

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam Accord, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera midazolamu chlorowodorek równoważny 1 mg midazolamu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 5 ml zawiera midazolamu chlorowodorek równoważny 5 mg midazolamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 3,53 mg sodu (w postaci sodu chlorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w ampułko-strzykawce

Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór, wolny od obcych cząsteczek, o wartości pH w zakresie 2,9-3,7 i osmolalności w zakresie 270-330 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam Accord jest krótko działającym produktem leczniczym wywołującym sen, 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 skojarzonym
- W SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ (OIOM).

U dzieci:

- 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 SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ (OIOM).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Midazolam Accord jest zalecany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

Standardowe dawkowanie

Midazolam jest silnie działającym lekiem uspokajającym, który wymaga stopniowego zwiększania dawki oraz powolnego podawania. Bezwzględnie zaleca się stopniowe zwiększanie dawki, aby uzyskać poziom sedacji odpowiedni do potrzeb klinicznych, stanu fizycznego pacjenta, jego wieku oraz innych stosowanych przez niego leków. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u osób wyniszczonych lub przewlekle chorych oraz u dzieci i młodzieży należy ostrożnie ustalać dawkę z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka. Standardowe dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowe informacje szczegółowe podano w tekście znajdującym się pod tabelą.

Wskazanie	Dorośli w wieku poniżej 60 lat	Dorośli w wieku 60 lat lub powyżej oraz pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy	Dzieci (w wieku 12 lat lub powyżej)
Sedacja płytka	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: poniżej 3,5 mg	Podanie dożylne: Tak samo jak u osób dorosłych Podanie domięśniowe: 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 domięśniowe 0,07-0,1 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 skojarzonym	Podanie dożylne Dawki przerywane wynoszące 0,03-0,10 mg/kg mc. lub wlew ciągły w dawce 0,03-0,10 mg/kg mc./godz.	Podanie dożylne Niższe dawki niż dawki zalecane dla dorosłych w wieku poniżej 60 lat	

Sedacja na OIOM-ie	Podanie dożylne Dawka nasycająca: 0,03-0,30 mg/kg mc. zwiększana każdorazowo o 1,0-2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03-0,20 mg/kg mc./godz.	Podanie dożylne Dawka nasycająca: 0,05-0,20 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,03-0,12 mg/kg mc./godz.
--------------------	---	---

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 szczegółów dawkowania (np. szybkości, z jaką podano lek, wielkości dawki). Jeśli konieczne, można podać kolejne dawki leku zależnie od indywidualnych potrzeb. Lek zaczyna działać 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 podawane 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki po 1 mg. Stwierdzono, że średnia dawka całkowita wynosi 3,5-7,5 mg. Zazwyczaj dawka całkowita nie przekracza 5 mg.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych dawkę początkową należy zmniejszyć do 0,5-1,0 mg podawane 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można dodawać kolejne dawki po 0,5-1,0 mg. Ponieważ u tych pacjentów efekt maksymalny może być osiągnięty wolniej, dodatkowe dawki midazolamu należy podawać bardzo wolno i z zachowaniem ostrożności. Zazwyczaj nie ma potrzeby, aby dawka całkowita przekroczyła 3,5 mg.

Dzieci (w wieku 12 lat i powyżej)

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 stopniowo do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji.

- Dzieci i młodzież w wieku od 12 lat i powyżej: dawkowanie jak u dorosłych.

Podanie domięśniowe: zakres stosowanych dawek wynosi 0,05-0,15 mg/kg mc. Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej przekraczającej 10 mg. Tę drogę podawania należy stosować w wyjątkowych przypadkach.

Dawkowanie w znieczuleniu

Premedykacja

Premedykacja za pomocą midazolamu stosowana zaraz przed zabiegiem wywołuje sedację (uczucie senności i zmniejszenie lęku) oraz zaburzenia pamięci w okresie przedoperacyjnym. Midazolam można też podawać w skojarzeniu z cholinolitykami. W tym wskazaniu midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo, w postaci wstrzyknięcia w duży mięsień, 20-60 minut przed indukcją znieczulenia. Po zastosowaniu premedykacji obowiązkowe jest ścisłe i ciągłe monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek 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. Dawkę tę należy zmniejszyć i dopasować indywidualnie, jeśli midazolam podawany jest dorosłym w wieku powyżej 60 lat, pacjentom wyniszczonym lub przewlekle chorym. Zalecana dawka początkowa podawana dożylnie wynosi 0,5 mg i powinna być wolno zwiększana w razie potrzeby. Zaleca się stosowanie dawki 0,025-0,050 mg/kg mc. domięśniowo. W przypadku jednoczesnego podawania leków opioidowych dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zazwyczaj podaje się dawkę 2-3 mg.

Dzieci w wieku 12 lat i powyżej:

Podanie domięśniowe.: ponieważ zastrzyk domięśniowy jest bolesny, tę drogę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach. Zakres dawek od 0,07 do 0,1 mg/kg mc. midazolamu podawanego domięśniowo okazał się skuteczny i bezpieczny.

