

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam B. Braun, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera	5 mg midazolamu (w postaci midazolamu chlorowodorku, 5,56 mg)
Każda 1 mL ampułka zawiera	5 mg midazolamu (w postaci midazolamu chlorowodorku, 5,56 mg)
Każda 10 mL ampułka zawiera	50 mg midazolamu (w postaci midazolamu chlorowodorku, 55,6 mg)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól 2,2 mg/mL

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.
Przejrzysty, bezbarwny roztwór wodny
pH: od 2,9 do 3,7

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam B. Braun to krótko działający produkt leczniczy o działaniu nasennym, którego stosowanie jest wskazane:

U dorosłych:

- Do **sedacji płytkiej** przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- Do **znieczulenia ogólnego**
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia ogólnego,
 - w indukcji znieczulenia ogólnego,
 - jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym.
- Do **sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej**

U dzieci:

- Do **sedacji płytkiej** przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- Do **znieczulenia ogólnego**
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia ogólnego.
- Do **sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej**

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Standardowe dawkowanie

Midazolam jest silnie działającym lekiem uspokajającym, który wymaga stopniowego zwiększania dawki i powolnego podawania. Bezwzględnie zaleca się stopniowe zwiększanie dawki, aby bezpiecznie uzyskać pożądaną poziom sedacji odpowiedni do potrzeb klinicznych, stanu fizycznego, wieku i jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u osób osłabionych lub przewlekle chorych oraz u dzieci i młodzieży należy ostrożnie ustalać dawkę, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka występujące u każdego pacjenta.

Poniższa tabela zawiera standardowe dawki. Dodatkowe informacje podano w tekście znajdującym się pod tabelą.

Tabela 1: Standardowe dawki

Wskazanie	Dorośli <60 lat	Dorośli ≥60 lat / osłabieni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Sedacja płytka	Podanie dożylne Dawka początkowa: 2-2,5 mg Stopniowe zwiększanie dawki: 1 mg Dawka całkowita: 3,5-7,5 mg	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5-1 mg Stopniowe zwiększanie dawki: 0,5-1 mg Dawka całkowita: <3,5 mg	Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat Dawka początkowa: 0,05-0,1 mg/kg mc. Dawka całkowita: <6 mg Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat Dawka początkowa: 0,025-0,05 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 roku do 15 lat 0,05-0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed znieczuleniem	Podanie dożylne 1-2 mg w powtarzanych dawkach Podanie domięśniowe 0,07-0,1 mg/kg mc.	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5 mg Jeśli jest to konieczne, dawkę można powoli zwiększać Podanie domięśniowe 0,025-0,05 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 roku do 15 lat 0,08-0,2 mg/kg mc.
Indukcja znieczulenia	Podanie dożylne 0,15-0,2 mg/kg mc. (0,3-0,35 mg/kg mc bez premedykacji)	Podanie dożylne 0,05-0,15 mg/kg mc. (0,15-0,3 mg/kg mc bez premedykacji)	
Składnik	Podanie dożylne	Podanie dożylne	

Wskazanie	Dorośli <60 lat	Dorośli ≥60 lat / osłabieni lub przewlekłe chorzy	Dzieci
o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym	Dawki przerywane wynoszące 0,03-0,1 mg/kg mc. lub infuzja ciągła w dawce 0,03-0,1 mg/kg mc./godz.	Mniejsze dawki niż zalecane u dorosłych w wieku <60 lat	
Sedacja na oddziale intensywnej opieki medycznej	Podanie dożylne Dawka nasycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc. zwiększana o 1-2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03-0,2 mg/kg mc./godz.		Podanie dożylne u wcześniaków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży lub w 32 tygodniu ciąży 0,03 mg/kg mc./godz. Podanie dożylne u noworodków urodzonych po 32 tygodniu ciąży i u niemowląt w wieku do 6 miesięcy 0,06 mg/kg mc./godz. Podanie dożylne u pacjentów w wieku >6 miesięcy Dawka nasycająca: 0,05-0,2 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,06-0,12 mg/kg mc./godz.

Dawkowanie w sedacji płytkiej

W celu uzyskania sedacji płytkiej przed zabiegiem diagnostycznym lub chirurgicznym midazolam podaje się dożylnie.

Dawkę trzeba dobierać indywidualnie i stopniowo zwiększać. Nie należy jej podawać w postaci szybkiego lub pojedynczego wstrzyknięcia w bolusie.

Początek działania sedacyjnego może wystąpić w różnym czasie u poszczególnych pacjentów w zależności od stanu fizycznego i szczegółów dotyczących dawkowania (np. szybkość podania, wielkość dawki).

Jeśli to konieczne, można podawać kolejne dawki zależnie do indywidualnych potrzeb.

Działanie produktu leczniczego rozpoczyna się po upływie około 2 minut od wstrzyknięcia. Maksymalne działanie występuje w ciągu około 5-10 minut.

Dorośli

Wstrzyknięcie dożylne midazolamu należy wykonywać powoli z szybkością około 1 mg na 30 sekund.

U dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi od 2 do 2,5 mg podawanych 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki wynoszące 1 mg.

Ustalono, że średnia dawka całkowita wynosi od 3,5 do 7,5 mg. Zazwyczaj nie jest konieczne podanie dawki całkowitej większej niż 5 mg.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów osłabionych lub przewlekłe chorych należy rozpocząć od podania dawki od 0,5 do 1 mg 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki wynoszące od 0,5 do 1 mg. Ponieważ u tych pacjentów maksymalne działanie może być osiągane wolniej, stopniowe zwiększanie dawki midazolamu powinno odbywać się bardzo powoli i ostrożnie. Zazwyczaj nie jest konieczne podanie dawki całkowitej większej niż 3,5 mg.

Dzieci i młodzież

Podanie dożylnie: Dawkę midazolamu należy zwiększać powoli aż do uzyskania pożądanego działania klinicznego. Początkową dawkę midazolamu należy podawać przez 2-3 minuty.

Przed rozpoczęciem zabiegu lub podaniem kolejnej dawki należy odczekać dodatkowe 2-5 minut, aby w pełni ocenić działanie sedacyjne.

Jeśli konieczna jest głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę w małych krokach, aż do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji.

U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 5 lat konieczne może być zastosowanie znacznie większych dawek (mg/kg mc.) niż u starszych dzieci i młodzieży.

