

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolamum Aguettant, 1 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg midazolamu.

Każda 5 mL ampułko-strzykawka zawiera 5 mg midazolamu.

Każda 10 mL ampułko-strzykawka zawiera 10 mg midazolamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 10 mL ampułko-strzykawka zawiera 33,00 mg sodu co odpowiada 1,40 mmol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (wstrzyknięcie)

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

pH 3,0 – 3,6

Osmolalność 270-330 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolamum Aguettant jest krótko działającym nasennym produktem leczniczym, którego stosowanie jest wskazane:

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 w ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ.

u dzieci w wieku 12 lat i starszych:

- 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 chorych leczonych na ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się stosowanie tego produktu leczniczego u osób dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

Standardowe dawkowanie

Midazolam jest silnie działającym lekiem uspokajającym, który należy podawać powoli, stopniowo. Zaleca się stopniowe podawanie midazolamu, aby bezpiecznie osiągnąć pożądany stopień sedacji w zależności od klinicznych potrzeb, stanu zdrowia i wieku pacjenta oraz innych jednocześnie podawanych leków. Podczas określania dawki u osób w wieku 60 lat i powyżej, osłabionych lub przewlekle chorych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych), dawkę należy ustalać ostrożnie, uwzględniając czynniki ryzyka specyficzne dla każdego pacjenta. Standardowe dawkowanie znajduje się w tabeli. Dodatkowe dane zamieszczono poniżej w tabeli.

Wskazanie	Dorośli w wieku poniżej 60 lat	Dorośli w wieku 60 lat i powyżej, osłabieni lub przewlekle chorzy	Dzieci (w wieku 12 lat i starsze)
Sedacja z zachowaniem świadomości	Dożylnie: Dawka początkowa: 2 – 2,5 mg Dawki dodatkowe: 1 mg Dawka całkowita: 3,5 – 7,5 mg	Dożylnie: Dawka początkowa: 0,5 – 1 mg Dawki dodatkowe: 0,5 – 1 mg Dawka całkowita: <3,5 mg	Dożylnie Tak samo jak dorośli Domięśniowo 0,05 – 0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego	Dożylnie: 1-2 mg; dawkę można powtarzać Domięśniowo: 0,07 – 0,1 mg/kg mc.	Dożylnie: Dawka początkowa: 0,5 mg; w razie potrzeby powolne zwiększanie dawki Domięśniowo: 0,025 – 0,05 mg/kg mc.	Domięśniowo, 12 - 15 lat: 0,07 – 0,1 mg/kg mc.
Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego	Dożylnie: 0,15 – 0,2 mg/kg mc. (0,3 – 0,35 bez premedykacji)	Dożylnie: 0,05 – 0,15 mg/kg mc. (0,15 – 0,3 bez premedykacji)	
Jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu złożonym	Dożylnie: Dawki powtarzane: 0,03 – 0,1 mg/kg mc.	Dożylnie: Dawki mniejsze niż zalecane dorosłym w wieku poniżej 60 lat	
Sedacja w oddziałach intensywnej opieki medycznej	Dożylnie: Dawka nasycająca: 0,03 – 0,3 mg/kg mc. podawana po 1-2,5 mg. Dawka podtrzymująca: 0,03 – 0,2 mg/kg mc./h		Dożylnie: Dawka nasycająca: 0,05 – 0,2 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,03 – 0,12 mg/kg mc./h

• SEDACJA Z ZACHOWANIEM ŚWIADOMOŚCI

W celu uzyskania sedacji z zachowaniem świadomości przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi, midazolam należy podawać dożylnie. Dawkę należy dostosować do indywidualnego stanu pacjenta i podawać stopniowo. Dawki nie należy wstrzykiwać szybko lub podawać w pojedynczym wstrzyknięciu (bolusie).

Początek działania uspokajającego może u poszczególnych pacjentów wystąpić w różnym czasie po podaniu, zależnie od stanu pacjenta i sposobu podawania leku (np. szybkości podawania, wielkości dawki). W razie konieczności, jeśli wymaga tego stan pacjenta, można podać kolejne dawki. Działanie leku rozpoczyna się po około 2 minutach po podaniu. Maksymalny efekt uzyskuje się po 5-10 minutach.

