

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mizormic, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru: *Midazolami hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek, o pH 2,9–3,7.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam to krótko działający lek nasenny, którego stosowanie wskazane jest:

U dorosłych

- do wywoływania sedacji płytkiej przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego
- w znieczuleniu
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia
 - w indukcji znieczulenia
 - jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu kombinowanym
- w sedacji chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej

U dzieci

- do wywoływania sedacji płytkiej przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub leczniczych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego
- w znieczuleniu
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia.
- w sedacji chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie standardowe

Midazolam jest silnie działającym lekiem uspokajającym, który wymaga zwiększania dawki indywidualnie dla każdego pacjenta oraz powolnego podawania. Bezwzględnie zaleca się zwiększanie dawki indywidualnie dla każdego pacjenta, gdyż pozwala to na bezpieczne uzyskanie pożądanego poziomu sedacji odpowiedniego dla potrzeb klinicznych, fizycznego stanu pacjenta, wieku pacjenta oraz innych leków stosowanych równocześnie. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u osób wyniszczonych lub przewlekle chorych oraz u dzieci i młodzieży dawkę należy ustalać z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka. Typowe dawkowanie podano w tabeli poniżej.

Dodatkowe informacje szczegółowe podano w tekście znajdującym się za tabelą.

Wskazanie	Dorośli w wieku <60 lat	Dorośli w wieku ≥ 60 lat oraz pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Płytką sedacja	Podanie dożylne Dawka początkowa: 2,0–2,5 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 1 mg Dawka całkowita: 3,5–7,5 mg	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5–1,0 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 0,5–1,0 mg Dawka całkowita: <3,5 mg	Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat Dawka początkowa: 0,05–0,10 mg/kg mc. Dawka całkowita: <6 mg Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat Dawka początkowa: 0,025–0,050 mg/kg mc. Dawka całkowita: <10 mg Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku >6 miesięcy 0,3–0,5 mg/kg mc. Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 do 15 lat 0,05–0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed znieczuleniem	Podanie dożylne 1–2 mg w dawkach powtarzanych Podanie domięśniowe 0,07–0,10 mg/kg mc.	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5 mg Jeśli konieczne, dawkę można powoli zwiększać Podanie domięśniowe 0,025–0,050 mg/kg mc.	Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku >6 miesięcy 0,3–0,5 mg/kg mc. Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 do 15 lat 0,08–0,20 mg/kg mc.
Indukcja znieczulenia	Podanie dożylne 0,15–0,20 mg/kg mc. (0,30–0,35 bez premedykacji)	Podanie dożylne 0,05–0,15 mg/kg mc. (0,15–0,30 bez premedykacji)	
Jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu kombinowanym	Podanie dożylne Dawki przerywane wynoszące 0,03–0,10 mg/kg mc. lub wlew ciągły w dawce 0,03–0,10 mg/kg mc./h	Podanie dożylne Mniejsze dawki niż dawki zalecane dla dorosłych w wieku <60 lat	

Sedacja na OIOM-ie	<p>Podanie dożylne Dawka wysycająca: 0,03–0,30 mg/kg mc. zwiększana każdorazowo o 1,0–2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03–0,20 mg/kg mc./h</p>	<p>Podanie dożylne u noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży 0,03 mg/kg mc./h Podanie dożylne u noworodków urodzonych po 32. tygodniu ciąży oraz u dzieci w wieku do 6 miesięcy 0,06 mg/kg mc./h Podanie dożylne u pacjentów w wieku >6 miesięcy Dawka wysycająca: 0,05–0,20 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,06–0,12 mg/kg mc./h</p>
--------------------	--	---

Dawkowanie w sedacji płytkiej

W celu uzyskania sedacji płytkiej przed interwencją diagnostyczną lub chirurgiczną midazolam podawany jest dożylnie. Dawka musi być indywidualnie dobrana i w razie potrzeby stopniowo zwiększana – nie powinna być podawana szybko ani w postaci pojedynczego bolusu. Początek działania sedacyjnego leku ujawnia się w różnym czasie po podaniu – zależnie od stanu fizycznego pacjenta oraz określonych okoliczności podania produktu leczniczego (np. szybkości z jaką podano produkt leczniczy, wielkości dawki). Jeśli konieczne, można podać kolejne dawki produktu leczniczego zależnie od indywidualnych potrzeb. Początek działania ujawnia się po około 2 minutach od wstrzyknięcia. Efekt maksymalny uzyskiwany jest w ciągu około 5–10 minut.

Dorośli

Dożylne wstrzyknięcie midazolamu należy wykonywać powoli, z szybkością około 1 mg na 30 sekund.

U dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi 2,0–2,5 mg podawanych 5–10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki po 1 mg. Stwierdzono, że średnio podaje się łącznie 3,5–7,5 mg. Zazwyczaj nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej przekraczającej 5 mg.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów wyniszczonych lub przewlekłe chorych dawkę początkową należy zmniejszyć do 0,5–1,0 mg podawanych 5–10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki po 0,5–1,0 mg. Ponieważ u tych pacjentów efekt maksymalny może być osiąganym wolniej, dodatkowe dawki midazolamu należy podawać w dużo większych odstępach i z zachowaniem ostrożności. Zazwyczaj nie jest konieczne przekraczanie dawki całkowitej wynoszącej 3,5 mg.