- **Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy:** dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie narażone na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Z tego względu nie zaleca się stosowania sedacji płytkiej u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.
- **Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat:** dawka początkowa wynosi od 0,05 do 0,1 mg/kg mc. W celu osiągnięcia pożądanego działania konieczne może być zastosowanie dawki całkowitej wynoszącej do 0,6 mg/kg mc, ale dawka całkowita nie powinna przekraczać 6 mg. Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużającą się sedacją i ryzykiem hipowentylacji.
- **Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:** dawka początkowa wynosi od 0,025 do 0,05 mg/kg mc. Konieczne może być zastosowanie dawki całkowitej wynoszącej od 0,4 mg/kg mc. do maksymalnie 10 mg. Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużającą się sedacją i ryzykiem hipowentylacji.
- **Dzieci i młodzież w wieku od 12 do 16 lat:** należy stosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

Podanie doodbytnicze: Dawka całkowita midazolamu zazwyczaj mieści się w zakresie od 0,3 do 0,5 mg/kg mc. Podanie doodbytnicze roztworu odbywa się z użyciem aplikatora z tworzywa sztucznego zamocowanego na końcu strzykawki. Jeśli objętość roztworu do podania jest zbyt mała, można go rozcieńczyć wodą do całkowitej objętości 10 mL. Dawkę całkowitą należy podać jednorazowo. Należy unikać powtórnego podania doodbytniczego. Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ dostępne dane dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone.

Podanie domięśniowe: Stosowane dawki mieszczą się w zakresie od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. Zazwyczaj nie jest konieczne podanie dawki całkowitej większej niż 10,0 mg. Domięśniową drogę podania należy stosować wyłącznie w wyjątkowych przypadkach. Należy preferować podanie doodbytnicze zamiast wstrzyknięcia domięśniowego, ponieważ podanie domięśniowe jest bolesne.

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

Dawkowanie w premedykacji znieczulenia ogólnego

Premedykacja midazolamem podawana tuż przed zabiegiem powoduje sedację (indukcja ospałości lub

senności i zmniejszenie lęku), zwiotczenie mięśni i niepamięć następują.

Midazolam można również podawać w skojarzeniu z przeciwocholinergicznymi produktami leczniczymi.

W tym wskazaniu midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo, w postaci głębokiego wstrzyknięcia do dużego mięśnia, 20-60 minut przed indukcją znieczulenia.

Preferowaną drogą podania u dzieci jest podanie doodbytnicze (patrz poniżej). Po zastosowaniu premedykacji konieczne jest odpowiednie monitorowanie pacjenta ze względu na zmienną wrażliwość osobniczą i możliwość wystąpienia objawów przedawkowania.

Dorośli

Zalecana dawka w sedacji przedoperacyjnej i w celu uzyskania niepamięci zdarzeń przedoperacyjnych u dorosłych z I i II grupy ryzyka wg skali ASA w wieku poniżej 60 lat to od 1 do 2 mg dożylnie, powtarzana zgodnie z potrzebami lub od 0,07 do 0,1 mg/kg mc. domięśniowo.

Dawkę trzeba zmniejszyć i dostosować indywidualnie, jeśli midazolam jest podawany dorosłym w wieku powyżej 60 lat, pacjentom osłabionym lub przewlekłe chorym. Zalecana dawka dożylna to 0,5 mg i należy ją stopniowo zwiększać zgodnie z potrzebami. Zalecana dawka domięśniowa to od 0,025 do 0,05 mg/kg mc, a zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 2 do 3 mg. W przypadku jednoczesnego podawania leków znieczulających dawkę midazolamu należy zmniejszyć.

Dzieci i młodzież

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesiąca

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ dostępne dane są ograniczone.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesiąca

Podanie doodbytnicze: Dawkę całkowitą midazolamu, która zazwyczaj mieści się w zakresie od 0,3 do 0,5 mg/kg mc., należy podać 15-30 minut przed indukcją znieczulenia.

Podanie doodbytnicze roztworu odbywa się z użyciem aplikatora z tworzywa sztucznego zamocowanego na końcu strzykawki. Jeśli objętość roztworu do podania jest zbyt mała, można go rozcieńczyć wodą do całkowitej objętości 10 mL.

Podanie domięśniowe: Ponieważ wstrzyknięcie domięśniowe jest bolesne, tę drogę podania należy stosować wyłącznie w wyjątkowych przypadkach. Należy preferować podanie doodbytnicze. Wykazano jednak, że midazolam podawany domięśniowo w dawkach od 0,08 do 0,2 mg/kg mc. jest skuteczny i bezpieczny.

U dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 15 lat wymagane jest stosowanie proporcjonalnie większych dawek niż u dorosłych w przeliczeniu na masę ciała.

U dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż mg/mL. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczać do 1 mg/mL.

Indukcja znieczulenia ogólnego

Dorośli

Indywidualna reakcja pacjentów jest zróżnicowana w przypadku stosowania midazolamu do indukcji

znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających. Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia pożądanego działania odpowiednio do wieku i stanu klinicznego pacjenta.

W razie stosowania midazolamu przed lub w skojarzeniu z innymi dożylnymi lub wziewnymi lekami stosowanymi do indukcji znieczulenia należy znacznie zmniejszyć dawkę początkową każdego z tych leków, czasem nawet do 25% zwykle stosowanej dawki początkowej.

Pożądana głębokość znieczulenia jest osiągana przez stopniowe zwiększanie dawki. Dożylną dawkę midazolamu do indukcji znieczulenia należy podawać powoli i stopniowo ją zwiększać. Nie powinno się jej zwiększać o więcej niż 5 mg i należy ją wstrzykiwać przez 20-30 sekund z zachowaniem 2-minutowej przerwy między kolejnymi dawkami.