Dorośli

Dożylnie midazolam należy podawać powoli, z szybkością około 1 mg na 30 sekund.

U osób dorosłych poniżej 60 lat dawka początkowa to 2 mg do 2,5 mg podana od 5 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie konieczności można podać dodatkowe dawki po 1 mg. Średnia dawka całkowita mieści się w przedziale od 3,5 mg do 7,5 mg. Zazwyczaj nie jest konieczne podanie dawki całkowitej większej niż 5 mg.

U osób dorosłych powyżej 60 lat, osłabionych lub przewlekłe chorych, dawkę początkową podawaną od 5 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu należy zmniejszyć do 0,5-1 mg. W razie konieczności można podać dodatkowe dawki po 0,5 mg do 1 mg. Ponieważ u pacjentów tych efekt maksymalny osiągany jest wolniej, dlatego dodatkowe dawki midazolamu powinny być podawane bardzo powoli i z zachowaniem ostrożności. Zazwyczaj nie jest konieczne podanie dawki całkowitej większej niż 3,5 mg.

Dzieci (w wieku 12 lat i starsze)

Dożylnie: dawki midazolamu należy zwiększać powoli, do osiągnięcia pożądanego klinicznego efektu. Dawka początkowa midazolamu powinna być podana w ciągu 2 do 3 minut. Przed rozpoczęciem zabiegu lub powtórzeniem dawki należy odczekać 2 do 5 minut, aby ocenić działanie uspokajające. Jeśli wymagana jest głębsza sedacja, należy kontynuować podawanie małych dawek, do osiągnięcia właściwego poziomu uspokojenia.

- Dzieci i młodzież w wieku 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych

Domięśniowo: dawki mieszczą się w zakresie od 0,05 mg/kg mc. do 0,15 mg/kg mc. Całkowita dawka większa niż 10,0 mg zwykle nie jest konieczna. Domięśniowe podawanie leku powinno być ograniczone do sytuacji wyjątkowych

- ZNIECZULENIE

o Premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego
Premedykacja z użyciem midazolamu podanego na krótko przed zabiegiem wywołuje sedację (powoduje senność lub wywołuje sen i zmniejszenie lęku) oraz zaburzenia pamięci w okresie przedoperacyjnym. Midazolam może być również podawany z lekami przeciwocholinergicznymi. W takim przypadku midazolam powinien być podawany dożylnie lub głęboko domięśniowo w duże grupy mięśni od 20 do 60 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia. Po podaniu leku, konieczne jest stałe i ścisłe monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą pojawić się objawy przedawkowania.

Dorośli

W celu osiągnięcia sedacji przedoperacyjnej i niepamięci dotyczącej okresu przedoperacyjnego, osobom zaliczonym do I i II grupy według klasyfikacji ASA (ang. American Society of Anaesthesiology) oraz pacjentom poniżej 60 lat zaleca się podanie dożylnie dawki 1-2 mg, którą można powtarzać w zależności od potrzeb, lub domięśniowo 0,07 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc. midazolamu. U osób powyżej 60 lat, osłabionych lub przewlekłe chorych dawkę należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnego stanu pacjenta. Zalecana dawka początkowa przy wstrzyknięciu dożylnym wynosi 0,5 mg; jeżeli zachodzi konieczność, dawkę można powoli zwiększać. Zalecane dawki we wstrzyknięciu domięśniowym wynoszą od 0,025 mg/kg mc. do 0,05 mg/kg mc. W przypadku jednoczesnego podawania leków opioidowych dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zwykle stosowana dawka to 2 do 3 mg.

Dzieci (w wieku 12 lat i starsze)

Domięśniowo: Domięśniowe podawanie leku powinno być ograniczone do sytuacji wyjątkowych, ponieważ jest bolesne. Skuteczne i bezpieczne dawki podawane domięśniowo mieszczą się w zakresie od 0,07 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc.

