloučeniny o přibližně 30 %. Vzniká 4-5násobný vzestup poměru aktivního metabolitu (1-hydroxymidazolamu) vůči mateřské sloučenině, ale klinický dopad není známý.
- Vemurafenib moduluje CYP izoenzymy a mírně indukuje CYP3A4: podávání opakovaných dávek mělo za následek průměrný pokles expozice perorálního midazolamu o 32 % (až 80 % u jednotlivých osob).

Rostlinné přípravky a potraviny

- Třezalka tečkovaná snížila plazmatické koncentrace midazolamu přibližně o 20-40 % spojené se snížením terminálního poločasu přibližně o 15-17 %. V závislosti na konkrétním výtažku třezalky tečkované se účinek indukující CYP3A4 může lišit.

Další informace o midazolamu podávaném perorálně

- Kvercetin (také obsažený v Gingko biloba) a ženšen pravý (Panax ginseng) mají mírný vliv na enzymovou indukci a vedou k 20-30% snížení expozice midazolamu podaného perorálně.

Akutní vytěsnění bílkovin

- Kyselina valproová: nelze vyloučit zvýšené koncentrace volného midazolamu způsobené vytěsněním z vazebných míst plazmatických proteinů kyselinou valproovou, ale klinická relevance této interakce není známa.

Farmakodynamické interakce

Současné podávání midazolamu a dalších sedativních/hypnotických látek a látek tlumících CNS včetně alkoholu se pravděpodobně projeví zesílenou sedací a kardiorespirační depresí.

Příklady zahrnují deriváty opioidů (užívané jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, jiné benzodiazepiny používané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol,

ketamin, etomidat, sedativní antidepresiva, H1 antihistaminika starší generace a centrálně působící antihypertenziva.

Alkohol může významně zvýšit sedativní účinek midazolamu. V případech podávání midazolamu je užití alkoholu přísně zakázáno (viz bod 4.4).

Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, jako je midazolam 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).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ke zhodnocení bezpečnosti midazolamu v těhotenství není k dispozici dostatečné množství údajů. Studie na zvířatech zatím neprokázaly teratogénní účinek, ale toxické působení na plod bylo popsáno stejně jako u jiných benzodiazepinů.

Informace o podávání midazolamu během prvních dvou trimestrů těhotenství nejsou k dispozici. Předpokládá se vyšší riziko kongenitálních malformací související s užíváním benzodiazepinů v průběhu prvního trimestru těhotenství.

Při podávání vysokých dávek midazolamu v posledním trimestru těhotenství, během porodu nebo při použití k anestezii při císařském řezu byly zaznamenány nežádoucí účinky u matky nebo plodu (inhalační rizika u matky, nepravidelnost srdečního rytmu plodu, hypotonie, slabý sací reflex, hypotermie a respirační deprese u novorozence).

Navíc u dětí narozených matkám, které chronicky užívaly benzodiazepiny v posledním období těhotenství, se může rozvinout závislost a v postnatálním období u nich existuje jisté riziko rozvoje abstinenčních příznaků.

Z těchto důvodů by midazolam měl být během těhotenství užíván, pouze pokud k tomu existuje vážný důvod. Při císařském řezu se raději nemá podávat.

Při podávání midazolamu během jakékoliv operace brzo před porodem se má zvážit riziko pro novorozence.

Kojení

Midazolam částečně prostupuje do mateřského mléka. Kojícím matkám se doporučuje kojení přerušit na 24 hodin po podání midazolamu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sedace, amnézie, snížená pozornost a zhoršená svalová funkce mohou nepříznivě ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Před aplikací midazolamu má být pacient poučen, že nesmí řídit dopravní prostředky či obsluhovat stroje, dokud nedojde ke kompletnímu ústupu působení léku. Lékař určí, kdy bude opět možno tyto aktivity vykonávat. Doporučuje se, aby byl pacient pod dohledem jiné osoby i po návratu domů

V případě nedostatku spánku nebo požití alkoholu se pravděpodobnost zhoršení pozornosti může zvýšit (viz bod 4.5.).