Indukcja znieczulenia

Dorośli

Jeśli midazolam jest stosowany do indukcji znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, 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 środkami stosowanymi do indukcji znieczulenia, dawka początkowa każdego z nich powinna być znacznie zmniejszona, nawet do 25% zazwyczaj stosowanej dawki początkowej. Pożądaną głębokość znieczulenia osiąga się przez stopniowe zwiększanie dawki. Dawka midazolamu stosowana dożylnie do indukcji znieczulenia powinna być podawana powoli, stopniowo. Nie powinno się jej zwiększać o więcej niż 5 mg podanych przez 20-30 sekund z zachowaniem 2 minut odstępu między 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). Jeśli trzeba zakończyć indukcję, można podawać dawki zwiększone o około 25% wartości dawki początkowej podanej danemu pacjentowi. Indukcję można też zakończyć stosując wziewne środki znieczulające. 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.
- Dorośli w wieku powyżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji, zwykle wymagają większej dawki midazolamu do indukcji znieczulenia. Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 0,15-0,30 mg/kg mc. Niepoddani premedykacji pacjenci z ciężkimi chorobami układowymi lub wyniszczeni zwykle wymagają mniejszych dawek midazolamu do indukcji znieczulenia. Zazwyczaj wystarczy dawka 0,15-0,25 mg/kg mc.

Składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym

Dorośli

Midazolam może być stosowany jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym albo w postaci niewielkich dawek dożylnych (w zakresie 0,03-0,10 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłego wlewu (w zakresie 0,03-0,10 mg/kg mc./godz.) z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi.

Dawka i odstęp między dawkami zależy od reakcji osobniczej pacjenta.

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

Sedacja na oddziale intensywnej opieki medycznej

Zamierzony poziom sedacji osiągany jest przez stopniowe zwiększanie dawki midazolamu, a następnie podanie albo ciągłego wlewu, albo przerywanych bolusów – zależnie od potrzeb klinicznych, stanu pacjenta, wieku oraz jednocześnie stosowanych leków (patrz punkt 4.5).

Dorośli

Dożylna dawka nasycająca: wynosi 0,03-0,30 mg/kg mc. i powinna być podawana powoli w dawkach podzielonych. Każda dawka dodawana, o wielkości 1,0-2,5 mg, powinna być podawana przez 20-30 sekund z 2-minutową przerwą przed podaniem następnej. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią należy zmniejszyć dawkę nasycającą lub pominąć.

Jeśli midazolam jest podawany z silnie działającymi produktami przeciwbólowymi, leki te powinny być podane w pierwszej kolejności, aby bezpiecznie dostosować uspokajające działanie midazolamu w zależności od nasilenia sedacji spowodowanej lekiem przeciwbólowym.

Dożylna dawka podtrzymująca: dawki te mieszczą się w zakresie 0,03-0,20 mg/kg mc./godz.

U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji należy regularnie oceniać. W razie długotrwałej sedacji może rozwinąć się tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

Dzieci w wieku 12 lat i powyżej

Zaintubowanym i wentylowanym mechanicznie dzieciom należy powoli podawać dożylną dawkę nasycającą od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. przez co najmniej 2 do 3 minut, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Midazolamu nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Po podaniu dawki nasycającej należy rozpocząć ciągłą infuzję dożylną w dawce od 0,03 do 0,12 mg/kg mc./godzinę (0,5 do 2 µg/kg mc./min). W razie konieczności szybkość infuzji można zwiększać lub zmniejszać (zazwyczaj o 25% szybkości początkowej lub kolejnej), bądź podać dodatkowe dawki dożylne midazolamu w celu zwiększenia lub utrzymania pożądanego działania. Na początku infuzji midazolamu u hemodynamicznie niewydolnych pacjentów zwykle stosowaną dawkę nasycającą należy zwiększać stopniowo małymi dawkami, a pacjenta monitorować na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej, np. niedociśnienia tętniczego. Pacjenci ci są również podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) midazolam może powodować bardziej nasiloną i przedłużoną sedację, z możliwością wystąpienia klinicznie istotnej depresji oddechowej i krążeniowej. Z tego względu, midazolam należy stosować u pacjentów tej

populacji ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę aż do uzyskania pożądanego działania (patrz punkt 4.4). U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu po jednorazowym podaniu dożylnym jest podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Jednak w przypadku długotrwałej infuzji dożylnej u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) średni czas działania sedacyjnego u chorych z niewydolnością nerek był znacznie dłuższy, co najprawdopodobniej było spowodowane kumulacją glukuronidu 1'-hydroksymidazolamu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens midazolamu podanego dożylnie zwiększając końcowy okres półtrwania. Dlatego jego działanie kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być silniejsze i wydłużone. W takim przypadku może być konieczne zmniejszenie dawki midazolamu oraz właściwe monitorowanie czynności życiowych pacjenta (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Midazolam Accord nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ odmierzanie dawki w ampułko-strzykawce nie pozwala na dokładne podanie produktu w tej populacji. Dostępne są jednak produkty zawierające midazolam w innych postaciach zalecanych do stosowania w tej populacji.