- U **dorosłych w wieku poniżej 60 lat**, którzy zostali poddani premedykacji, zazwyczaj wystarczająca jest dawka dożylna od 0,15 do 0,2 mg/kg mc.
- U dorosłych w wieku poniżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji, można zastosować większą dawkę (od 0,3 do 0,35 mg/kg mc. dożylnie). Jeśli będzie to konieczne w celu osiągnięcia indukcji, można podawać dawki większe o około 25% dawki początkowej podanej pacjentowi. Zamiast tego można dokończyć indukcję, stosując wziewne środki znieczulające. W opornych przypadkach do indukcji można zastosować dawkę do 0,6 mg/kg mc., ale tak duże dawki mogą przedłużyć proces wybudzania.
- U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, którzy zostali poddani premedykacji, u pacjentów osłabionych lub przewlekłe chorych dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do 0,05 do 0,15 mg/kg mc. podawanych dożylnie w ciągu 20 do 30 sekund, i odczekać 2 minuty do wystąpienia działania.
- U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u których nie stosowano premedykacji, zazwyczaj konieczne jest podanie większej dawki midazolamu do indukcji. Zaleca się dawkę początkową wynoszącą od 0,15 do 0,3 mg/kg mc. U pacjentów z ciężką chorobą układową lub innego typu osłabieniem, u których nie stosowano premedykacji, zazwyczaj konieczne jest podanie mniejszej dawki midazolamu do indukcji. Zazwyczaj wystarczająca jest dawka początkowa od 0,15 do 0,25 mg/kg mc.

Składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym

Dorośli

Midazolam można podawać jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym w postaci małych przerywanych dawek dożylnych (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc.) lub w postaci ciągłej infuzji dożylnej midazolamu (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc./godz.) zazwyczaj w skojarzeniu ze środkami przeciwbólowymi. Dawka i przerwy między dawkami różnią się w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów osłabionych lub przewlekłe chorych konieczne jest stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących.

Sedacja na oddziałach intensywnej opieki medycznej

Pożądany poziom sedacji jest osiągany przez stopniowe zwiększanie dawki midazolamu, po którym następuje ciągła infuzja lub przerywane bolusy zależnie od potrzeby klinicznej, stanu fizycznego, wieku i jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Dorośli

Dożylna dawka nasycająca: należy powoli podawać od 0,03 do 0,3 mg/kg mc., stopniowo zwiększając dawkę. Każda kolejna zwiększona dawka wynosi od 1 do 2,5 mg i należy ją wstrzykiwać przez

20-30 sekund z zachowaniem 2-minutowej przerwy między kolejnymi dawkami.

Dawkę nasycającą należy zmniejszyć lub pominąć u pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń krwionośnych lub hipotermią.

W razie podawania midazolamu z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi w pierwszej kolejności należy podać leki przeciwbólowe, umożliwiając bezpieczne stopniowe zwiększanie działania uspokajającego midazolamu dodatkowo do sedacji wywołanej lekiem przeciwbólowym.

Dożylna dawka podtrzymująca: dawki mieszczą się w zakresie od 0,03 do 0,2 mg/kg mc./godz.

Dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć lub pominąć u pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń krwionośnych lub hipotermią. Należy regularnie oceniać poziom sedacji. W przypadku długotrwałej sedacji może wystąpić tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

U zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie dzieci i młodzieży dożylną dawkę nasycającą od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. należy podawać powoli przez co najmniej 2-3 minuty, aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne. Midazolamu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Po podaniu dawki nasycającej należy rozpocząć ciągłą infuzję dożylną od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./godz. (1-2 mikrogramy/kg mc./min). W razie potrzeby szybkość infuzji można zwiększać lub zmniejszać (zazwyczaj o 25% szybkości infuzji początkowej lub kolejnej). Można również podawać dodatkowe dożylnie dawki midazolamu, aby nasilić lub utrzymać pożądane działanie.

Rozpoczynając infuzję midazolamu u hemodynamicznie niewydolnych pacjentów, dawkę nasycającą należy zazwyczaj stopniowo zwiększać małymi krokami i monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia niestabilności hemodynamicznej, np. niedociśnienia tętniczego. Pacjenci ci są również podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają ścisłego monitorowania częstości oddechów i stopnia wysycenia tlenem.

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy

Midazolam należy podawać w ciągłej infuzji dożylnej, rozpoczynając od dawki 0,03 mg/kg mc./godz. (0,5 mikrograma/kg/min) u noworodków urodzonych przed 32 tygodniem lub w 32 tygodniu ciąży lub 0,06 mg/kg mc./godz. (1 mikrogram/kg/min) u noworodków urodzonych po 32 tygodniu ciąży i dzieci w wieku do 6 miesięcy.

Nie zaleca się stosowania dożylnie dawek nasycających u niemowląt urodzonych przedwcześnie, noworodków i dzieci w wieku do 6 miesięcy. Zamiast tego infuzję można podawać z większą szybkością przez pierwsze kilka godzin, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne w osoczu.

Szybkość infuzji należy dokładnie i często kontrolować, zwłaszcza po upływie pierwszych 24 godzin, aby podawać najmniejszą możliwą skuteczną dawkę i zmniejszyć ryzyko kumulacji produktu leczniczego w organizmie.

Konieczne jest ścisłe monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia tlenem.

U niemowląt urodzonych przedwcześnie, noworodków i dzieci o masie ciała poniżej 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/mL. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczać do 1 mg/mL.

Stosowanie w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek podaniu midazolamu może towarzyszyć bardziej nasilona i długotrwała sedacja, w tym prawdopodobnie klinicznie istotna depresja oddechowa i sercowo-naczyniowa. Midazolam należy zatem dawkować ostrożnie w tej grupie pacjentów oraz stopniowo dostosowywać dawkę w celu uzyskania pożądanego efektu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby powodują zmniejszenie klirensu podawanego dożylnie midazolamu, wydłużając okres półtrwania w fazie eliminacji. Może to zatem powodować nasilenie i wydłużenie działania klinicznego. Wymaganą dawkę midazolamu można zmniejszyć. Należy również odpowiednio monitorować parametry życiowe (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na midazolam, 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 wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania układu oddechowego i krążenia lub przez osoby specjalnie przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu oczekiwanych działań niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej. Zgłaszano ciężkie zdarzenia oddechowo-krążeniowe. Obejmowały one depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) zatrzymanie akcji serca. Ryzyko wystąpienia tego typu zagrażających życiu zdarzeń jest większe w przypadku zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub podania dużej dawki (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w leczeniu podstawowym choroby psychicznej.

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

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie narażone na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, dlatego bardzo istotne jest stopniowe zwiększanie dawki małymi krokami, aż do osiągnięcia odpowiedniego działania klinicznego oraz ściśle monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia tlenem.

W przypadku stosowania midazolamu w ramach premedykacji konieczne jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą wystąpić objawy przedawkowania.