4.8 Nežádoucí účinky

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které se vyskytly při injekčním podání midazolamu.

Kategorie nežádoucích účinků podle četnosti 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, poruchy emocí a nálady, změny libida Fyzická závislost na léku a abstinenční syndrom Zneužívání Paradoxní reakce*jako; neklid, agitovanost, podrážděnost, nervozita, hostilita, vztek, agresivita, úzkost, noční můry, abnormální sny, halucinace, psychózy, neadekvátní chování a jiné nepříznivé 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 amnezie**- trvání přímo závisí na podané dávce. Konvulze byly hlášeny u předčasně narozených dětí a novorozenců. Křeče po vysazení léku.
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	Srdeční zástava, bradykardie
<i>Cévní poruchy</i>	
Není známo	Hypotenze, vazodilatace, tromboflebitida, trombóza
<i>Respirační hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Není známo	Respirační deprese, apnoe, zástava dýchání, dušnost, laryngospasmus, škytavka
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Není známo	Nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Není známo	Vyrážka, kopřivka, svědění
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Není známo	Únava, erytém v místě vpichu, bolest v místě vpichu
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Není známo	Pády, fraktury ***
<i>Sociální okolnosti</i>	
Není známo	Útok*

*Tyto paradoxní reakce byly hlášeny především u dětí a starších pacientů (viz bod 4.4).

**Anterográdní amnézie může být přítomna ještě na konci procedury a v ojedinělých případech byla hlášena i prodloužená amnézie (viz bod 4.4).

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

Závislost: Používání midazolamu může i v terapeutických dávkách vést ke vzniku fyzické závislosti. Při dlouhotrvajícím intravenózním podávání může být přerušeno, především náhlé přerušeno, provázeno rozvojem abstinenčních příznaků, včetně konvulzí (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy abúzu. Objevily se závažné kardiopulmonální nežádoucí účinky. Život ohrožující komplikace jsou pravděpodobnější u dospělých nad 60 let a u pacientů s již existující respirační insuficiencí nebo zhoršenou srdeční funkcí, především v případech, kdy je injekce podána příliš rychle nebo je podána příliš vysoká dávka (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

Stejně jako ostatní benzodiazepiny způsobuje midazolam ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování midazolamem je zřídka život ohrožující, pokud je midazolam užíván samostatně, může však způsobit areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiopulmonální deprese a ve vzácných případech kóma. Pokud nastane kóma, obvykle trvá několik hodin; zejména u starších pacientů může být protrahované a cyklické. Respirační deprese navozená účinkem benzodiazepinů je závažnější u pacientů s respiračním onemocněním.

Benzodiazepiny zesilují účinky jiných látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu.

Léčba

Je třeba monitorovat vitální funkce pacienta a zahájit podpůrnou léčbu podle klinického stavu pacienta. Pacienti mohou především vyžadovat symptomatickou léčbu kardiopulmonálních účinků nebo účinků na centrální nervový systém.

Pokud je přípravek užíván perorálně, má se vhodnou metodou zabránit další absorpci, např. podávat živočišné uhlí každou 1 až 2 hodiny. Při užívání živočišného uhlí u ospalých pacientů je nutné zajistit dýchací cesty. V případě smíšené otravy lze zvážit výplach žaludku, nicméně se nejedná o běžný postup.

Jestliže je deprese CNS závažná, je třeba zvážit použití flumazenilu, antagonisty benzodiazepinu.