- o Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego

Dorośli

Jeśli midazolam jest stosowany w celu wprowadzenia do znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, indywidualne reakcje pacjentów na lek mogą być różne. Dawkę należy podawać stopniowo do osiągnięcia zamierzonego efektu, biorąc pod uwagę wiek i stan pacjenta. Jeśli

midazolam jest podawany przed innymi lekami dożylnymi lub środkami do inhalacji stosowanymi do wprowadzenia do znieczulenia lub razem z tymi lekami, zazwyczaj stosowaną dawkę początkową każdego ze środków należy znacząco zmniejszyć, niekiedy aż do 25% zwykle stosowanej dawki początkowej.

Pożądany efekt znieczulenia osiąga się podając lek stopniowo. Dawkę midazolamu podawaną dożylnie wprowadzającą do znieczulenia ogólnego należy wstrzykiwać powoli, stopniowo. Każdą dawkę, nie większą niż 5 mg, należy wstrzykiwać w ciągu 20-30 sekund, zachowując 2-minutową przerwę pomiędzy kolejnymi dawkami.

- Pacjenci dorośli poniżej 60 lat poddani premedykacji: zazwyczaj stosowana dawka dożylna to 0,15 mg/kg mc. do 0,2 mg/kg mc.
- Pacjenci dorośli w wieku poniżej 60 lat bez premedykacji - dawka powinna być większa (dożylnie 0,3 mg/kg mc. do 0,35 mg/kg mc.). Jeśli to konieczne do pełnej indukcji, można podawać dodatkowe wstrzyknięcia po ok. 25% dawki początkowej. Można również dokończyć wprowadzenie do znieczulenia ogólnego za pomocą anestetyków wziewnych. W przypadkach opornych, można podać w celu osiągnięcia indukcji do 0,6 mg/kg mc. midazolamu, ale po tak dużych dawkach wybudzanie może być przedłużone.
- Pacjenci dorośli powyżej 60 lat poddani premedykacji, osłabieni lub przewlekle chorzy: dawkę należy znacząco zmniejszyć, np. do 0,05 – 0,15 mg/kg mc. podawać dożylnie przez 20-30 sekund i poczekać 2 minuty na efekt.
- Pacjenci dorośli bez premedykacji w wieku powyżej 60 lat wymagają zazwyczaj zastosowania większej dawki midazolamu do wprowadzenia do znieczulenia – zaleca się dawkę początkową 0,15 mg/kg mc. do 0,3 mg/kg mc. Pacjenci z ciężkimi chorobami układowymi lub osłabieni, u których nie stosowano premedykacji, wymagają zazwyczaj zastosowania mniejszej dawki midazolamu - zwykle wystarcza dawka 0,15 mg/kg mc. do 0,25 mg/kg mc.

o Znieczulenie złożone (midazolam jako składnik o działaniu sedacyjnym)

Dorośli

Midazolam można podawać jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu złożonym w postaci powtarzanych małych podawanych dożylnie dawek (0,03 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc.) zazwyczaj w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawki i przerwy pomiędzy podaniem kolejnych dawek zależą od indywidualnej reakcji pacjenta.

U pacjentów powyżej 60 lat, osłabionych lub przewlekle chorych należy stosować mniejsze dawki podtrzymujące.

• SEDACJA W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

Pożądany stopień sedacji jest osiągany poprzez stopniowe miareczkowanie dawki midazolamu, a następnie powtarzane bolusy w zależności od potrzeb klinicznych, stanu i wieku pacjenta oraz innych stosowanych leków (patrz punkt 4.5).

Dorośli

Dożylna dawka nasycająca: 0,03 mg/kg mc. do 0,3 mg/kg mc. midazolamu powinna być podawana powoli, w kolejnych wstrzyknięciach. Każde pojedyncze wstrzyknięcie w ilości 1 mg do 2,5 mg powinno być podawane przez 20 do 30 sekund, z zachowaniem 2-minutowej przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami. W przypadku pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń krwionośnych lub hipotermią dawkę nasycającą należy zmniejszyć lub pominąć.

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

Dożylna dawka podtrzymująca: od 0,03 mg/kg mc./h do 0,2 mg/kg mc./h. W przypadku pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń krwionośnych lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji powinien być regularnie oceniany. Podczas długotrwałej sedacji, może rozwinąć się tolerancja – w takim przypadku zachodzi potrzeba zwiększenia dawki.