Dzieci

Podanie dożylne. Dawkę midazolamu należy zwiększać powoli do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Dawkę początkową midazolamu należy podawać przez 2–3 minuty. Z oceną pełnego efektu sedacyjnego przed rozpoczęciem zabiegu lub podaniem kolejnej dawki należy odczekać dodatkowe 2–5 minut. Jeśli będzie konieczna głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę małymi ilościami do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji. Niemowlęta i małe dzieci w wieku poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie większych dawek w przeliczeniu na kilogram masy ciała niż dzieci starsze i młodzież.

- Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Z tego względu nie zaleca się stosowania midazolamu w sedacji płytkiej u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: dawka początkowa wynosi 0,05–0,10 mg/kg mc. W celu osiągnięcia pożądanego efektu może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej do 0,6 mg/kg mc., jednak nie powinno się przekraczać dawki całkowitej wynoszącej 6 mg. Ze stosowaniem większych dawek może wiązać się przedłużona sedacja i ryzyko hipowentylacji.

- Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: dawka początkowa wynosi 0,025–0,050 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej do 0,4 mg/kg mc., maksymalnie 10 mg. Ze stosowaniem większych dawek może wiązać się przedłużona sedacja i ryzyko hipowentylacji.
- Dzieci i młodzież w wieku od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Podanie doodbytnicze. Dawka całkowita midazolamu zazwyczaj mieści się w zakresie 0,3–0,5 mg/kg mc. Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki powinno być wykonywane z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego na końcu strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, będzie zbyt mała, można rozcieńczyć go wodą do całkowitej objętości 10 ml. Dawkę całkowitą należy podać jednorazowo – należy unikać powtórnego podania doodbytniczego.

Nie zaleca się stosowania tej metody u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, gdyż dane dotyczące tej populacji są ograniczone.

Podanie domięśniowe. Dawki stosowane mieszczą się w zakresie 0,05–0,15 mg/kg mc. Zazwyczaj nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej przekraczającej 10 mg. Tę drogę podawania należy stosować w wyjątkowych wypadkach. Preferowane jest podanie doodbytnicze, gdyż podanie domięśniowe jest bolesne.

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu przekraczającym 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczać do stężenia 1 mg/ml.

Dawkowanie w znieczuleniu

Premedykacja

Premedykacja za pomocą midazolamu stosowana zaraz przed zabiegiem wywołuje sedację (wywołanie senności lub ospałości oraz zmniejszenie lęku) oraz przedoperacyjne zaburzenia pamięci. Midazolam można też podawać w skojarzeniu z cholinolitykami. W tym wskazaniu midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo (głęboko w duży mięsień) 20–60 minut przed indukcją znieczulenia, przy czym u dzieci preferowaną drogą podawania jest droga doodbytnicza (patrz niżej). Po zastosowaniu premedykacji obowiązkowe jest ściśle i ciągle monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na produkt leczniczy jest osobniczo zmienna i mogą pojawić się objawy przedawkowania.

Dorośli

Zalecana dawka stosowana w sedacji przedoperacyjnej oraz w celu uzyskania niepamięci zdarzeń w okresie przedoperacyjnym u osób dorosłych z I i II grupy ryzyka okołoperacyjnego wg skali ASA w wieku poniżej 60 lat wynosi 1–2 mg dożylnie (przy czym w razie potrzeby dawkę można powtarzać) lub 0,07–0,10 mg/kg mc. domięśniowo. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych którym podaje się midazolam dawkę należy zmniejszyć i indywidualnie dostosować. Zalecana dawka początkowa w podaniu dożylnym wynosi 0,5 mg i powinna być wolno zwiększana w razie potrzeby. W podaniu domięśniowym zaleca się stosowanie dawki 0,025–0,050 mg/kg mc. W przypadku równoczesnego podawania leków narkotycznych dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka to 2–3 mg.

Dzieci i młodzież

Noworodki i niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, gdyż dostępne dane na ten temat są ograniczone.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

Podanie doodbytnicze: dawkę całkowitą, zazwyczaj w zakresie 0,3–0,5 mg/kg mc., należy podać 15–30 minut przed indukcją znieczulenia. Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki powinno być wykonywane z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego na końcu strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, będzie zbyt mała, można rozcieńczyć go wodą do całkowitej objętości 10 ml.

Podanie domięśniowe: ze względu na bolesność podania domięśniowego tę drogę należy wykorzystywać jedynie w wyjątkowych wypadkach. Powinno się preferować drogę doodbytniczą.

Wykazano jednak, że midazolam podawany domięśniowo w dawkach w zakresie 0,08–0,20 mg/kg mc. jest skuteczny i bezpieczny. U dzieci w wieku 1–15 lat konieczne jest stosowanie proporcjonalnie większych dawek niż u dorosłych w przeliczeniu na masę ciała.

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu przekraczającym 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczać do stężenia 1 mg/ml.

Indukcja znieczulenia

Dorośli

Jeśli midazolam jest stosowany do indukcji znieczulenia przed podaniem innych leków o działaniu znieczulającym, reakcja pacjentów jest osobniczo zmienna. Dawkę należy stopniowo zwiększać do osiągnięcia pożądanego efektu odpowiednio do wieku i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stosowania midazolamu przed lub w skojarzeniu z innymi dożylnymi lub wziewnymi lekami stosowanymi do indukcji znieczulenia dawka początkowa każdego z nich powinna być znacznie zmniejszona, nawet do 25% zazwyczaj stosowanej dawki początkowej.