Je možné jej podat pouze za přísně monitorovaných podmínek. Má krátký poločas (přibližně jednu hodinu), a proto pacienti, jimž je podáván, musí být důkladně monitorováni po odeznění jeho účinku. Flumazenil musí být užíván s extrémní opatrností, pokud pacient užívá látky snižující práh pro vznik křečí (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném použití jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro flumazenil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotika a sedativa, benzodiazepinové deriváty

ATC kód: N05CD08

Mechanismus účinku

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

Midazolam je derivát ze skupiny imidazobenzodiazepinů. Jeho volná báze je lipofilní substance s nízkou rozpustností ve vodě. Bazický dusík v poloze 2 imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje

midazolamu vytvářet soli s kyselinami, které jsou ve vodě rozpustné. Takto vzniká stabilní a dobře snášený injekční roztok. To je spolu s rychlou metabolickou transformací důvodem pro rychlý nástup a krátké trvání účinků. Vzhledem ke své nízké toxicitě má midazolam široké terapeutické využití.

Farmakodynamické účinky

Midazolam má hypnotické a sedativní účinky charakterizované rychlým nástupem a krátkým trváním účinku. Také má anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky. Po jednorázové i opakovaných dávkách přípravek zhoršuje psychomotorické funkce, ale způsobuje minimální hemodynamické změny.

Po intramuskulárním nebo intravenózním podání se objevuje krátkodobá anterográdní amnézie (pacient si nepamatuje události, které se odehrály během doby nejvyššího účinku midazolamu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce po intramuskulárním podání

Absorpce midazolamu ze svalové tkáně je rychlá a kompletní. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 30 minut. Absolutní biologická dostupnost po intramuskulární injekci je více než 90%.

Absorpce po rektálním podání

Po rektálním podání je midazolam absorbován rychle. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během 30 minut. Absolutní biologická dostupnost po rektálním podání je přibližně 50%.

Distribuce

Po intravenózním podání midazolamu vykazuje časový průběh plazmatických koncentrací jednu nebo dvě oddělené fáze distribuce látky. Distribuční objem, vypočítaný za rovnovážných podmínek, kolísá mezi 0,7 - 1,2 l/kg. Midazolam je z 96 % až 98 % vázán na plazmatické bílkoviny. Hlavní vazebnou bílkovinou je albumin. Midazolam pomalu a v malých množstvích přestupuje do cerebrospinální tekutiny. U člověka byl také prokázán pomalý přestup midazolamu přes placentu do fetálního oběhu. Malá množství midazolamu jsou detekována i v mateřském mléce. Midazolam není substrát pro nosiče léků.

Biotransformace

Midazolam je téměř úplně eliminován biotransformací. Frakce dávky extrahovaná játry byla stanovena na 30-60 %. Midazolam je hydroxylován izoenzymy cytochromu P450 CYP3A4 a CYP3A5 a jeho hlavním metabolitem v moči i v plazmě je 1-hydroxymidazolam (známý také jako alfa-hydroxymidazolam). Plazmatické koncentrace 1-hydroxymidazolamu představují kolem 12 % plazmatických koncentrací původní mateřské sloučeniny. 1-hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale k účinkům midazolamu v intravenózním podání přispívá jen minimálně (asi 10 %).

Eliminace

U mladých zdravých dobrovolníků se eliminační poločas midazolamu pohyboval v rozmezí od 1,5 do 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 vylučovány hlavně renální cestou (60-80 % podané injekční dávky) jako glukuronid 1-hydroxymidazolam. Méně než 1 % midazolamu se vyloučí močí v nezměněné podobě. Kinetika eliminace midazolamu podávaného i.v. infuzí se neliší od hodnot stanovených po podání injekčního bolusu. Opakované podávání midazolamu neindukuje enzymy metabolizující léčivo podílející se na biotransformaci.

Farmakokinetika ve zvláštních populacích pacientů

Starší pacienti

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

Děti

Velikost rektální absorpce u dětí je podobná jako u dospělých, ale biologická dostupnost je nižší (5-18 %). Eliminační poločas po intravenózním podání a rektálním podání u dětí ve věku 3-10 let je kratší než u dospělých (1-1,5 h). Tento rozdíl vyplývá ze zvýšené metabolické clearance u dětí.