Należy zachować szczególną ostrożność, podając midazolam pacjentom z grup dużego ryzyka, takich jak:

- dorośli w wieku powyżej 60 lat,
- pacjenci przewlekle chorzy lub osłabieni, np.
 - pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową,
 - pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek,
 - pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby benzodiazepiny mogą powodować lub nasilać encefalopatię),
 - pacjenci z zaburzeniami czynności serca,
 - dzieci i młodzież, zwłaszcza z niestabilnością krążeniową.

U pacjentów z powyższych grup dużego ryzyka konieczne jest stosowanie mniejszych dawek (patrz

punkt 4.2) i należy ich stale monitorować pod kątem wystąpienia wczesnych objawów zaburzeń czynności życiowych.

Jak w przypadku wszystkich substancji o działaniu depresyjnym na OUN i (lub) zwiotczającym mięśnie szkieletowe należy zachować szczególną ostrożność, podając midazolam pacjentom z miastenią.

Tolerancja

Zgłaszano zmniejszenie skuteczności w przypadku stosowania midazolamu do długotrwałej sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Uzależnienie

W razie stosowania midazolamu do długotrwałej sedacji pacjentów na oddziale intensywnej opieki medycznej należy pamiętać, że u takich pacjentów może wystąpić uzależnienie fizyczne od midazolamu. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem leczenia. Jest ono również większe u pacjentów z nadużywaniem alkoholu i (lub) leków w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy odstawienia

Długotrwałe leczenie midazolamem na oddziale intensywnej opieki medycznej może spowodować uzależnienie fizyczne. W związku z tym nagłe zakończenie leczenia będzie wiązało się z wystąpieniem objawów odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, biegunka, ból mięśni, lęk o skrajnym nasileniu, napięcie, niepokój ruchowy, splątanie, drażliwość, zaburzenia snu, zmiany nastroju, omamy i drgawki. W 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 razie nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek.

Niepamięć

Po podaniu dawek terapeutycznych może wystąpić niepamięć następca (często działanie to jest bardzo pożądane przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i diagnostycznych). Czas utrzymywania się niepamięci następcej zależy bezpośrednio od podanej dawki, przy czym ryzyko wzrasta przy większych dawkach.

Przedłużająca się niepamięć może stanowić problem u pacjentów ambulatoryjnych, u których planuje się wypis po zakończeniu zabiegu.

Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub gabinet zabiegowy wyłącznie w towarzystwie drugiej osoby.

Reakcje paradoksalne

Po podaniu midazolamu zgłaszano występowanie reakcji paradoksalnych, takich jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśni), nadmierna aktywność, wrogość, urojenia, złość, agresywność, lęk, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne behawioralne działania niepożądane, pobudzenie napadowe i akty przemocy. Takie reakcje mogą wystąpić po zastosowaniu dużych dawek i (lub) w przypadku szybkiego wstrzyknięcia. Reakcje te najczęściej występowały u dzieci i osób w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Bezdech senny

Midazolam należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z zespołem bezdechu sennego i regularnie kontrolować ich stan.

Zmieniona eliminacja midazolamu

Eliminacja midazolamu może być zaburzona u pacjentów otrzymujących związki hamujące lub indukujące CYP3A4, w związku z tym konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

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

Niemowlęta urodzone przedwcześnie i noworodki

W związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia bezdechu należy zachować szczególną ostrożność podczas sedacji wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie, które nie wymagały intubacji. Konieczne jest ściśle monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia tlenem. U noworodków należy unikać szybkiego wstrzykiwania produktu leczniczego.

Czynność narządów noworodków jest zmniejszona i (lub) niedojrzała. Są również narażone na silne i (lub) przedłużające się działanie midazolamu. U niestabilnych krążeniowo dzieci obserwowano hemodynamiczne działanie niepożądane; w związku z tym należy unikać szybkiego podawania dożylnego u tych pacjentów.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

U tych pacjentów midazolam jest wskazany do sedacji wyłącznie w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie narażone na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Dlatego wymagane jest zwiększanie dawki o niewielkie ilości aż do uzyskania odpowiedniego działania klinicznego oraz ściśle monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia tlenem (patrz także punkt „Niemowlęta urodzone przedwcześnie i noworodki” powyżej).

Jednoczesne stosowanie alkoholu / substancji o działaniu depresyjnym na OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania midazolamu z alkoholem i (lub) substancjami o działaniu depresyjnym na OUN. Jednoczesne stosowanie może nasilać działanie kliniczne midazolamu, powodując ciężką 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, tak jak innych benzodiazepin, u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub leków w wywiadzie.

Kryteria wypisania pacjenta do domu

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

Specjalne ostrzeżenia/środki ostrożności dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 2,19 mg sodu na 1 mL ampułkę, co odpowiada 0,11% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 21,94 mg sodu na 10 mL ampułkę, co odpowiada 1,01% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Midazolam metabolizowany jest przez izoenzymy 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4 i CYP3A5). Substancje hamujące lub indukujące CYP3A4 mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie leku w osoczu, a w konsekwencji działanie midazolamu, co wymaga odpowiedniego dostosowania dawki.

Interakcje farmakokinetyczne z substancjami hamującymi lub indukującymi CYP3A4 są silniej wyrażone po doustnym podaniu midazolamu niż po podaniu dożylnym, zwłaszcza że CYP3A4 występuje też w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Właśnie dlatego, po podaniu doustnym zmienia się zarówno klirens ogólnoustrojowy, jak i biodostępność; z kolei po podaniu pozajelitowym zmienia się jedynie klirens ogólnoustrojowy. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki midazolamu wpływ na maksymalne działanie kliniczne wynikający z hamowania CYP3A4 jest niewielki, a czas utrzymywania się działania może być wydłużony. Jednak po długotrwałym podawaniu midazolamu zarówno nasilenie, jak i czas trwania działania są wydłużone w przypadku hamowania CYP3A4.

Nie ma dostępnych badań dotyczących wpływu modulacji CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym. Należy się jednak spodziewać, że interakcje te będą słabiej wyrażone w przypadku podania doodbytniczego niż doustnego, ponieważ dochodzi do ominięcia przewodu pokarmowego, natomiast po podaniu domięśniowym wpływ modulacji CYP3A4 nie powinien się istotnie różnić od wpływu obserwowanego po dożylnym podaniu midazolamu.