Dzieci (w wieku 12 lat i starsze)

U dzieci i młodzieży zaintubowanych i sztucznie wentylowanych, dawkę nasycającą: 0,05 mg/kg mc. do 0,2 mg/kg mc. należy podawać dożylnie, powoli przez co najmniej 2 do 3 minut do osiągnięcia pożądanego klinicznego efektu. Midazolamu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Po dawce nasycającej podawana jest dożylnie dawka podtrzymująca od 0,06 mg/kg mc./h do 0,12 mg/kg mc./h (1 do 2 µg/kg mc./min). Szybkość wlewu można zwiększać lub zmniejszać w zależności od potrzeby (zazwyczaj o 25% początkowej lub późniejszej szybkości) lub podawać dożylnie dawki dodatkowe midazolamu, aby zwiększyć lub podtrzymać działanie leku na pożądanym poziomie.

Rozpoczynając podawanie midazolamu pacjentom z zaburzoną czynnością układu krążenia należy podawać dawkę leku w niewielkich kolejnych wstrzyknięciach i obserwować te osoby pod kątem wystąpienia objawów niestabilności hemodynamicznej, np. niedociśnienia tętniczego.

Pacjenci ci są również podatni na depresyjne działanie midazolamu na układ oddechowy i wymagają uważnej obserwacji czynności oddechowej i wysycenia krwi tlenem.

Stosowanie w szczególnych populacjach 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).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens midazolamu podanego dożylnie zwiększając końcowy okres półtrwania. Dlatego jego działanie kliniczne może być silniejsze i wydłużone. W takim przypadku dawkę midazolamu należy zmniejszyć oraz właściwie monitorować czynności życiowe pacjenta (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Midazolamum Aguettant nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ odmierzanie dawki w ampulko-strzykawce nie pozwala na dokładne podanie produktu w tej populacji. Dostępne są jednak inne preparaty midazolamu do stosowania w tej populacji.

Gdy ilość leku do wstrzyknięcia wymaga dostosowania w zależności od masy ciała pacjenta, należy użyć wyskalowanych ampulko-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 niestabilne 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 midazolamu, 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) leków (patrz punkt 4.8).

Objawy odstawienia

Podczas długotrwałego stosowania midazolamu u pacjentów przebywających na OIOM-ie może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. Z tego powodu nagłe 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 następca (często efekt ten jest bardzo pożądaný przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której długość utrzymywania się jest bezpośrednio związana z podaną dawką. 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 przypadku 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 (patrz punkt 5.2).

Bezdech senny

Midazolam 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, co 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 zdecyduje lekarz prowadzący i tylko w towarzystwie opiekuna. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszył opiekun będący osobą dorosłą.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sód.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 5 mL ampułko-strzykawkę, czyli uznaje się go za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 33,00 mg sodu w 10 mL ampułko-strzykawce, co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam jest metabolizowany przez CYP3A4, CYP3A5.

Inhibitory i induktory CYP3A mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie midazolamu w osoczu, i w konsekwencji wpływać na jego działanie, co wymaga odpowiedniej modyfikacji 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 domięśniowym. Po podaniu domięśniowym zmiana aktywności CYP3A4 nie powinna różnić się znacząco od obserwowanej po zastosowaniu midazolamu we wstrzyknięciach dożylnych.

W przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorem CYP3A4 działanie kliniczne midazolamu może być silniejsze i trwalsze, 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. Działanie midazolamu może być słabsze i trwać krócej w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem indukującym CYP3A i może być konieczne zastosowanie większej 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 działanie to 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.

Produkty lecznicze hamujące aktywność CYP3A

Azolowe produkty lecznicze o działaniu przeciwgrzybiczym:

- Ketokonazol i worykonazol zwiększały stężenia w osoczu podawanego dożylnie midazolamu odpowiednio 5-krotnie i 3-4-krotnie, podczas gdy okres półtrwania w fazie końcowej zwiększał się około 3-krotnie. Jeśli midazolam podawany pozajelitowo jest podawany jednocześnie z tymi silnymi inhibitorami CYP3A, 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 (patrz poniżej), ponieważ zgłaszano przypadki silniejszego działania uspokajającego midazolamu podawanego dożylnie, choć były notowane rzadziej.
- Flukonazol i itraconazol powodowały 2- lub 3-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie z towarzyszącym - w przypadku itraconazolu - 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 doustnym podaniu midazolamu ekspozycja będzie dużo większa niż ekspozycja na wymienione wyżej leki, zwłaszcza w przypadku połączeń z ketokonazolem, itraconazolem i worykonazolem.