Gdy ilość leku do wstrzyknięcia wymaga dostosowania w zależności od masy ciała pacjenta, należy użyć wyskalowanych ampułko-strzykawek, aby osiągnąć wymaganą objętość, usuwając nadmiar przed wstrzyknięciem w przypadku szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub domięśniowego.

4.3 Przeciwwskazania

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

Stosowanie do sedacji przy zachowaniu świadomości 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 wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania układu oddechowego i krążenia oraz przez osoby przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu oczekiwanych zdarzeń niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej. Istnieją doniesienia o poważnych zdarzeniach niepożądanych dotyczących układu krążenia i oddechowego. Zdarzenia te obejmowały depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Ryzyko tego typu incydentów zagrażających życiu jest większe w razie zbyt szybkiego wykonywania wstrzyknięcia lub stosowania zbyt dużych dawek (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w leczeniu podstawowym zaburzeń psychiatrycznych.

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

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

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu pacjentom z grupy wysokiego

ryzyka, do których zalicza się:

- dorosłych w wieku powyżej 60 lat,
- pacjentów przewlekle chorych lub wyniszczonych,
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową,
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek,
- pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby benzodiazepiny mogą wywoływać lub nasilać encefalopatię),
- pacjentów z zaburzoną czynnością serca,
- dzieci i młodzież, szczególnie te niestabilnie krążeniowo.

Pacjenci należący do wymienionych grup wysokiego ryzyka wymagają stosowania niższych dawek (patrz punkt 4.2) i powinni być w sposób ciągły monitorowani na wypadek wystąpienia wczesnych objawów zaburzenia czynności życiowych.

Jak w przypadku wszystkich substancji mogących wywoływać depresję OUN i (lub) zwiotczenie mięśni szkieletowych, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu chorym z nużliwością mięśni.

Tolerancja

Zgłaszano przypadki mniejszej skuteczności produktu, gdy stosowano go w celu utrzymania długotrwałej sedacji u pacjentów na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Uzależnienie

W czasie stosowania midazolamu w celu utrzymania długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej, należy wziąć pod uwagę możliwość fizycznego uzależnienia się pacjenta od midazolamu. Ryzyko uzależnienia rośnie wraz ze zwiększaniem dawki i długością okresu leczenia; jest również większe u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu i (lub) narkotyków (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 odstawienie leku może wywołać objawy odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, biegunka, bóle mięśni, bardzo silny lęk, napięcie, niepokój psychoruchowy, dezorientacja, drażliwość, zaburzenia snu, zmiany nastroju, omamy i drgawki. W bardzo ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: depersonalizacja, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe w przypadku nagłego odstawienia leku, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Niepamięć

Podczas stosowania dawek leczniczych może wystąpić niepamięć następcza (często efekt ten jest bardzo pożądanym przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której długość utrzymywania się jest bezpośrednio związana z podaną dawką; ryzyko wystąpienia niepamięci następczej wzrasta przy zastosowaniu wyższych dawek. Długotrwała niepamięć może stanowić problem u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, którzy po zabiegu mają opuścić placówkę opieki zdrowotnej. Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub gabinet wyłącznie w towarzystwie opiekuna.

Reakcje paradoksalne

Istnieją doniesienia o reakcjach paradoksalnych po midazolamie, takich jak niepokój, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), hiperaktywność, wrogość, urojenia, gniew, agresywność, lęk, koszmary senne, omamy, psychozy,

niewłaściwe zachowanie i inne niekorzystne efekty behawioralne, napadowe pobudzenie i akty przemocy. Reakcje te mogą występować po dużych dawkach i (lub) w wypadku szybkiego wstrzyknięcia. Największą częstość tego typu reakcji odnotowano u dzieci i osób w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Wpływ na eliminację midazolamu

Na eliminację midazolamu może mieć wpływ podawanie związków hamujących lub indukujących CYP3A4, w związku z czym może zająć konieczność odpowiedniego zmodyfikowania dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja midazolamu może też być opóźniona u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, obniżoną pojemnością minutową serca oraz u noworodków (patrz punkt 5.2).

Bezdech senny

Midazolam do podawania pozajelitowego należy stosować z wielką ostrożnością u pacjentów z zespołem bezdechu sennego i regularnie kontrolować ich stan.

Jednoczesne stosowanie alkoholu/ substancji wpływających depresyjnie na OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania midazolamu z alkoholem i/lub substancjami wpływającymi depresyjnie na OUN, gdyż może to nasilać kliniczne efekty działania midazolamu, w tym nasilać sedację (która może prowadzić do śpiączki lub zgonu) lub klinicznie istotną depresję oddechową (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

Należy unikać stosowania midazolamu oraz innych benzodiazepin u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków.