Dlatego zaleca się ściśle monitorowanie działania klinicznego i parametrów życiowych w trakcie stosowania midazolamu, biorąc pod uwagę, że po jednoczesnym podaniu inhibitora CYP3A4, nawet jednorazowym, mogą one być silniej wyrażone i utrzymywać się dłużej. Należy wziąć pod uwagę, że podawanie infuzji midazolamu w dużych dawkach lub przez dłuższy czas pacjentom otrzymującym silnie działające inhibitory CYP3A4 może prowadzić do długotrwałego działania nasennego, przedłużenia okresu wybudzania i depresji oddechowej, dlatego może być konieczne dostosowanie dawki.

W przypadku indukcji należy wziąć pod uwagę, że musi upłynąć kilka dni, zanim osiągnięte zostanie maksymalne działanie, i również kilka dni, zanim ustąpi. W przeciwieństwie do kilkudniowego podawania leku indukującego, w przypadku krótkotrwałego stosowania tego leku można oczekiwać słabiej wyrażonych interakcji lekowych z midazolamem. Jednak w przypadku silnie działających leków indukujących nie można wykluczyć znaczącej indukcji nawet po krótkotrwałym stosowaniu.

Nie wiadomo, aby midazolam zmieniał farmakokinetykę innych produktów leczniczych.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy midazolamem a produktami leczniczymi hamującymi CYP3A

Produkt leczniczy	Interakcja z midazolamem podawanym dożylnie^a
Azolowe leki przeciwgrzybicze:^b	
Ketokonazol, worykonazol	Ketokonazol i worykonazol zwiększał stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu odpowiednio 5-krotnie i 3-4-krotnie, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 3-krotnie. Jeśli stosowany pozajelitowo midazolam jest podawany jednocześnie z tymi silnymi inhibitorami CYP3A, powinno się to odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub na podobnym oddziale, gdzie możliwe jest ściśle monitorowanie kliniczne i zastosowanie odpowiedniego leczenia w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć podawanie rozłożone w czasie i modyfikację dawkowania, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka dożylna midazolamu. To samo zalecenie może dotyczyć też innych azolowych leków przeciwgrzybiczych, gdyż zgłaszano nasilone działanie sedacyjne, choć nie aż w tak dużym stopniu, midazolamu stosowanego dożylnie.
Flukonazol, itrakonazol	Flukonazol i itrakonazol zwiększają 2-3-krotnie stężenie w osoczu podawanego dożylnie midazolamu, czemu towarzyszy 2,4-krotne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji w przypadku itrakonazolu i 1,5-krotne w przypadku flukonazolu.

Pozakonazol	Pozakonazol zwiększa około 2-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie.
Antybiotyki makrolidowe	
Erytromycyna	Erytromycyna zwiększa 1,6-2-krotnie stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu, czemu towarzyszy 1,5-1,8-krotne wydłużenie okresu półtrwania midazolamu w końcowej fazie eliminacji.
Klarytromycyna	Klarytromycyna zwiększa maksymalnie 2,5-krotnie stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu i wydłuża 1,5-2-krotnie jego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
Telitromycyna, Roksytromycyna	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Telitromycyna zwiększa 6-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego doustnie. Choć nie ma informacji dotyczących stosowania roksytromycyny z podawanym dożylnie midazolamem, niewielki wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu podawanego w postaci tabletek doustnych (wydłużenie o około 30%) wskazuje, że wpływ roksytromycyny na działanie midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.
Dożylne leki znieczulające	
Propofol	Dożylnie podawany propofol zwiększa 1,6-krotnie wartości AUC i okresu półtrwania dożylnie podawanego midazolamu.
Inhibitory proteazy^c	
Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV (ludzkiego wirusa niedoboru odporności)	Jednoczesne podawanie inhibitorów proteazy może powodować znaczny wzrost stężenia midazolamu. Jednoczesne podawanie lopinawiru wzmocnionego rytonawirem zwiększa 5,4-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie, czemu towarzyszy podobne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Jeśli midazolam podawany pozajelitowo jest stosowany jednocześnie z inhibitorami proteazy HIV, leczenie powinno odbywać się w sposób opisany wyżej dla azolowych leków przeciwwgrzybiczych, ketokonazolu i worykonazolu.
Inhibitory proteazy stosowane w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)	Boceprewir i telaprewir zmniejszają klirens midazolamu. Powoduje to 3,4-krotnie zwiększenie wartości AUC midazolamu po podaniu dożylnym midazolamu i 4-krotne wydłużenie jego okresu półtrwania w fazie eliminacji.
Antagoniści kanału wapniowego	
Diltiazem	Pojedyncza dawka diltiazemu podana pacjentom poddawany zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 25% i wydłużała okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 43%. Działanie to było słabsze niż 4-krotne zwiększenie obserwowane po doustnym podaniu midazolamu.
Werapamil	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Werapamil powoduje 3-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie. Werapamil powoduje wydłużenie okresu półtrwania midazolamu w końcowej fazie eliminacji o 41%.

Inne leki/preparaty roślinne	
Atorwastatyna	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny powodowało 1,4-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie w porównaniu z grupą kontrolną.
Fentanyl	Fentanyl podawany dożylnie jest słabym inhibitorem eliminacji midazolamu: w obecności fentanylu wartość AUC i okres półtrwania midazolamu podanego dożylnie zwiększały się 1,5-krotnie.
Nefazodon	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Nefazodon zwiększa 4,6-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie i wydłuża 1,6-krotnie okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
Aprepitant	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Aprepitant w dawkach 80 mg na dobę i większych zwiększał około 3,3-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie i wydłużał około 2-krotnie okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji w zależności od dawki.
Inhibitory kinazy tyrozynowej	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej są silnymi inhibitarami CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatynib, lapatynib) lub <i>in vivo</i> (idelalazyb). Po jednoczesnym podaniu idelalazybu doustna ekspozycja na midazolam zwiększyła się średnio 5,4-krotnie.
Antagoniści receptora NK1	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Antagoniści receptora NK1 (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) w zależności od dawki zwiększali stężenie podawanego doustnie midazolamu w osoczu do około 2,5-3,5-krotnie i zwiększali okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 1,5-2-krotnie.
Inne	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> W przypadku szeregu leków lub leków roślinnych zaobserwowano słabą interakcję z eliminacją midazolamu przy jednoczesnych zmianach jego ekspozycji (<2-krotna zmiana AUC) (ewerolimus, cyklosporyna, symeprewir, propiweryna). Oczekuje się, że te słabe interakcje ulegną dalszemu osłabieniu po podaniu dożylnym.