Midazolam 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%) wskazuje, 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 wspomagany 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 jego podaniu doustnym. 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.

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 doustnie 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 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 (1'-hydroksymidazolamu) do stężenia związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.
 - Wermurafenib moduluje aktywność izoenzymów CYP i w niewielkim stopniu hamuje CYP3A4. Wielokrotnie podawany powodował zmniejszenie ekspozycji na midazolam średnio o 39% (u niektórych osób do 80%).

Ziola 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 przeciwpyszotyczne, 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

Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania midazolamu w okresie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale obserwowano toksyczny wpływ midazolamu na płód, podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin.

Zgłaszano występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet, które w pierwszym trymestrze przyjmowały benzodiazepiny, w tym midazolam. Przyczyna zgłaszanych nieprawidłowości nie została ustalona.

Odnotowano, że duże dawki midazolamu podawane w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub stosowane do wprowadzania do znieczulenia podczas cesarskiego cięcia wywoływały u kobiety rodzącej lub u płodu działania niepożądane (ryzyko zachłyśnięcia u matki, zaburzenia rytmu serca u płodu, niedociśnienie tętnicze, słaby odruch ssania, hipotermia i depresja oddechowa u noworodka).

Ponadto, u noworodków urodzonych przez matki, które otrzymywały długotrwale benzodiazepiny podczas ostatniego okresu ciąży, może rozwinąć się fizyczne uzależnienie; istnieje także ryzyko rozwinęcia się objawów odstawienia w okresie poporodowym.

Midazolam może być stosowany w okresie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności. Nie zaleca się stosowania podczas cesarskiego cięcia.

Należy wziąć pod uwagę wpływ midazolamu na noworodka, jeśli lek stosuje się u kobiet w ciąży tuż przed terminem porodu.

Karmienie piersią

Midazolam przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić, aby nie karmiły piersią przez 24 godziny po podaniu midazolamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy znacząco wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Sedacja, niepamięć, zaburzenia uwagi i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed podaniem midazolamu pacjentów należy przestrzec, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu całkowitego ustąpienia działania leku. O możliwości ponownego podjęcia przez pacjenta tych czynności decyduje lekarz. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszył opiekun będący osobą dorosłą..

Niedostateczna ilość snu lub spożywanie alkoholu zwiększa prawdopodobieństwo osłabienia, czujności i uwagi (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu midazolamu w postaci wstrzyknięcia odnotowano następujące działania niepożądane (częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość ich występowania określono:

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).

<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, uzależnienie fizyczne od leku oraz zespół odstawienia, nadużywanie.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym kloniczno-toniczne drgawki i drżenie mięśniowe)*, nadmierna aktywność*, sedacja (przedłużająca się i pooperacyjna), obniżony poziom czuwania, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja, niepamięć następca**, czas utrzymywania się tych działań niepożądanych zależy od zastosowanej dawki.
<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, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Częstość nieznana	Depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, kurcz krtani, czkawka.
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej.
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Częstość nieznana	Wysypka skórna, pokrzywka, świąd.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Częstość nieznana	Zmęczenie, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania.
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Częstość nieznana	Upadki, złamania***.
<i>Uwarunkowania społeczne</i>	
Częstość nieznana	Akty przemocy*.

* Takie reakcje paradoksalne odnotowano szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

** Niepamięć następca może utrzymać się do końca zabiegu, w pojedynczych przypadkach obserwowano niepamięć trwającą dłużej (patrz punkt 4.4).

*** Odnotowano upadki i złamania u pacjentów stosujących benzodiazepiny. Ryzyko upadków i złamań zwiększa się u osób przyjmujących jednocześnie leki uspokajające (w tym pijących alkohol) oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

**** Szczególnie po podaniu pozajelitowym

Uzależnienie: stosowanie midazolamu, nawet w terapeutycznych dawkach, może prowadzić do rozwoju fizycznego uzależnienia. Po długotrwałym podawaniu dożylnym, po odstawieniu leku, szczególnie nagłym, mogą wystąpić objawy odstawienia, w tym drgawki (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki nadużywania.