Kryteria wypisania pacjenta do domu

Po podaniu midazolamu pacjenci powinni być wypisywani ze szpitala lub gabinetu dopiero, gdy tak zadecyduje lekarz prowadzący i tylko w towarzystwie opiekuna. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Inhibitory i induktory CYP3A4 mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie midazolamu w osoczu, a zatem i wpływać na jego działanie, w takich przypadkach wymagana jest odpowiednia modyfikacja dawki.

Interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami lub induktorami CYP3A4 są silniej wyrażone w przypadku midazolamu przyjmowanego doustnie w porównaniu z midazolamem podawanym dożylnie, zwłaszcza że CYP3A4 znajduje się także w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Różnice w sile działania są spowodowane tym, że w przypadku drogi doustnej dochodzi do zmiany zarówno klirensu ogólnoustrojowego, jak i dostępności, natomiast w przypadku drogi pozajelitowej dochodzi jedynie do zmiany klirensu ogólnoustrojowego.

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki midazolamu, wpływ na maksymalne działanie kliniczne

w wyniku zahamowania aktywności CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania leku może być wydłużony. Jednak w przypadku długotrwałego podawania midazolamu nastąpi zarówno nasilenie działania jak i wydłużenie okresu zahamowania aktywności CYP3A4.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zmian aktywności CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym. Należy jednak się spodziewać, że interakcje te będą słabiej wyrażone dla drogi podania doodbytniczej niż doustnej, ponieważ w pierwszym przypadku dochodzi do ominięcia przewodu pokarmowego, natomiast po podaniu domięśniowym zmiana aktywności CYP3A4 nie powinna różnić się znacząco od obserwowanej po zastosowania midazolamu we wstrzyknięciach dożylnych.

Zaleca się zatem uważną kontrolę działania klinicznego i czynności życiowych pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania midazolamu z inhibitorem CYP3A4. Działanie kliniczne midazolamu może być nasilone a jego czas działania wydłużony, w związku z czym konieczne może być zastosowanie mniejszej dawki. Podanie midazolamu, zwłaszcza w dużych dawkach lub w długotrwałej infuzji u pacjentów otrzymujących silne inhibitory CYP3A4, np. w czasie intensywnej opieki medycznej pacjenta, może wywołać długotrwałe działanie nasenne, wydłużyć czas rekonwalescencji i depresję układu oddechowego, a tym samym wymagać modyfikacji dawki.

W odniesieniu do procesu indukcji aktywności enzymu należy wziąć pod uwagę, że musi upłynąć kilka dni zanim osiągnięty zostanie maksymalny efekt działania i również kilka dni zanim ustąpi.

W przeciwieństwie do stosowania induktora przez kilka dni, jego krótkotrwałe stosowanie spowoduje mniejszą interakcję z midazolamem. Jednak w przypadku silnych induktorów nie można wykluczyć występowania znacząco istotnej indukcji nawet po krótkotrwałym stosowaniu.

Nie wiadomo, czy midazolam zmienia farmakokinetykę innych produktów leczniczych.

Efekt kliniczny midazolamu może być słabiej wyrażony i utrzymywać się krócej w przypadku jednoczesnego podania z induktorami CYP3A; konieczne może być zastosowanie większej dawki.

Produkty lecznicze hamujące aktywność CYP3A

Azolowe produkty lecznicze o działaniu przeciwgrzybiczym

- Ketokonazol powodował 5-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie, natomiast okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłużył się około 3-krotnie. Podawanie midazolamu drogą pozajelitową jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A – ketokonazolem należy przeprowadzać w oddziale intensywnej opieki medycznej lub w miejscu zapewniającym warunki dokładnej kontroli i wprowadzenia odpowiedniego leczenia w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć rozłożenie dawek i modyfikację dawkowania, zwłaszcza jeśli midazolam podawany jest w ilości większej niż pojedyncza dawka dożylna. Te same zalecenia mogą odnosić się również do innych azolowych leków przeciwgrzybiczych (jak poniżej), ponieważ zgłaszano przypadki silniejszego działania uspokajającego midazolamu podawanego dożylnie, choć były notowane rzadziej.
- Worykonazol powodował 3-4-krotny wzrost ekspozycji na midazolam podawany dożylnie, natomiast okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji wydłużył się prawie 3-krotnie.
- Flukonazol i itrakonazol powodowały 2- lub 3-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie z towarzyszącym - w przypadku itrakonazolu - 2,4-krotnym wydłużeniem okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji oraz - w przypadku flukonazolu - 1,5-krotnym.
- Pozakonazol powodował około 2-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie.

Należy pamiętać, że po podaniu doustnym midazolamu i ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu,

ekspozycja na midazolam zwiększa się znacząco w porównaniu do powyżej podanych.