^a W przypadku niektórych interakcji podano dodatkowe informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie. Interakcje z inhibitorami CYP3A są bardziej wyrażone w przypadku doustnego stosowania midazolamu niż w przypadku stosowania dożylnego. Produkt leczniczy Midazolam B. Braun nie jest wskazany do podawania doustnego.

^b W przypadku doustnego podawania midazolamu z azolowym lekiem przeciwgrzybiczym (w szczególności z ketokonazolem, itraconazolem lub worykonazolem) jego ekspozycja ulegnie drastycznemu zwiększeniu w porównaniu z podaniem dożylnym.

^c Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe w przypadku podawania midazolamu doustnie. Dlatego inhibitorów proteazy nie należy podawać jednocześnie z doustnie stosowanym midazolamem.

Tabela 3: Interakcje pomiędzy midazolamem a produktami leczniczymi indukującymi CYP3A

Produkt leczniczy	Interakcja z midazolamem podawanym dożylnie^a
Ryfampicyna	Ryfampicyna zmniejsza stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 60% po podawaniu jej w dawce 600 mg/dobę przez 7 dni. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ulegał skróceniu o około 50-60%. Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

	Ryfampicyna powoduje spadek stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie o 96% u zdrowych osobników i prawie całkowicie znosi jego działania psychoruchowe.
Karbamazepina, fenytoina	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Stosowanie karbamazepiny lub fenytoiny w dawkach wielokrotnych zmniejsza stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie nawet o 90% i skraca okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 60%.
Mitotan, enzalutamid	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> 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% prawidłowych wartości.
Tikagrelor	Tikagrelor jest słabym induktorem CYP3A, ale tylko w niewielkim stopniu wpływa na ekspozycję na dożylnie podawany midazolam (-12%) i na 4-hydroksymidazolam (-23%).
Klobazam, efawirenz	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Klobazam i efawirenz są słabymi induktorami metabolizmu midazolamu i zmniejszają jego AUC o około 30%. Powoduje to 4-5-krotne zwiększenie stosunku stężenia czynnego metabolitu (1'-hydroksymidazolamu) do stężenia związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.
Wemurafenib	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Wemurafenib moduluje aktywność izoenzymów CYP i w niewielkim stopniu indukuje CYP3A4: Podanie dawek wielokrotnych powodowało zmniejszenie ekspozycji na podawany doustnie midazolam średnio o 39% (u niektórych osób do 80%).
Preparaty roślinne i żywność	
Ziele dziurawca zwyczajnego	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%. Działanie indukujące CYP3A4 zależy od użytego wyciągu z ziele dziurawca zwyczajnego.
Kwercetyna	<i>Informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie</i> Kwercetyna (również zawarta w miłorzębie japońskim, ginkgo biloba) oraz żeń-szeń (<i>Panax ginseng</i>) mają słabe działanie pobudzające aktywność enzymów i zmniejszają średnio o około 20-30% ekspozycję na midazolam podawany doustnie.
Wypieranie z miejsc wiązania z białkami	
Kwas walproinowy	Nie można wykluczyć zwiększenia stężenia wolnego midazolamu w wyniku wyparcia go przez kwas walproinowy z miejsc wiązania z białkami w osoczu. Znaczenie kliniczne takiej interakcji jest nieznane.

^a W przypadku niektórych interakcji podano dodatkowe informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie. Interakcje z induktorami CYP3A są bardziej wyrażone w przypadku doustnego stosowania midazolamu niż w przypadku stosowania dożylnego. Produkt leczniczy Midazolam B. Braun nie jest wskazany do podawania doustnego.

Farmakodynamiczne interakcje międzylekowe

Jednoczesne podawanie midazolamu z innymi lekami uspokajającymi/nasennymi i lekami o działaniu depresyjnym na OUN (włącznie z alkoholem) prawdopodobnie może prowadzić do wzmożonego działania sedacyjnego i depresji krążeniowo-oddechowej.

Obejmuje to takie leki jak pochodne opiatów (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszłowe lub 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 przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym.

Alkohol może znacznie nasilać działanie uspakajające midazolamu. W razie podawania midazolamu należy zdecydowanie unikać spożywania alkoholu.

Midazolam powoduje zmniejszenie minimalnego stężenia pęcherzykowego (ang. minimum alveolar concentration, MAC) wziewnych leków znieczulających.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane dotyczące stosowania midazolamu są niewystarczające, aby móc ocenić bezpieczeństwo jego stosowania w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin obserwowano toksyczny wpływ na płód.

Dane dotyczące ekspozycji na midazolam w pierwszych dwóch trymestrach ciąży nie są dostępne. Zakłada się, że stosowanie benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wad wrodzonych.

Zgłaszano, że podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub jako środek indukujący znieczulenie do cięcia cesarskiego prowadziło do działań niepożądanych u matki lub płodu (ryzyko aspiracji u matki, zaburzenia częstości akcji serca u płodu, hipotonia, osłabienie odruchu ssania, hipotermia i depresja oddechowa u noworodka).

Ponadto u niemowląt urodzonych przez matki, które otrzymywały przewlekle benzodiazepiny pod koniec ciąży, mogą wystąpić objawy uzależnienia fizycznego i mogą być narażone na ryzyko wystąpienia objawów odstawienia w okresie poporodowym.

W związku z tym midazolam może być stosowany w okresie ciąży, jeśli jest to bezwzględnie konieczne. Preferuje się unikanie jego stosowania do cięcia cesarskiego.

W razie podawania midazolamu w zabiegach chirurgicznych wykonywanych krótko przed terminem rozwiązania należy wziąć pod uwagę ryzyko dla noworodka.

Karmienie piersią

Midazolam przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić przerwanie karmienia piersią przez 24 godziny po podaniu midazolamu.

Płodność

Dane nie są dostępne.

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 lub obsługiwanie maszyn.

Przed podaniem midazolamu należy ostrzec pacjenta, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn do czasu całkowitego ustąpienia działania. Decyzję o tym, kiedy czynności te można ponownie podjąć, powinien podjąć lekarz.

Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

Niedostateczna ilość snu lub spożywanie alkoholu zwiększa prawdopodobieństwo osłabienia czujności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są uporządkowane według ich częstości występowania w oparciu o poniższy podział:

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).

Po wstrzyknięciu midazolamu zgłaszano występowanie poniższych działań niepożądanych (z częstością nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zaburzenia układu immunologicznego

Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne

Stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, zmiany libido

Pobudzenie*, wrogość*, złość*, agresja*, podekscytowanie*

Fizyczne uzależnienie od leku i zespół odstawienia

Nadużywanie leku

Zaburzenia układu nerwowego

Sedacja (przedłużająca się i pooperacyjna), osłabiona czujność, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja, niepamięć następca, której czas utrzymywania się jest bezpośrednio zależny od podanej dawki. Niepamięć następca może nadal utrzymywać się po zakończeniu zabiegu, a w pojedynczych przypadkach odnotowano przedłużającą się niepamięć (patrz punkt 4.4).

Drgawki obserwowano częściej u niemowląt urodzonych przedwcześnie i noworodków.

Drgawki z odstawienia leku.

Ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśni)*, nadmierna aktywność*.

Zaburzenia serca

Zatrzymanie akcji serca, bradykardia, zespół Kounisa**

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddechu, duszność, skurcz krtani, czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka, pokrzywka, świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zmęczenie, rumień i ból w miejscu wstrzyknięcia

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Upadki, złamania. Ryzyko upadków i złamań kości jest większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) i u pacjentów w podeszłym wieku.

Negatywne zachowania społeczne

Akty agresji*

*Tego typu reakcje paradoksalne na produkt leczniczy zgłaszano zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

** szczególnie po podaniu pozajelitowym

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

Uzależnienie: Stosowanie midazolamu - nawet w dawkach terapeutycznych - może prowadzić do wystąpienia uzależnienia fizycznego. Po przedłużonym podawaniu dożylnym, przerwanie, w szczególności nagłe przerwanie stosowania produktu, może wiązać się z wystąpieniem objawów odstawienia, w tym drgawek z odstawienia (patrz punkt 4.4). Zgłaszano przypadki nadużywania leku.

Występowały ciężkie oddechowo-kръżeniowe działania niepożądane. Dorośli w wieku ponad 60 lat i z niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca w wywiadzie są bardziej narażeni na zagrażające życiu zdarzenia, 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, fax: +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 senność, niezdolność, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko zagraża życiu, jednak może prowadzić do braku odruchów, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej, bezdechu, a w rzadkich przypadkach do śpiączki.

Śpiączka, jeśli wystąpi, zazwyczaj trwa kilka godzin. Działanie to mo że by  przed l żone i klinicznie istotne zwłaszcza u pacjentów w podesz łym wieku. Wpływ benzodiazepin na depresj  oddechową jest znacznie większy u pacjentów z chorobami uk ładu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu.

Leczenie

W większości przypadków konieczne jest jedynie monitorowanie parametrów życiowych. Podczas leczenia przedawkowania należy zwrócić szczególną uwagę na czynność układu oddechowego i krążenia na oddziale intensywnej opieki medycznej. W razie ciężkiego zatrucia z towarzyszącą śpiączką lub depresją oddechową wskazane jest stosowanie flumazenilu, który jest antagonistą benzodiazepiny. Flumazenil charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania, dlatego pacjenci wymagają monitorowania po ustąpieniu jego działania.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flumazenilu w przypadku przedawkowania różnych leków i u pacjentów z padaczką już leczonych benzodiazepinami.

Flumazenilu nie należy stosować u pacjentów leczonych trójcyklicznymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi, produktami leczniczymi, które mogą wywołać drgawki lub u pacjentów z nieprawidłowościami w wynikach EKG (zespół QRS lub wydłużenie odstępu QT).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki nasenne i uspokajające – pochodne benzodiazepin; kod ATC: N05CD08

Midazolam ma działanie nasenne i usypiające charakteryzujące się szybkim początkiem i krótkim czasem trwania. Wywiera również działanie przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe i miorelaksacyjne. Midazolam zaburza funkcje psychoruchowe po podaniu dawki pojedynczej i (lub) dawek wielokrotnych, jednak powoduje minimalne zmiany hemodynamiczne.

Centralne działanie benzodiazepin jest wywoływane na drodze wzmocnienia neurotransmisji GABA-ergicznej w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin powinowactwo receptora GABA do neuroprzekaźnika ulega wzmocnieniu poprzez pozytywną modulację allosteryczną prowadzącą do nasilenia działania uwolnionej GABA na postsynaptyczny przepływ jonów chloru przez błonę.

Pod względem chemicznym midazolam jest pochodną imidazobenzodiazepiny. Mimo że wolna zasada jest substancją lipofilną, słabo rozpuszczalną w wodzie, zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia substancji czynnej midazolamu tworzyć rozpuszczalne w wodzie sole w reakcji z kwasami, w wyniku czego powstaje trwały i dobrze tolerowany roztwór do wstrzykiwań. To, w połączeniu z szybkim przetwarzaniem metabolicznym, prowadzi do szybkiego początku i szybkiego czasu trwania działania. Ze względu na niewielką toksyczność midazolam ma szeroki zakres terapeutyczny.

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym występuje krótkotrwała niepamięć następca (pacjent nie pamięta wydarzeń, które miały miejsce w okresie maksymalnej aktywności związku).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

– *po wstrzyknięciu domięśniowym*

Midazolam szybko i całkowicie wchłania się z tkanki mięśniowej. Maksymalne stężenie w osoczu jest

osiągane w ciągu 30 minut. Bezwzględna dostępność biologiczna po wstrzyknięciu domięśniowym przekracza 90%.

– *po podaniu doodbytniczym*

Midazolam szybko wchłania się po podaniu doodbytniczym. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu około 30 minut. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 50%.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym midazolamu krzywa zależności stężenia w osoczu od czasu wykazuje jedną lub dwie odrębne fazy dystrybucji.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi od 0,7 do 1,2 L/kg mc.

96 do 98% midazolamu wiąże się z białkami osocza. Albuminy są odpowiedzialne za większość wiązania się białek osocza.

Midazolam wolno i w nieistotnych ilościach przenika 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 ludzkiego.

Metabolizm

Midazolam jest niemal całkowicie usuwany na drodze metabolizmu.

Oszacowano, że około 30 do 60% dawki jest eliminowane przez wątrobę.

Midazolam ulega hydroksylacji przez izoenzymy CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P450, a głównym metabolitem w moczu i osoczu jest alfa-hydroksymidazolam. Stężenie alfa-hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12% stężenia związku macierzystego. Alfa-hydroksymidazolam jest farmakologicznie czynny, ale tylko minimalnie (w około 10%) przyczynia się do działania midazolam po podaniu dożylnym.

Eliminacja

U młodych zdrowych ochotników okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji wynosi od 1,5 do 2,5 godzin. Okres półtrwania metabolitu w fazie eliminacji wynosi mniej niż 1 godzinę, dlatego po podaniu midazolamu zmniejsza się jednocześnie stężenie związku macierzystego i głównego metabolitu.

Klirens osoczowy midazolamu wynosi 300-500 mL/min.

Metabolity midazolamu są eliminowane głównie przez nerki: 60–80% dawki jest eliminowane z moczem jako sprzężony z kwasem glukuronowym alfa-hydroksymidazolam.

Mniej niż 1% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Kinetyka eliminacji midazolamu jest taka sama w przypadku infuzji dożylnej i po wstrzyknięciu w bółusie. Kolejne podania midazolamu nie indukują enzymów metabolizujących lek.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci

Szybkość wchłaniania po podaniu doodbytniczym u dzieci jest podobna do szybkości wchłaniania u dorosłych, lecz dostępność biologiczna 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 (1-1,5 godziny) niż u dorosłych. Różnica ta wynika ze zwiększonego klirensu metabolicznego u dzieci.

Noworodki

Okres półtrwania w fazie eliminacji u noworodków wynosi średnio 12 godzin, prawdopodobnie ze względu na niedojrzałość wątroby, a klirens jest zmniejszony (patrz punkt 4.4). Noworodki z zaburzeniami czynności wątroby i nerek związanymi z asfiksją narażone są na ryzyko wystąpienia niespodziewanie dużego stężenia midazolamu w surowicy z powodu znacznie zmniejszonego i zmiennego klirensu.

Pacjenci otyli

Średni okres półtrwania u pacjentów otyłych jest dłuższy niż u pacjentów z prawidłową masą ciała (5,9 w porównaniu do 2,3 godzin). Jest to spowodowane około 50% większą objętością dystrybucji skorygowaną dla całkowitej masy ciała. Klirens nie różni się znacząco u pacjentów otyłych i nieotyłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Klirens u pacjentów z marskością wątroby może być zmniejszony, a eliminacja może trwać dłużej niż u zdrowych ochotników (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 kumulacja głównego metabolitu midazolamu (glukuronid 1'-hydroksymidazolamu) o nieznacznej aktywności farmakologicznej, który wydalany jest przez nerki. Gromadzenie się tego metabolitu może powodować 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 w fazie eliminacji jest wydłużony nawet sześciokrotnie.

Pacjenci z niewydolnością serca

Okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w porównaniu do zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania neonatalne u myszy wskazują, że midazolam zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami znieczulającymi może powodować apoptyczną neurodegenerację w rozwijającym się mózgu myszy. Działania tego nie obserwowano jednak u ludzi, a dawka zastosowana u myszy była większa niż zalecana dawka midazolamu u noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny 10%
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Midazolam B. Braun może być niekompatybilny z zasadowymi roztworami do stosowania pozajelitowego, w tym roztworami do żywienia pozajelitowego o zasadowym odczynie pH.

Nie mieszać midazolamu z roztworami zawierającymi wodorowęglan lub z innymi roztworami zasadowymi, aminoglikozydami, amoksycyliną, aminofyliną, fosforanami ani fenotiazynami ze względu na niekompatybilność chemiczną i występowanie wytrącania.

Nie wolno rozcieńczać tego produktu leczniczego w roztworach dekstranu.

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

W piśmiennictwie odnotowano niekompatybilność preparatów midazolamu ze wstrzykiwanymi preparatami zawierającymi poniższe substancje czynne:

acyklowir	imipenem
albumina	sól sodowa mezlocyliny
alteplaza (ludzki aktywator plazminogenu)	sól sodowa omeprazolu
sól sodowa amoksycyliny	sól sodowa fenobarbitalu
sól sodowa acetazolamidu	sól sodowa fenytoiny
bumetanid	perfenazyny enantan
deksametazonu 21-diwodorofosforan	potasu kanrenonian
diazepam	ranitydyny chlorowodorek
dimenhydrinat	sól sodowa bursztynianu 21-hydrokortyzonu
disodu metotreksat	sól sodowa sulbaktamu / ampicyliny
enoksymon	teofilina
flekainidu octan	sól sodowa tiopentalu
fluorouracyl	trimetoprim/sulfametoksazol
kwas foliowy	trometamol
sól sodowa foskarnetu	urokinaza
sól sodowa furosemidu	

6.3 Okres ważności

– nieotwarte

Ampułki ze szkła: 3 lata
Ampułki z LDPE: 2 lata

– po pierwszym otwarciu pojemnika

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu.

– po rozcieńczeniu

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia wykazano dla 24 godzin w temperaturze pokojowej i 3 dni w temperaturze 5°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność

za czas i warunki przechowywania, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczanie odbywało się w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 C.

Przechowywać pojemniki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Ampułki z bezbarwnego szkła typu I w tekturowym pudełku,
Zawartość: 1 mL, wielkość opakowań: opakowania zawierające 10 ampulek
- Ampułki z bezbarwnego szkła typu I w tekturowym pudełku,
Zawartość: 10 mL, wielkość opakowań: opakowania zawierające 5 lub 10 ampulek
- Przezroczyste ampułki z LDPE w tekturowym pudełku,
Zawartość: 10 mL, wielkość opakowań: opakowania zawierające 4, 10 lub 20 ampulek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Produkt jest dostarczany w pojemnikach jednodawkowych. Niewykorzystane resztki otwartych pojemników należy niezwłocznie usunąć.

Midazolam B. Braun można rozcieńczać

- roztworem sodu chlorku 9 mg/mL (0,9%),
- roztworem glukozy 50 mg/mL (5%),
- roztworem Ringera oraz
- roztworem Hartmanna,

do końcowego stężenia 15 mg midazolamu na 100 - 1 000 mL roztworu do infuzji.

Przed zmieszaniem należy sprawdzić kompatybilność z innymi roztworami.

Stosować tylko wtedy, jeśli roztwór jest przejrzysty i bezbarwny oraz jeśli pojemnik i jego zamknięcie są nieuszkodzone.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Niemcy

Adres pocztowy:
34209 Melsungen, Niemcy

Tel: +49/5661/71-0

Faks: +49/5661/71-4567

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERY-
STYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**