Novorozenci

Eliminační poločas u předčasně narozených novorozenců i novorozenců narozených v termínu je prodloužen v průměru na 6-12 hodin pravděpodobně jako důsledek nezralosti jater a clearance je snížena. U novorozenců s poruchou funkce jater a ledvin v důsledku asfyxie je riziko vytváření neočekávaně vysokých sérových koncentrací midazolamu způsobené významně sníženou a variabilní clearance (viz bod 4.4).

Obézní pacienti

U obézních pacientů je průměrný poločas delší než u pacientů neobézních (5,9 versus 2,3 hodiny). Je to výsledek průměrně 50% zvýšení distribučního objemu ve vztahu k celkové tělesné hmotnosti. Clearance se nijak signifikantně u obézních a neobézních pacientů neliší.

Pacienti s poruchou funkce jater

Poločas eliminace u pacientů s cirhózou může být delší a clearance nižší ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika nenávyčného midazolamu není u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin změněna. Farmakologicky mírně aktivní hlavní metabolit midazolamu glukuronid 1-hydroxymidazolam, který je vylučován ledvinami, se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kumuluje. Tato kumulace vede k prodloužené sedaci. Midazolam se má proto podávat s opatrností a titrovat, dokud není dosaženo požadovaného účinku (viz bod 4.4).

Pacienti v kritickém stavu

Eliminační poločas midazolamu je u kriticky nemocných pacientů prodloužen až 6x.

Pacienti se srdeční insuficiencí

U pacientů s kongestivním srdečním selháním je ve srovnání se zdravými pacienty eliminační poločas delší (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné další relevantní preklinické údaje, které by bylo třeba uvádět navíc, kromě již popsaných skutečností.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

Pokud je zamýšleno smíchání s jinými léčivými přípravky, musí být kompatibilita před podáním zkontrolována.

Midazolam se sráží v roztocích obsahujících hydrogenuhlíčan. Teoreticky je injekční roztok midazolamu pravděpodobně nestabilní v roztocích s neutrálním nebo alkalickým pH. Pokud se midazolam mísí s albuminem, sodnou solí amoxicilinu, sodnou solí ampicilinu, bumetanidem, sodnou solí dexamethason-fosfátu, dimenhydrinátem, monohydrátem sodné soli flukloxacilinu, furosemidem, natrium-hydrokortison-sukcinátem, sodnou solí pentobarbitalu, perfenazinem, prochlorperazin-edisylátem, ranitidinem nebo sodnou solí thiopentalu nebo trimethoprim/sulfamethoxazolem, vzniká ihned bílá sraženina.

Po smíchání se sodnou solí nafcillinu vzniká okamžitě zákal a následně bílá sraženina.

S ceftazidimem se vytváří zákal.

S disodnou solí methotrexátu se tvoří žlutá sraženina. S klonidin-hydrochloridem se vytvoří oranžové zbarvení. U sodné soli omeprazolu se vytvoří hnědé zbarvení, po kterém následuje hnědá sraženina. Se sodnou solí foskarnetu se uvolňuje plyn.

Midazolam se nesmí mísit s aciklovirem, albuminem, alteplázou, disodnou solí acetazolamidu, diazepamem, enoximonom, flekainid-acetátem, fluoruracilem, imipenemem, sodnou solí mezlocilinu, sodnou solí fenobarbitalu, sodnou solí fenytoinu, kalium-kanrenoátem, sodnou solí sulbaktamu, theofylinem, trometamolem, urokinázou.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti před prvním otevřením

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření

Midazolam 1 mg/ml, 2 mg/ml nebo 5 mg/ml injekční/infuzní roztok je určen k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění (viz bod 6.6) byla prokázána na dobu 72 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný 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

Uchovávejte obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Midazolam hameln 1 mg/ml injekční/infuzní roztok je k dispozici v následujících velikostech balení:

Ampulky z bezbarvého skla (sklo I. třídy) obsahující 2, 5 nebo 10 ml roztoku

Velikost balení: 5 amp. x 2 ml, 10 amp. x 2 ml, 25 amp. x 2 ml, 50 amp. x 2 ml, 100 amp. x 2 ml
5 amp. x 5 ml, 10 amp. x 5 ml, 25 amp. x 5 ml, 50 amp. x 5 ml, 100 amp. x 5 ml
5 amp. x 10 ml, 10 amp. x 10 ml, 25 amp. x 10 ml, 50 amp. x 10 ml,
100 amp. x 10 ml

Injekční lahvičky z bezbarvého skla (sklo I. třídy) obsahující 50 ml roztoku uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou.

Velikost balení: 1 injekční lahvička x 50 ml, 5 injekčních lahviček x 50 ml,
10 injekčních lahviček x 50 ml

Midazolam hameln 2 mg/ml injekční/infuzní roztok je k dispozici v následujících velikostech balení:

Ampulky z bezbarvého skla (sklo I. třídy) obsahující 5 nebo 25 ml roztoku

Velikost balení: 5 amp. x 5 ml, 10 amp. x 5 ml, 25 amp. x 5 ml, 50 amp. x 5 ml, 100 amp. x 5 ml
5 amp. x 25 ml, 10 amp. x 25 ml, 10 x 5 amp. x 25 ml, 5 x 10 amp. x 25 ml

Injekční lahvičky z bezbarvého skla (sklo I. třídy) obsahující 50 ml roztoku uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou.

Velikost balení: 1 injekční lahvička x 50 ml, 5 injekčních lahviček x 50 ml,
10 injekčních lahviček x 50 ml

Midazolam hameln 5 mg/ml injekční/infuzní roztok je k dispozici v následujících velikostech balení:

Ampulky z bezbarvého skla (sklo I. třídy) obsahující 1, 2, 3, 5, 10 nebo 18 ml roztoku

Velikost balení: 5 amp. x 1 ml, 10 amp. x 1 ml, 25 amp. x 1 ml, 50 amp. x 1 ml, 100 amp. x 1 ml
5 amp. x 2 ml, 10 amp. x 2 ml, 25 amp. x 2 ml, 50 amp. x 2 ml, 100 amp. x 2 ml
5 amp. x 3 ml, 10 amp. x 3 ml, 25 amp. x 3 ml, 50 amp. x 3 ml, 100 amp. x 3 ml
5 amp. x 5 ml, 10 amp. x 5 ml, 25 amp. x 5 ml, 50 amp. x 5 ml, 100 amp. x 5 ml
5 amp. x 10 ml, 10 amp. x 10 ml, 25 amp. x 10 ml, 50 amp. x 10 ml,
100 amp. x 10 ml
5 amp. x 18 ml, 10 amp. x 18 ml, 25 amp. x 18 ml, 50 amp. x 18 ml,
100 amp. x 18 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

- 0,9% roztok chloridu sodného
- 5% roztok glukózy
- 10% roztok glukózy
- Ringerův roztok

Tyto roztoky zůstávají stabilní po dobu 3 dnů při pokojové teplotě.

Aby se zabránilo nekompatibilitě s jinými roztoky, nesmí být Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml nebo 5 mg/ml injekční/infuzní roztok mísen s jinými než výše uvedenými infuzními roztoky (viz bod 6.2 Inkompatibility).

Před použitím musí být roztok vizuálně zkontrolován. Mohou být použity pouze roztoky bez viditelných částic.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Midazolam hameln 1 mg/ml injekční/infuzní roztok: 57/528/20-C

Midazolam hameln 2 mg/ml injekční/infuzní roztok: 57/529/20-C

Midazolam hameln 5 mg/ml injekční/infuzní roztok: 57/530/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 7.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 7. 2021