Midazolam Accord nie jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Antybiotyki makrolidowe

- Erytromycyna powodowała od około 1,6-krotnego – do 2-krotnego wzrostu stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie z jednoczesnym od 1,5-krotnym – do 1,8-krotnym wydłużeniem jego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
- Klarytromycyna powodowała maksymalnie 2,5-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu z towarzyszącym mu od 1,5-krotnym – do 2-krotnym wydłużeniem okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie

- Telitromycyna zwiększa stężenie w osoczu podanego doustnie midazolamu 6 razy.
- Roksytromycyna: Chociaż brak informacji dotyczących stosowania roksytromycyny z midazolamem podawanym dożylnie, to jej nieznaczny wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu w tabletkach po podaniu doustnym (wydłużenie o 30%) wykazuje, że wpływ roksytromycyny na działanie midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.

Dożylne leki znieczulające

- Dożylnie podany propofol zwiększa 1,6 – krotnie wartość AUC oraz okres półtrwania dożylnie podanego midazolamu.

Inhibitory proteazy

- Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV: Podawanie midazolamu jednocześnie z inhibitorami proteazy może spowodować duży wzrost jego stężenia. Po podaniu produktu jednocześnie z lopinawirem wspomaganym rytonawirem, stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie wzrosło 5,4-krotnie, czemu towarzyszyło podobne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. W przypadku podawania midazolamu drogą pozajelitową jednocześnie z inhibitorami proteazy HIV, leczenie powinno odpowiadać opisanemu powyżej, dotyczącemu azolowych leków przeciwgrzybiczych i ketokonazolu.
- Inhibitory proteazy stosowane w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV): Boceprewir i telaprewir zmniejszają klirens midazolamu. Powoduje to 3,4-krotne zwiększenie wartości AUC midazolamu podanego dożylnie i 4-krotnie wydłuża jego okres półtrwania.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie

- Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 przewiduje się, że stężenie w osoczu midazolamu będzie istotnie wyższe po podaniu doustnym produktu leczniczego. Dlatego nie należy podawać inhibitorów proteazy jednocześnie z midazolamem przyjmowanym doustnie.

Produkty lecznicze blokujące kanał wapniowy

- Diltiazem: Dawka pojedyncza diltiazemu podana pacjentom po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 25% i wydłuża okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 43%. Działanie to było słabsze niż 4-krotne zwiększenie obserwowane po doustnym podaniu midazolamu.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie

- Werapamil 3-krotnie zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie i wydłuża okres półtrwania w fazie eliminacji o 41%.

Inne produkty i zioła

- Atorwastatyna zwiększa 1,4-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie w porównaniu z grupą kontrolną.
- Fentanyl podawany dożylnie jest słabym inhibitorem eliminacji midazolamu: w obecności fentanylu wartość AUC i okres półtrwania midazolamu podanego dożylnie zwiększał się 1,5-krotnie.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie

- Nefazodon zwiększa 4,6-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie i 1,6-krotnie wydłuża okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
- Wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej są silnymi inhibitorami CYP3A4 *in vitro* (imatynib, lapatynib) lub *in vivo* (idelalazyb). Po jednoczesnym podaniu idelalazybu doustna ekspozycja na midazolam zwiększyła się średnio 5,4-krotnie.
- Antagoniści receptora NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) w sposób zależny od dawki zwiększali stężenie midazolamu w osoczu do około 2,5-3,5-krotnie i wydłużali końcowy okres półtrwania około 1,5-2-krotnie.
- W przypadku wielu produktów leczniczych lub produktów leczniczych roślinnych zaobserwowano słabą interakcję z eliminacją midazolamu z jednoczesnymi zmianami jego ekspozycji (<2-krotna zmiana AUC) (ewerolimus, cyklosporyna, simeprewir, propiweryna). Oczekuje się, że te słabe interakcje ulegną dalszemu osłabieniu po podaniu dożylnym.

Produkty lecznicze indukujące aktywność CYP3A

- Ryfampicyna, w dawce 600 mg raz na dobę, po 7 dniach leczenia, powodowała zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 60%. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji skrócił się o około 50-60%.
- Tikagrelor jest słabym induktorem CYP3A i ma jedynie niewielki wpływ na ekspozycję dożylnie podawanego midazolamu (-12%) i 4-hydroksymidazolamu (-23%).

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie

- Ryfampicyna powodowała zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie o 96% u zdrowych osób, a jego wpływ na sprawność psychoruchową był niemal całkowicie zniesiony.
- Karbamazepina i fenytoina: Karbamazepina lub fenytoina podawane w dawkach wielokrotnych powodowały zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu przyjmowanego doustnie maksymalnie o 90% i skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 60%.
- Bardzo silna indukcja CYP3A4 obserwowana po podaniu mitotanu lub enzalutamidu powodowała u pacjentów z chorobą nowotworową znaczne i długotrwałe zmniejszenie stężenia midazolamu. Wartość AUC podanego doustnie midazolamu zmniejszyła się, odpowiednio do 5% i 14% zwykłych wartości.
- Klobazam i efawirenz są słabymi induktorami metabolizmu midazolamu i zmniejszają jego AUC o około 30%. Stwierdza się 4-5-krotne zwiększenie stosunku stężenia czynnego metabolitu (α -hydroksymidazolamu) do stężenia związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.
- Wermurafenib moduluje aktywność izoenzymów CYP i w niewielkim stopniu indukuje CYP3A4. Wielokrotnie podawany powodował zmniejszenie ekspozycji na midazolam średnio o 39% (u niektórych osób do 80%).