Występowały poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, zagrażających życiu jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat oraz osób z uprzednio istniejącą niewydolnością oddechową lub zaburzeniem czynności serca, szczególnie gdy midazolam jest podawany w zbyt szybkim wstrzyknięciu lub w dużej dawce (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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, midazolam często wywołuje senność, ataksję, upośledzenie wymowy i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko stanowi zagrożenie życia, jeżeli lek jest stosowany jako jedyny, ale może wystąpić brak odruchów, bezdech, niedociśnienie tętnicze, depresja sercowo-oddechowa i w rzadkich przypadkach – śpiączka.

Jeżeli wystąpi śpiączka, zwykle trwa kilka godzin, ale może trwać dłużej i cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów podeszłym wieku. Działanie depresyjne benzodiazepin na oddychanie jest bardziej nasilone u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny zwiększają działanie innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu.

Leczenie

Należy obserwować czynności fizjologiczne pacjenta i wdrożyć leczenie podtrzymujące, jeśli wymaga tego jego stan. W szczególności pacjenci mogą wymagać objawowego leczenia działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz oddechowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Jeżeli przyjęto lek doustnie, należy ograniczyć dalsze jego wchłanianie, stosując odpowiednie metody, np. podając w ciągu 1-2 godzin węgiel aktywny. Należy koniecznie zabezpieczyć drogi oddechowe, jeżeli zastosowano węgiel u sennych pacjentów. W przypadku zatrucia mieszanego można rozważyć zastosowanie płukania żołądka, jednak nie jest to rutynowe postępowanie.

W przypadku ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego należy rozważyć zastosowanie flumazenilu, który jest antagonistą benzodiazepin. Podczas podawania flumazenilu należy zachować szczególną ostrożność. Ponieważ charakteryzuje się on krótkim okresem półtrwania (około godziny), pacjenci, którym podano flumazenil wymagają dłuższej obserwacji, nawet po zaprzestaniu działania leku. Szczególnie ostrożnie należy stosować flumazenil u osób, które przyjęły leki obniżające próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Należy zapoznać się z informacją dołączoną do opakowania flumazenilu, aby właściwie zastosować ten produkt.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasenne i uspokajające (pochodne benzodiazepiny),
kod ATC: N05CD08.

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

Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na zwiększeniu transmisji za pośrednictwem kwasu gamma-aminomasłowego (neuroprzebieżnictwo GABA-ergiczne) w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin powinowactwo receptora GABA-ergicznego do neuroprzebieżnika 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. Chociaż postać wolna leku jest substancją lipofilną słabo rozpuszczalną w wodzie, to 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. Ze względu na niską toksyczność midazolam ma szeroki zakres terapeutyczny.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Midazolam szybko i całkowicie wchłania się z tkanki mięśniowej. Stężenie maksymalne w osoczu osiągane 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 w fazie eliminacji alfa-hydroksymidazolamu wynosi poniżej 1 godziny. 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 w fazie eliminacji może być wydłużony nawet czterokrotnie.

Dzieci

Okres półtrwania w fazie eliminacji 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.

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

Klirens u pacjentów z marskością wątroby może być zmniejszony, a eliminacja może być dłuższa w porównaniu do 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. Kumulacja tego metabolitu powoduje przedłużoną 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 midazolamu może być wydłużony nawet sześciokrotnie.

Pacjenci z niewydolnością serca

Okres półtrwania w fazie eliminacji 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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Po otwarciu produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w nieotwartym blisterze do czasu użycia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka o pojemności 5 mL lub 10 mL (polipropylen), z tłokiem (chlorobutyl), bez igły, z samoprzylepną, przezroczystą etykietą z podziałką (podziałka co 0,2 mL od 0 do 5 mL lub 10 mL). Nasadka końcowa (polipropylen) chroni końcówkę strzykawki.

Każda ampułko-strzykawka jest pakowana osobno w blister.