Pożądany poziom znieczulenia osiąga się poprzez stopniowe zwiększanie dawki. Dawka midazolamu stosowana dożylnie do indukcji znieczulenia powinna być podawana powoli, małymi ilościami. Dawki nie powinny być zwiększane o więcej niż 5 mg podanych w ciągu 20–30 sekund z zachowaniem 2 minutowego odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.

- U dorosłych w wieku poniżej 60 lat, którzy zostali poddani premedykacji, zazwyczaj wystarcza dawka dożylna wynosząca 0,15–0,20 mg/kg mc.
- U dorosłych w wieku poniżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji, dawka może być większa (0,30–0,35 mg/kg mc. dożylnie). W razie potrzeby, aby zakończyć indukcję, można podawać dawki zwiększone o około 25% wartości dawki początkowej podanej danemu pacjentowi. Indukcję można też zakończyć za pomocą wziewnych leków znieczulających. W przypadkach opornych do indukcji można zastosować dawkę całkowitą sięgającą 0,6 mg/kg mc., przy czym należy się liczyć z tym, że tak duże dawki przedłużą proces wybudzania.
- U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, którzy zostali poddani premedykacji, oraz pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do dawki w zakresie 0,05–0,15 mg/kg mc. podanej dożylnie przez 20–30 sekund z oczekaniem 2 minut na efekt.
- U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji, zwykle wymagane jest użycie większej dawki midazolamu do wywołania indukcji znieczulenia. Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 0,15–0,30 mg/kg mc. Pacjenci z ciężką chorobą ogólnoustrojową lub wyniszczeniem którzy nie zostali poddani premedykacji zwykle wymagają mniejszych dawek midazolamu do osiągnięcia indukcji znieczulenia. Początkowa dawka wynosząca 0,15–0,25 mg/kg mc. jest zazwyczaj wystarczająca.

Składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu kombinowanym

Dorośli

Midazolam może być stosowany jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu kombinowanym, w postaci okresowych niewielkich dawek dożylnych (w zakresie dawek 0,03–0,10 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłego wlewu dożylnego (w zakresie dawek 0,03–0,10 mg/kg mc./h), z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawka i odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami uzależnione są od indywidualnej reakcji pacjenta.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych konieczne będzie zastosowanie mniejszych dawek podtrzymujących.

Sedacja na oddziale intensywnej opieki medycznej

Zamierzony poziom sedacji osiągany jest poprzez stopniowe zwiększanie dawki midazolamu, a następnie ciągły wlew albo powtarzane bolusy – zależnie od potrzeb klinicznych, stanu pacjenta, wieku oraz jednocześnie stosowanych leków (patrz punkt 4.5).

Dorośli

Dożylna dawka wysycająca: wynosi 0,03–0,30 mg/kg/mc. i powinna być podawana powoli w dawkach podzielonych. Każda dawka podzielona, w zakresie 1,0–2,5 mg, powinna być podawana przez 20–30 sekund, odczekując 2 minuty przed podaniem następczej. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawka wysycająca powinna być mniejsza lub zostać pominięta. W przypadku podawania midazolamu w skojarzeniu z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi jako pierwsze powinny zostać podane leki przeciwbólowe, tak aby efekt sedatywny midazolamu mógł być bezpiecznie dozowany na ewentualnie nałożony efekt sedacyjny leków przeciwbólowych.

Dożylna dawka podtrzymująca: dawki mogą mieścić się w zakresie 0,03–0,20 mg/kg mc./h. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji należy regularnie kontrolować. W przypadku długotrwałej sedacji może rozwinąć się tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

Noworodki i niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy

Midazolam należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym, zaczynając od dawki 0,03 mg/kg mc./h (0,5 mikrogramów/kg mc./min) w przypadku noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży lub od dawki 0,06 mg/kg mc./h (1 mikrogram/kg masy ciała/min) w przypadku noworodków urodzonych po 32. tygodniu ciąży oraz dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

U noworodków i niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy nie zaleca się stosowania dożylnych dawek wysycających – zamiast tego wlew można przez pierwsze kilka godzin prowadzić z większą szybkością, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne leku w osoczu. Tempo wlewu należy dokładnie i często oceniać, szczególnie po upływie pierwszych 24 godzin, tak aby podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę i zmniejszać ryzyko kumulacji leku w organizmie.

Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i poziomu wysycenia hemoglobiny tlenem.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

U zaintubowanych i wentyloowanych mechanicznie pacjentów pediatrycznych, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego, dożylną dawkę wysycającą wynoszącą 0,05–0,20 mg/kg mc. należy podawać powoli przez co najmniej 2–3 minuty. Midazolamu nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Po podaniu dawki wysycającej należy rozpocząć ciągły wlew dożylny w dawce 0,06–0,12 mg/kg mc./h (1–2 mikrogramów/kg masy ciała/min). W razie konieczności szybkość wlewu można zwiększyć lub zmniejszyć (zazwyczaj o 25% szybkości początkowej lub kolejnej) bądź podać dodatkowe dawki dożylnego midazolamu w celu zwiększenia lub utrzymania pożądanego efektu.

W przypadku rozpoczęcia wlewu midazolamu u hemodynamicznie niewydolnych pacjentów zwykle stosowana dawka wysycająca może być stopniowo zwiększana w niewielkich dawkach, a pacjent powinien być monitorowany na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej, np. niedociśnienia. Chorzy ci są również podatni na wystąpienie wywołanej przez midazolam depresji oddechowej i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

U wcześniaków, noworodków urodzonych o czasie oraz u dzieci o masie ciała poniżej 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu przekraczającym 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczać do stężenia 1 mg/ml.

Stosowanie leku w populacjach szczególnych

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) farmakokinetyka wolnego midazolamu po jednorazowym podaniu dożylnym jest podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Jednak w razie długotrwałego wlewu dożylnego u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) średni czas trwania efektu sedacyjnego w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek był znacznie dłuższy, co najprawdopodobniej

było spowodowane kumulacją glukuronidu α -hydroksymidazolamu.

Brak specyficznych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) otrzymujących midazolam w ramach indukcji znieczulenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens podanego dożylnie midazolamu, wydłużając okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Może to zatem powodować nasilenie i wydłużenie klinicznych efektów działania produktu leczniczego. Wymaganą dawkę midazolamu można zmniejszyć, odpowiednio monitorując parametry życiowe (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Patrz wyżej oraz patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Sedacja płytka u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową lub ostrą depresją oddechową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Midazolam powinien być podawany wyłącznie przez doświadczonych lekarzy w placówce w pełni wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania czynności układu oddechowego i układu krążenia oraz przez osoby z odpowiednim przeszkoleniem w rozpoznawaniu i leczeniu oczekiwanych reakcji niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej.

Odnotowano ciężkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu krążenia i oddechowego. Działania te obejmowały depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń zagrażających życiu jest większe w przypadku zbyt szybkiego wykonywania wstrzyknięcia lub stosowania zbyt dużych dawek (patrz punkt 4.8).

Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania sedacji płytkiej u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego.

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, w związku z czym niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi krokami do osiągnięcia odpowiedniego efektu klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

Po podaniu midazolamu w ramach premedykacji obowiązkowe jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na ten lek jest osobniczo zmienna i mogą pojawić się objawy przedawkowania.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania midazolamu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, do których zalicza się:

- dorosłych w wieku powyżej 60 lat,
- pacjentów przewlekle chorych lub wyniszczonych, np.:
 - pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową,
 - pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności serca,
 - dzieci i młodzież, szczególnie pacjentów niestabilnych krążeniowo.

Pacjenci należący do wymienionych grup wysokiego ryzyka wymagają stosowania mniejszych dawek (patrz punkt 4.2) i powinni być nieustannie monitorowani na wypadek wystąpienia wczesnych objawów osłabienia czynności życiowych.

Jak w przypadku wszystkich substancji mogących wywoływać depresję OUN i (lub) zwiotczenie mięśni szkieletowych, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania midazolamu u pacjentów z nużliwością mięśni (*myasthenia gravis*).

Tolerancja

Donoszono o zmniejszeniu skuteczności midazolamu, kiedy lek ten stosowany był w długotrwałej sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej OIOM.

Uzależnienie

Nie należy zapominać, że podczas stosowania midazolamu w długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), u tych pacjentów może rozwinąć się uzależnienie. Ryzyko rozwoju uzależnienia rośnie z dawką i czasem stosowania leku – jest ono również większe u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu i (lub) leków (patrz punkt 4.8).

Objawy odstawienia

Podczas długotrwałego stosowania midazolamu u pacjentów przebywających na OIOM-ie może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. Z tego powodu nagłe przerwanie podawania leku może wywołać objawy odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, bóle mięśni, objawy lękowe, napięcie, niepokój psychoruchowy, dezorientacja, drażliwość, bezsenność z odbicia, zmiany nastroju, omamy i drgawki. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe w przypadku nagłego odstawienia leku, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Amnezja

Midazolam wywołuje amnezję następczą (często efekt ten jest bardzo pożądaný przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki. Przedłużająca się amnezja może stanowić problem w przypadku pacjentów ambulatoryjnych, u których planuje się wypis zaraz po zakończeniu zabiegu. Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub ambulatorium wyłącznie w towarzystwie opiekuna.

Reakcje paradoksalne

Istnieją doniesienia o reakcjach paradoksalnych po podaniu midazolamu, takich jak pobudzenie psychoruchowe, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), nadaktywność, wrogość, napady furii, agresywność, napadowe pobudzenie i akty przemocy. Reakcje te mogą występować po dużych dawkach i (lub) w przypadku szybkiego wstrzyknięcia. Największą częstość występowania tego typu reakcji odnotowano u dzieci i osób w podeszłym wieku.

Zmniejszona eliminacja midazolamu

Eliminacja midazolamu może zostać zmniejszona przez podawanie substancji hamujących lub indukujących CYP3A4, z tego powodu może być konieczne odpowiednie zmodyfikowanie dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja midazolamu może być również opóźniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, małą pojemnością minutową serca oraz u noworodków (patrz punkt 5.2).

Wcześnieiki i noworodki

Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie niewykazujących już cech wcześniactwa. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

U noworodków należy unikać szybkiego wstrzykiwania produktu leczniczego.

Noworodki charakteryzują się zmniejszoną i (lub) niedojrzałą czynnością narządów i są podatne na zbyt silne i (lub) przedłużające się działanie midazolamu.

U niestabilnych krążeniowo pacjentów pediatrycznych obserwowano działania niepożądane dotyczące układu krążenia, z tego powodu w tej grupie pacjentów należy unikać szybkiego podawania dożylnego.

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy

W tej populacji pacjentów midazolam może być stosowany do sedacji wyłącznie w warunkach OIOM-u. Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, z tego powodu niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi ilościami do osiągnięcia odpowiedniego efektu klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem (porównaj akapit wyżej zatytułowany „Wcześniaki i noworodki”).

Jednoczesne stosowanie alkoholu/substancji wpływających depresyjnie na OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania midazolamu z alkoholem i (lub) substancjami wpływającymi depresyjnie na OUN, gdyż mogą one nasilać kliniczne efekty działania midazolamu, w tym nasiloną sedację lub depresję oddechową o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.5).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów

Jednoczesne stosowanie midazolamu i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Dlatego też jednoczesna terapia lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub ich pochodne, np. midazolam, z opioidami powinna ograniczać się tylko do pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające. Jeżeli podjęto decyzję o jednoczesnym stosowaniu midazolamu z opioidami, należy użyć najniższej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas (patrz punkt 4.2).

Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym, zaleca się, aby poinformować pacjenta i jego opiekunów (jeśli dotyczy) o możliwości wystąpienia ww. objawów.

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

U pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub leków zaleca się unikać stosowania midazolamu oraz innych benzodiazepin.

Kryteria wypisania pacjenta

Po otrzymaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub ambulatorium dopiero po podjęciu takiej decyzji przez lekarza prowadzącego i tylko w towarzystwie opiekuna. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi towarzyszyła druga osoba.

Sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam metabolizowany jest przez CYP3A4.

Inhibitory lub substancje indukujące CYP3A4 mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie midazolamu w osoczu i w konsekwencji, efekt jego działania, co może wymagać odpowiedniej modyfikacji dawki.

Interakcje farmakokinetyczne midazolamu z inhibitorami lub substancjami indukującymi CYP3A4 są silniej wyrażone po podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym midazolamu, przede wszystkim dlatego, iż CYP3A4 występuje też w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Jest to spowodowane tym, że po podaniu doustnym dochodzi do zmiany zarówno klirensu ogólnoustrojowego, jak i biodostępności, natomiast po podaniu pozajelitowym zmienia się tylko klirens ogólnoustrojowy. Po jednorazowym podaniu dożylnym midazolamu, wpływ na maksymalny efekt kliniczny związany z hamowaniem CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania midazolamu może być

wydłużony. Jednak wskutek długotrwałego podawania midazolamu dochodzi w obecności inhibitorów CYP3A4 do nasilenia działania, jak i wydłużenia czasu trwania działania produktu leczniczego.

Brak dostępnych badań dotyczących wpływu modulacji CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym. Należy jednak spodziewać się, że interakcje te będą słabiej wyrażone po podaniu doodbytniczym niż doustnym, ponieważ w przypadku podania doodbytniczego omijany jest przewód pokarmowy, natomiast po podaniu domięśniowym efekt modulacji CYP3A4 nie powinien znacząco się różnić od efektu obserwowanego po podaniu dożylnym midazolamu.

Zaleca się zatem uważne monitorowanie efektów klinicznych i parametrów życiowych w trakcie stosowania midazolamu, biorąc pod uwagę fakt, iż po jednoczesnym zastosowaniu inhibitora CYP3A4 mogą one być silniej wyrażone i utrzymywać się dłużej. Podawanie we wlewie midazolamu w dużych dawkach lub przez dłuższy czas pacjentom otrzymującym silnie działające inhibitory CYP3A4, np. w trakcie intensywnej terapii, może prowadzić do długotrwałego efektu nasennego, wydłużenia okresu wybudzania i depresji oddechowej, z tego powodu może być konieczne zmodyfikowanie dawki.

W przypadku indukcji CYP3A4 należy zauważyć, iż proces indukcji wymaga kilku dni do osiągnięcia maksymalnego efektu i kilku kolejnych na ustąpienie. W przeciwieństwie do kilkudniowego podawania leku indukującego CYP3A4 krótkotrwałe stosowanie tego produktu leczniczego prowadzi do mniej wyraźnych interakcji z midazolamem. W przypadku silnie działających leków indukujących CYP3A4 nie można wykluczyć indukcji CYP3A4 nawet w wyniku krótkotrwałego ich stosowania.

Midazolam nie zmienia farmakokinetyki innych leków.

Leki hamujące CYP3A4

Azolowe leki przeciwgrzybicze

- Ketokonazol pięciokrotnie zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około trzykrotnie. Równoczesne stosowanie midazolamu podawanego pozajelitowo z ketokonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP3A4, należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub na podobnym oddziale, gdzie możliwe jest ściśle monitorowanie kliniczne i zastosowanie odpowiedniego leczenia w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć podawanie fluktuacyjne i modyfikację dawkowania, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka dożylna midazolamu. To samo zalecenie może obowiązywać również w odniesieniu do innych azolowych leków przeciwgrzybiczych (patrz niżej), gdyż istnieją doniesienia o zwiększonym, choć nie aż tak nasilonym efekcie sedacyjnym midazolamu stosowanego dożylnie.
- Worykonazol trzykrotnie zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu, czemu towarzyszy około trzykrotne wydłużenie okresu półtrwania.
- Flukonazol i itraconazol dwu- do trzykrotnie zwiększają stężenie w osoczu podawanego dożylnie midazolamu, czemu towarzyszy wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 2,4 razy w przypadku itraconazolu i 1,5 raza w przypadku flukonazolu.
- Posakonazol dwukrotnie zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie.

Antybiotyki makrolidowe

- Erytromycyna zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu o 1,6–2,0 razy, czemu towarzyszy wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu o 1,5–1,8 razy.
- Klarytromycyna zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu maksymalnie o 2,5 raza, czemu towarzyszy wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu o 1,5–2,0 razy.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Roksytromycyna: brak dostępnych informacji dotyczących stosowania roksytromycyny w skojarzeniu z podawanym dożylnie midazolamem. Niewielki wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu podawanego w postaci tabletek doustnych polegający na jego wydłużeniu o 30% wskazuje, iż wpływ roksytromycyny na farmakokinetykę midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.

Inhibitory proteazy HIV

- Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV: jednoczesne stosowanie midazolamu i inhibitorów proteazy może prowadzić do znacznego wzrostu stężenia midazolamu. W przypadku jednoczesnego stosowania dożylnego midazolamu i lopinawiru z dodatkiem rytonawiru stężenie w osoczu midazolamu uległo zwiększeniu o 5,4 razy, czemu towarzyszyło podobne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. W przypadku jednoczesnego podawania midazolamu i inhibitorów proteazy HIV leczenie powinno się odbywać w warunkach opisanych wyżej dla leku przeciwwgrzybiczego – ketokonazolu.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4, po podaniu doustnym midazolamu należy się spodziewać jego znacznie wyższych stężeń w osoczu. Z tego powodu nie należy równocześnie stosować inhibitorów proteazy i midazolamu w postaci doustnej.

Leki blokujące kanały wapniowe

- Diltiazem – pojedyncza dawka diltiazemu powoduje wzrost stężenia midazolamu podawanego dożylnie w osoczu o około 25% i wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 43%.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Werapamil powoduje trzykrotny wzrost stężenia midazolamu podawanego doustnie w osoczu, a diltiazem czterokrotnie. Werapamil powoduje wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji o 41%, a diltiazem o 49%.

Inne leki/preparaty ziołowe

- Atorwastatyna powoduje wzrost o 1,4 raza stężenia midazolamu podawanego dożylnie w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Nefazodon powoduje wzrost stężenia midazolamu podawanego doustnie w osoczu o 4,6 raza i wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 1,6 razy.
- Aprepitant w sposób zależny od dawki powoduje wzrost stężenia midazolamu podawanego doustnie w osoczu o 3,3 razy w dawce 80 mg/dobę i około dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji.

Leki indukujące CYP3A4

- Ryfampicyna po 7 dniach jej podawania w dawce 600 mg/dobę powoduje zmniejszenie stężenia midazolamu podawanego dożylnie w osoczu o około 60%, czemu towarzyszy skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 50–60%.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężenia midazolamu podawanego doustnie w osoczu o 96% u zdrowych osób i prawie całkowitą eliminację jego efektów psychoruchowych.
- Karbamazepina/fenytoina: Stosowanie karbamazepiny lub fenytoiny w dawkach wielokrotnych prowadzi do zmniejszenia stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie nawet o 90% i skrócenia okresu półtrwania w fazie eliminacji o 60%.
- Efavirenz: właściwości indukowania CYP3A4 potwierdza pięciokrotne zwiększenie stosunku stężenia α -hydroksymidazolamu (metabolitu midazolamu powstającego pod wpływem CYP3A4) do stężenia midazolamu.

Preparaty roślinne i żywność

- Ziele dziurawca zwyczajnego powoduje zmniejszenie stężenia midazolamu w osoczu o około 20–40%, czemu towarzyszy skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 15–17%. Efekt indukujący CYP3A4 zależy od zastosowanego wyciągu z ziela dziurawca.

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje lek-lek

Jednoczesne stosowanie midazolamu z innymi lekami o działaniu uspokajająco-nasennym i substancjami działającymi depresyjnie na OUN, w tym alkoholu, z dużym prawdopodobieństwem prowadzi do wzmoczonego efektu sedacyjnego, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4)..

Przykładowymi lekami o takim działaniu są pochodne opiatów (bez względu na to, czy stosowane są jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe czy w leczeniu substytucyjnym), leki przeciwpyschotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, starsi antagoniści receptora histaminowego H₁ oraz leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub ich pochodne, np. midazolam, z opioidami zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu sumującego się depresyjnego wpływu obydwu leków na ośrodkowy układ nerwowy.

Alkohol może znacznie wzmacniać działanie sedacyjne midazolamu. W przypadku podawania midazolamu należy wystrzegać się spożywania alkoholu (patrz punkt 4.4).

Midazolam powoduje obniżenie minimalnego stężenia pęcherzykowego (MAC) wziewnych leków znieczulających.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych do oceny bezpieczeństwa stosowania midazolamu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogennego, jednak podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin obserwowano działanie fetotoksyczne. Brak danych dotyczących ekspozycji na midazolam w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub jako lek indukujący znieczulenie do cięcia cesarskiego prowadzi do działań niepożądanych u matki lub płodu (ryzyko zachłyśnięcia u matki, zaburzenia rytmu serca u płodu, hipotonia, osłabienie odruchu ssania, hipotermia i depresja oddechowa u noworodka).

Ponadto noworodki urodzone przez matki, które pod koniec ciąży przewlekłe otrzymywały benzodiazepiny mogą w okresie poporodowym wykazywać objawy uzależnienia fizycznego lub być narażone na wystąpienie objawów odstawienia.

Z tego powodu midazolam może być stosowany wyłącznie w przypadku wyraźnej konieczności, jednak zaleca się unikanie jego stosowania do cięcia cesarskiego.

W przypadku stosowania midazolamu w zabiegach chirurgicznych wykonywanych bezpośrednio przed terminem rozwiązania powinno się uwzględnić zagrożenia dla noworodka.

Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przenika do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić, aby zaprzęstały karmienia piersią przez okres 24 godzin po przyjęciu midazolamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sedacja, niepamięć, zaburzenia uwagi i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed zastosowaniem midazolamu należy przestrzec pacjenta, aby do chwili całkowitego ustąpienia działania leku nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn. Decyzję o tym, kiedy czynności te można ponownie podjąć, powinien podjąć lekarz. Zaleca się, aby po wypisaniu ze szpitala lub ambulatorium, pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania, według następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	bardzo rzadko	uogólnione reakcje nadwrażliwości (reakcje skórne, reakcje ze strony układu krążenia, skurcz oskrzeli), wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	bardzo rzadko	dezorientacja, euforia, nastrój euforyczny, omamy, reakcje paradoksalne ¹ , jak pobudzenie psychoruchowe, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), nadaktywność, wrogość, napady furii, agresywność, napadowe pobudzenie i akty przemocy, uzależnienie ² , objawy odstawienia, w tym drgawki ³
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	bardzo rzadko	Przedłużająca się sedacja, obniżona czujność, senność, ból głowy, zawroty głowy, niezdolność do współpracy, amnezja następcza ^{4,5} , drgawki (u wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie)
<i>Zaburzenia serca</i>	bardzo rzadko	ciężkie zaburzenia dotyczące układu krążenia obejmujące zatrzymanie akcji serca, niedociśnienie, rzadkoskurcz, rozszerzenie naczyń ⁶
	częstość nieznana	zespół Kounisa ⁸
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	bardzo rzadko	ciężkie działania niepożądane dotyczące układu oddechowego obejmujące depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani ⁶ , czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	bardzo rzadko	nudności, wymioty, zaparcia,

		suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	bardzo rzadko	wysypka skórna, pokrzywka, świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	bardzo rzadko	zmęczenie, rumień i ból w miejscu wstrzyknięcia, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	bardzo rzadko	upadki, złamania ⁷

- 1) Występujące szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku.
- 2) Mogę wystąpić nawet po dawkach terapeutycznych.
- 3) Po długotrwałym stosowaniu i po nagłym odstawieniu.
- 4) Czas utrzymywania się proporcjonalny do dawki.
- 5) Amnezja następcza może być nadal obecna po zakończeniu zabiegu lub procedury, a w pojedynczych przypadkach odnotowywano przedłużającą się niepamięć.
- 6) Zagrożające życiu incydenty z większym prawdopodobieństwem występują u dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u osób z niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności mięśnia sercowego, szczególnie jeśli wstrzyknięcie podano zbyt szybko lub jeśli podana dawka jest zbyt duża (patrz punkt 4.4).
- 7) Zwiększone ryzyko upadków i złamań kości opisywano u osób w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny.
- 8) Szczególnie po podaniu pozajelitowym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podobnie jak inne benzodiazepiny, midazolam często powoduje ospałość, niezborność, dyzatrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko zagraża życiu, jeśli oprócz tego leku nie jest przyjmowany inny, jednak może prowadzić do arefleksji, bezdechu, niedociśnienia, depresji krążeniowo-oddechowej, a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Śpiączka, jeśli do niej dojdzie, zwykle trwa kilka godzin, lecz może przedłużać się i występować cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie depresyjne benzodiazepin na ośrodek oddechowy jest bardziej wyraźne u osób z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, szczególnie alkoholu.

Leczenie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i, zależnie od stanu klinicznego, podejmować działania wspomagające. Pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego jeśli wystąpią zaburzenia oddechowo-krążeniowe lub zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku podania doustnego należy w sposób odpowiedni zapobiec dalszemu wchłanianiu, np. poprzez zastosowanie węgla aktywnego w ciągu 1–2 godzin od przyjęcia leku. Jeśli stosowany jest

węgiel aktywny, obowiązkowe jest zabezpieczenie dróg oddechowych u pacjentów wykazujących senność. W przypadku zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, choć procedura ta nie jest uważana za rutynową.

W przypadku ciężkiej depresji OUN można rozważyć podanie flumazenilu – substancji antagonizującej działanie benzodiazepin. Flumazenil należy podawać w warunkach dokładnego monitorowania. Flumazenil charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania (około godziny), z tego powodu pacjenci będą wymagali monitorowania po ustąpieniu działania flumazenilu. Flumazenil należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów, którzy zażyli leki obniżające próg drgawkowy (np. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne). Szczegółowe informacje na temat prawidłowego stosowania flumazenilu znajdują się w drukach informacyjnych dotyczących tego leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające (pochodne benzodiazepiny), kod ATC: N05C D08.

Midazolam to pochodna grupy imidazobenzodiazepin. Postać wolna leku jest substancją lipofilną słabo rozpuszczalną w wodzie.

Zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia substancji czynnej midazolamu tworzenie rozpuszczalnych soli w reakcji z kwasami. W wyniku tego powstaje trwały i dobrze tolerowany roztwór do wstrzykiwań.

Działanie farmakologiczne midazolamu jest krótkotrwałe ze względu na szybki metabolizm tego leku. Midazolam wykazuje silne działanie uspokajające i nasenne. Wykazuje też działanie przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe i zwiotczające mięśnie szkieletowe.

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym pojawia się amnezja następcza (pacjent nie pamięta wydarzeń, które miały miejsce w okresie maksymalnej aktywności podanego leku).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Midazolam szybko i całkowicie wchłania się z tkanki mięśniowej. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga w ciągu 30 minut. Całkowita dostępność biologiczna leku po podaniu domięśniowym wynosi ponad 90%.

Wchłanianie po podaniu doodbytniczym

Midazolam szybko wchłania się po podaniu doodbytniczym. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga w ciągu około 30 minut. Całkowita dostępność biologiczna leku wynosi około 50%.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym midazolamu krzywa zależności stężenia w osoczu w czasie wykazuje jedną lub dwie oddzielne fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 0,7–1,2 l/kg mc. Midazolam w 96–98% wiąże się z białkami osocza. Główna frakcja leku wiąże się z albuminami. Midazolam wolno i w nieznacznej ilości przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykazano, że u ludzi midazolam powoli przenika barierę łożyskową i przedostaje się do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu przenikają też do mleka kobiecego.

Metabolizm

Midazolam jest niemal całkowicie wydalany w procesach biotransformacji. Około 30–60% dawki jest wydalana przez wątrobę. Midazolam ulega hydroksylacji przez izoenzym 3A4 cytochromu P450, a głównym metabolitem w moczu i osoczu jest α -hydroksymidazolam. Stężenie α -hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12% stężenia związku macierzystego. Choć α -hydroksymidazolam jest farmakologicznie czynny, to po dożylnym podaniu midazolamu przyczynia się on w niewielkim stopniu (około 10%) do działania leku.

Eliminacja

U zdrowych osób okres półtrwania midazolamu wynosi 1,5–2,5 godzin. Klirens osoczowy midazolamu wynosi 300–500 ml/min. Midazolam wydalany jest głównie przez nerki (60–80% wstrzykniętej dawki) jako sprzężony z kwasem glukuronowym α -hydroksymidazolam. Mniej niż 1% leku jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji α -hydroksymidazolamu wynosi niecałą godzinę. Kinetyka wydalania midazolamu jest taka sama w przypadku wlewu dożylnego i po podaniu produktu leczniczego w postaci bolusu.

Farmakokinetyka leku u pacjentów należących do szczególnych populacji

Pacjenci w podeszłym wieku

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony nawet do czterech godzin.

Dzieci

Szybkość wchłaniania leku po podaniu doodbytniczym u dzieci jest podobna do szybkości wchłaniania u dorosłych, lecz dostępność biologiczna produktu leczniczego jest u nich mniejsza (5–18%). Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym i doodbytniczym jest krótszy u dzieci w wieku od 3 do 10 lat (1,0–1,5 godzin) niż u dorosłych. Za różnicę tę odpowiedzialny jest większy klirens metaboliczny u dzieci.

Noworodki

Okres półtrwania w fazie eliminacji u noworodków waha się w zakresie 6–12 godzin, najprawdopodobniej ze względu na niedojrzałość wątroby. Ponadto stwierdza się mniejszy klirens (patrz punkt 4.4).

Otyłość

Średni okres półtrwania u pacjentów otyłych jest dłuższy niż u pacjentów bez otyłości (odpowiednio 5,9 godziny i 2,3 godziny). Jest to spowodowane około 50% większą objętością dystrybucji po uwzględnieniu całkowitej masy ciała. Klirens u osób otyłych i osób bez otyłości nie różni się w sposób istotny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z marskością wątroby może być wydłużony, a klirens mniejszy niż u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest podobny do okresu półtrwania w fazie eliminacji u zdrowych ochotników.

Pacjenci w stanie krytycznym

U pacjentów w stanie krytycznym okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji może być wydłużony nawet sześciokrotnie.

Pacjenci z niewydolnością serca

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest dłuższy niż okres półtrwania w fazie eliminacji stwierdzany u zdrowych osób (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych przedklinicznych, istotnych dla lekarza przepisującego ten produkt leczniczy, poza tymi, które wymieniono w pozostałych punktach niniejszej ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zaleca się podawanie produktu leczniczego w postaci roztworu do wstrzykiwań oddzielnie, bez innych produktów leczniczych – jako pojedyncze wstrzyknięcie lub infuzję.

Produktu leczniczego nie należy mieszać z produktem leczniczym zawierającym 6% dekstrozy.

Rozcieńczony produkt leczniczy nie powinien być mieszany z roztworami do wstrzykiwań o odczynie zasadowym. Midazolam wytrąca się w roztworach zawierających wodorowęglany.

Produktu leczniczego nie powinno się mieszać z innymi roztworami z wyjątkiem roztworu Ringera, 5% roztworu glukozy, 10% roztworu glukozy i 0,9% roztworu sodu chlorku.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne ampułki wykonane ze szkła obojętnego typ I zapakowane w tekturowe pudełka.

10 × 1 ml
10 × 3 ml
10 × 10 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21377

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 sierpnia 2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopad 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**