Zioła i pokarm

- Dziurawiec zwyczajny (łac. *Hypericum perforatum*) powodował zmniejszenie stężenia midazolamu w osoczu o około 20-40% z towarzyszącym mu skróceniem okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 15-17%. Działanie indukujące aktywność CYP3A4 może różnić się w zależności od rodzaju wyciągu z ziela dziurawca.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Kwercetyna (również zawarta w miłorzębie japońskim, ginkgo biloba) oraz żeń-szeń (*Panax ginseng*) mają słabe działanie pobudzające aktywność enzymów i zmniejszają średnio o około 20-30% ekspozycję na midazolam podawany doustnie.

Ostre wyparcie białka

- Kwas walproinowy: nie można wykluczyć zwiększonego stężenia wolnego midazolamu z powodu wypierania z miejsc wiązania białka osocza przez kwas walproinowy, chociaż kliniczne znaczenie takiej interakcji nie jest znane.

Farmakodynamika:

Interakcje lekowe (ang. *Drug-Drug Interactions* – DDI):

Podawanie midazolamu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu uspokajającym i (lub) nasennym oraz środkami powodującymi depresję układu oddechowego, w tym z alkoholem, prawdopodobnie nasila sedację i depresję sercowo-oddechową.

Do takich produktów leczniczych można przykładowo zaliczyć pochodne opioidów (stosowane jako produkty lecznicze o działaniu przeciwbólowym, przeciwkaszlowym lub w terapii substytucyjnej), leki przeciwpyschotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketaminę, etomidat; leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, antagonistów receptorów histaminowych H1 starszej generacji i leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo.

Alkohol może znacząco nasilić uspokajające działanie midazolamu. Należy zdecydowanie unikać spożywania alkoholu w czasie przyjmowania midazolamu (patrz punkt 4.4).

Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (ang. *Minimum Alveolar Concentration* – MAC) wziewnych produktów znieczulających.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące midazolamu są niewystarczające, aby była możliwa ocena bezpieczeństwa jego stosowania podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogennego, jednak podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin obserwowano działanie fetotoksyczne. Sugeruje się wystąpienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych związanego ze stosowaniem benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży.

Podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub jako środek 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 otrzymywały przewlekłe benzodiazepiny pod koniec ciąży mogą wykazywać objawy uzależnienia fizycznego lub być narażone na rozwój objawów odstawienia w okresie poporodowym. Midazolam może być w związku z tym stosowany wyłącznie w przypadku wyraźnej konieczności, jednak preferuje się unikanie jego stosowania do cięcia cesarskiego.

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

Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przechodzi do mleka kobiecego. Należy zalecić karmiącym matkom, przerwanie karmienia piersią przez 24 godziny od podania midazolamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Midazolam wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Sedacja, niepamięć, osłabienie uwagi i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przed podaniem midazolamu należy przestrzec pacjenta, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał urządzeń mechanicznych do czasu powrotu do pełnej sprawności. Lekarz powinien zdecydować, kiedy pacjent będzie mógł na nowo podjąć te czynności. Zaleca się, aby pacjent wypisany z zakładu opieki zdrowotnej wracał do domu z opiekunem.

Niedostateczna ilość snu lub spożywanie alkoholu zwiększa prawdopodobieństwo pogorszenia czujności.

4.8 Działania niepożądane

Występowanie poniższych działań niepożądanych zgłoszono po podaniu midazolamu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Częstość ich występowania określono:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
częstość nieznana	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
częstość nieznana	Stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, zmiany libido Reakcje paradoksalne, w tym: pobudzenie*, wrogość*, napady gniewu*, agresywne zachowania*, napadowe podniecenie*, niepokój*, drażliwość*, nerwowość*, lęk*, koszmary senne*, nietypowe sny*, omamy*, psychozy*, nieodpowiednie zachowanie* i inne niekorzystne efekty behawioralne Fizyczne uzależnienie od leku i zespół odstawienia Nadużywanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	

częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśni)*, nadmierne pobudzenie* Sedacja (długotrwałe i pooperacyjne uspokojenie), osłabienie uwagi, senność, bóle głowy, zawroty głowy, ataksja, niepamięć następcza**, której długość zależy od podanej dawki Drgawki związane z odstawieniem leku
<i>Zaburzenia serca</i>	
częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca, bradykardia, Zespół Kounisa****
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Zaburzenia układu oddechowego</i>	
częstość nieznana	Depresja układu oddechowego, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
częstość nieznana	Wysypka, pokrzywka, świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
częstość nieznana	Zmęczenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
częstość nieznana	Upadki, złamania***
<i>Uwarunkowania społeczne</i>	
częstość nieznana	Akty przemocy*

*Takie paradoksalne reakcje na lek zgłaszano zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

**Niepamięć następcza może utrzymywać się do końca zabiegu, a w kilku przypadkach zgłaszano przedłużającą się niepamięć (patrz punkt 4.4).

Uzależnienie: Stosowanie midazolamu, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po długotrwałym podawaniu drogą dożylną przerwanie stosowania produktu, zwłaszcza nagle, może wiązać się z wystąpieniem objawów odstawienia, w tym drgawek spowodowanych odstawieniem leku (patrz punkt 4.4). Zgłaszano przypadki nadużywania.

***U pacjentów przyjmujących benzodiazepiny zgłaszano przypadki upadków i złamań kości. Ryzyko upadku i złamania kości jest zwiększone u osób przyjmujących jednocześnie środki o działaniu uspokajającym (w tym napoje alkoholowe) oraz u osób w podeszłym wieku.

****Szczególnie po podaniu pozajelitowym.

Zaburzenia czynności nerek: istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Występowały ciężkie krążeniowo-oddechowe działania niepożądane. Prawdopodobieństwo wystąpienia

takich zagrażających życiu działań niepożądanych jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, a także z występującą wcześniej niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub podania dużej dawki (patrz punkt 4.4).

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podobnie jak wszystkie benzodiazepiny, midazolam często wywołuje senność, ataksję, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko zagraża życiu pacjenta, jeśli produkt leczniczy przyjmowany jest samodzielnie, ale może prowadzić do zniesienia odruchów, bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej, a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, zazwyczaj trwa kilka godzin, ale może się przedłużyć i nawracać cyklicznie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Depresyjny wpływ benzodiazepin na czynność oddechową jest silniejszy u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych środków powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego, w tym alkoholu.

Leczenie

Należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zastosować leczenie podtrzymujące, jeśli jego stan kliniczny tego wymaga. Pacjent może w szczególności wymagać leczenia objawowego w przypadku wystąpienia zaburzeń krążeniowo-oddechowych lub zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.

W razie przyjęcia produktu leczniczego doustnie należy zapobiec jego dalszemu wchłanianiu stosując odpowiednie środki, np. podając węgiel aktywny w ciągu 1-2 godzin. Jeśli podano węgiel aktywny pacjentom z występującą sennością, należy koniecznie zabezpieczyć ich drogi oddechowe. Jeśli pacjent przyjął kilka różnych produktów można rozważyć płukanie żołądka, jednak nie jako rutynowe postępowanie.

Jeśli wystąpiła ciężka depresja OUN, należy rozważyć zastosowanie flumazenilu - antagonisty benzodiazepin. Można go podać jedynie w warunkach ściśle monitorowanych. Okres półtrwania flumazenilu jest krótki (około godziny), dlatego pacjenci, którym go podano, wymagają dłuższej obserwacji po ustąpieniu jego działania. Należy zachować szczególną ostrożność stosując flumazenil u pacjentów otrzymujących leki obniżające próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Dodatkowe informacje na temat prawidłowego stosowania flumazenilu można znaleźć w informacjach dotyczących jego przepisywania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na zwiększeniu transmisji za pośrednictwem kwasu gamma-aminomasłowego (neuroprzekąźnictwo GABA-ergiczne) w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin powinowactwo receptora GABA-ergicznego do GABA zwiększa się poprzez pozytywną modulację allosteryczną. Prowadzi to do zwiększenia wpływu uwolnionego GABA na przenikanie jonów chlorkowych przez błonę postsynaptyczną.

Chemicznie midazolam jest pochodną imidazobenzodiazepiny. Postać wolna leku jest substancją lipofilną słabo rozpuszczalną w wodzie. Zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepiny umożliwia reakcje aktywnej substancji midazolamu z kwasami i tworzenie soli rozpuszczalnych w wodzie. Związki te stanowią stabilny i dobrze tolerowany roztwór do wstrzykiwań. W połączeniu z szybkim metabolizmem powoduje to szybkie i krótkotrwałe działanie.

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym produktu występuje krótkotrwała niepamięć następcza (pacjent nie pamięta wydarzeń z okresu, kiedy lek działał najsilniej).

Efekt farmakodynamiczny

Midazolam wykazuje szybkie i krótkotrwałe działanie uspokajające i nasenne. Jest również stosowany przeciwlękowo, przeciwdrgawkowo oraz jako środek zwiotczający mięśnie. Midazolam zaburza funkcje psychomotoryczne po podaniu pojedynczym i (lub) wielokrotnym, ale powoduje minimalne zmiany hemodynamiczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Midazolam szybko i całkowicie wchłania się z tkanki mięśniowej. Stężenie maksymalne w osoczu osiągnęte jest w ciągu 30 minut. Bezwzględna dostępność biologiczna leku po podaniu domięśniowym przekracza 90%.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu 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. Większość leku wiąże się z albuminami. Midazolam wolno i w nieznacznych ilościach przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykazano, że u ludzi midazolam przenika powoli barierę łożyskową i przedostaje się do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu przenikają też do mleka kobiecego. Midazolam nie jest substratem dla żadnego z badanych dotychczas transporterów leków.

Metabolizm

Midazolam jest niemal całkowicie eliminowany w procesach biotransformacji. Szacuje się, że około 30-60% dawki jest eliminowane przez wątrobę. Midazolam ulega hydroksylacji przez izoenzymy CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P450, a głównym metabolitem w moczu i osoczu jest 1'-hydroksymidazolam (zwany także α -hydroksymidazolamem). Stężenie 1'-hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12% stężenia związku macierzystego. 1'-hydroksymidazolam jest farmakologicznie czynny, ale po dożylnym podaniu midazolamu odpowiada w niewielkim tylko stopniu (około 10% efektu) za działanie leku.

Eliminacja

U młodych, zdrowych osób okres półtrwania midazolamu wynosi 1,5-2,5 godzin. Okres półtrwania metabolitu w fazie eliminacji wynosi poniżej 1 godziny; z tego względu po podaniu midazolamu jednocześnie zmniejsza się stężenie związku macierzystego i jego głównego metabolitu. Klirens osoczowy midazolamu wynosi 300-500 ml/min. Midazolam eliminowany jest przede wszystkim przez nerki (60-80% wstrzykniętej dawki) jako sprzężony z kwasem glukuronowym 1'-hydroksymidazolam. Mniej niż 1% leku ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania alfa-hydroksymidazolamu w fazie eliminacji jest krótszy niż 1 godzina.

Kinetyka eliminacji midazolamu jest taka sama w przypadku wlewu dożylnego, jak po podaniu leku w postaci bolusu. Wielokrotne podawanie midazolamu nie powoduje indukcji enzymów uczestniczących w jego metabolizmie.

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci

Okres półtrwania po podaniu dożylnym 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

U noworodków okres półtrwania waha się od 6-12 godzin, najprawdopodobniej ze względu na niedojrzałość wątroby i niższy klirens (patrz punkt 4.4). Noworodki z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek związanymi z asfiksją są narażone na niespodziewanie duże stężenie midazolamu w surowicy na skutek znacznie zmniejszonego i zmiennego klirensu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otyli

U otyłych pacjentów średni okres półtrwania jest dłuższy niż u pacjentów pozostałych (odpowiednio 5,9 godzin i 2,3 godzin). Jest to spowodowane około 50% większą objętością dystrybucji po uwzględnieniu masy ciała. Różnica w klirensie u obu grup chorych nie różni się znacząco.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest zmieniona. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek następuje akumulacja głównego metabolitu midazolamu (glukuronid 1'-hydroksymidazolamu) o nieznacznej aktywności farmakologicznej, który wydalany jest przez nerki. Gromadzenie się tego metabolitu powoduje długotrwałą sedację. Z tego względu midazolam należy stosować ostrożnie i stopniowo zwiększać jego

dawkę aż do uzyskania pożądanego działania (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie krytycznym

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

Pacjenci z niewydolnością serca

Okres półtrwania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest dłuższy niż u zdrowych osobników (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych przedklinicznych, które byłyby istotne dla lekarza, poza tymi, które wymieniono w pozostałych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny stężony (do rozpuszczania i do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno rozcieńczać produktu leczniczego Midazolam Accord z 6% w/v roztworem dekstranu (z 0,9% roztworem sodu chlorku) w glukozie.

Nie wolno mieszać produktu leczniczego Midazolam Accord z roztworami do wstrzykiwań o odczynie zasadowym. Midazolam wytrąca się w roztworach zawierających wodorowęglany.

Produktu leczniczego Midazolam Accord nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu

Roztwór zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu, przez 24 godziny, w temperaturze pokojowej (15-25°C), lub przez 3 dni w temperaturze od +2°C do +8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem spoczywa na osobie podającej lek, przy czym czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin, a temperatura powinna wynosić od +2°C do +8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła z podziałką (co 0,1 ml) z korkiem z gumy bromobutylowej pełniącym funkcję tłoka wraz z prętym z polipropylenu, zamknięta zatyczką styreno butadienową w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 ampułka-strzykawka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Omawiany produkt leczniczy jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

- roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%),
- roztworem glukozy 50 mg/ml (5%),
- roztworem glukozy 100 mg/ml (10%),
- roztworem fruktozy 50 mg/ml (5%),
- roztworem Ringera,
- roztworem Hartmanna.

Midazolam Accord przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć. Nie zaleca się stosowania leku do wielokrotnego podawania jednemu lub różnym pacjentom.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Przed podaniem roztwór do wstrzykiwań lub infuzji należy obejrzeć. Wolno używać tylko roztworu bez widocznych cząstek stałych.

W przypadku wykonywania ciągłego wlewu dożylnego, Midazolam Accord należy rozcieńczyć jednym z wymienionych wyżej roztworów do stężenia w zakresie 0,015-0,150 mg/ml.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NADOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26475

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.2021

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

04.07.2024