Pudełko tekturowe zawierające 10 ampułko-strzykawk.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Instrukcja użytkowania:

Strzykawkę należy starannie przygotować w następujący sposób:

Ampułko-strzykawka jest przeznaczona do stosowania wyłącznie u jednego pacjenta. Po użyciu należy ją wyrzucić. Nie należy jej ponownie używać.

Zawartość nieotwartego i nieuszkodzonego blistra jest jałowa, dlatego nie wolno otwierać blistra, dopóki strzykawka nie będzie gotowa do użycia.

Przed podaniem produkt leczniczy należy skontrolować wzrokowo obejrzeć pod kątem obecności cząstek i przebarwień. Należy stosować wyłącznie klarowny, bezbarwny roztwór wolny od cząstek lub osadów.

Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli plomba zabezpieczająca na strzykawce jest naruszona.

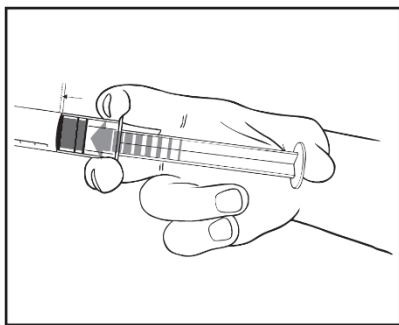
Nie należy stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne oznaki pogorszenia jakości.

Zewnętrzna powierzchnia strzykawki jest jałowa do momentu otwarcia blistra. Blistra nie wolno otwierać do momentu użycia.

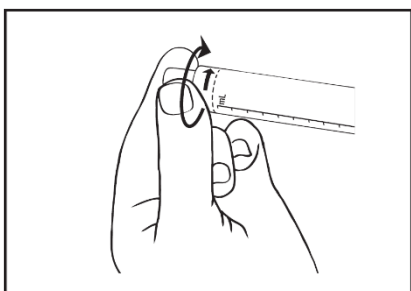
W przypadku obchodzenia się z tym lekiem z zastosowaniem aseptyki, po wyjęciu z blistra może on zostać umieszczony na jałowej powierzchni.

Objętość do podania należy obliczyć w odniesieniu do odpowiedniego dawkowania.

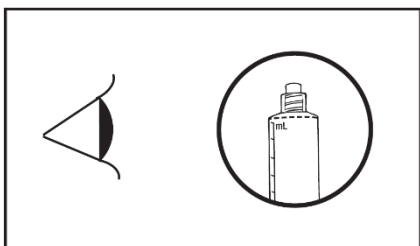
- 1) Wyjąć jałową ampułko-strzykawkę z blistra.



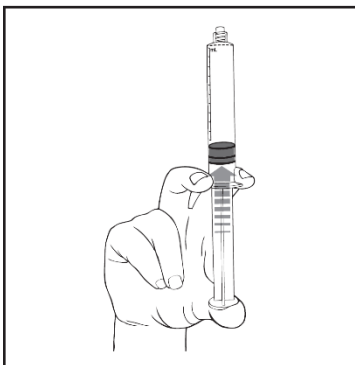
2) Nacisnąć tłok, aby uwolnić tłoczek gumowy. Proces sterylizacji mógł spowodować przyleganie tłoczka gumowego do korpusu strzykawki.



3) Odkręcić nakrętkę końcową, aby zerwać zabezpieczenie. Nie należy dotykać odsłoniętego złącza luer, aby uniknąć zanieczyszczenia.



4) Sprawdzić, czy zabezpieczenie końcówki strzykawki zostało całkowicie usunięte. Jeśli nie, należy założyć osłonę i przekręcić ją ponownie.



5) Wypuścić powietrze, delikatnie naciskając tłok.

6) Podłączyć strzykawkę do dostępu dożylnego za pomocą systemu luer/luer lock. Powoli naciskać tłok, aby wstrzyknąć wymaganą objętość. Podać produkt zgodnie z właściwą drogą podania.

Ampułko-strzykawka zawiera produkt leczniczy gotowy do podania. Ampułko-strzykawka nie nadaje się do stosowania za pomocą pomp infuzyjnych.

Nie wolno używać ampułko-strzykawki, która została uszkodzona lub z którą obchodzono się bez zachowania warunków sterylności.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francja

8. NUMER POZWOLEŃ 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 CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO