

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam Eignapharma, 5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 5 mg midazolamu.

Każda ampulka o pojemności 3 mL zawiera 15 mg midazolamu.

Każda ampulka o pojemności 10 mL zawiera 50 mg midazolamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Lek Midazolam Eignapharma zawiera 1,96 mg sodu (w postaci chlorku sodu) na mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Każda ampulka o pojemności 3 mL lub 10 mL zawiera odpowiednio 5,88 mg lub 19,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Przejrzysty roztwór, bezbarwny do białego

pH w zakresie 2,9-3,7

Osmolalności w zakresie 170-230 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam Eignapharma to krótko działający produkt leczniczy o działaniu nasennym, którego stosowanie wskazane jest:

U dorosłych:

- Do wywoływania **SEDACJI PŁYTKIEJ** przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- **W ZNIECZULENIU**
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia,
 - w indukcji znieczulenia,
 - jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym.
- **W SEDACJI** chorych leczonych na **ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ (OIOM).**

U dzieci:

- Do wywoływania **SEDACJI PŁYTKIEJ** przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- **W ZNIECZULENIU**
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia.
- **W SEDACJI** chorych leczonych na **ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ (OIOM).**

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie standardowe

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

Typowe dawki podano w poniższej Tabeli, a dodatkowe informacje szczegółowe podano w tekście znajdującym się pod Tabelą.

Wskazanie	Dorośli w wieku poniżej 60 lat	Dorośli w wieku 60 lat i powyżej oraz pacjenci osłabieni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Sedacja płytka	Podanie dożylne Dawka początkowa: 2-2,5 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 1 mg Dawka całkowita: 3,5-7,5 mg	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5-1 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 0,5-1 mg Dawka całkowita: poniżej 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: poniżej 6 mg Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat Dawka początkowa: 0,025-0,05 mg/kg mc. Dawka całkowita: poniżej 10 mg Podanie doodbytnicze u pacjentów powyżej 6 miesięcy 0,3-0,5 mg/kg mc. Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 do 15 lat 0,05-0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed znieczuleniem	Podanie dożylne 1-2 mg w dawkach powtarzanych Podanie domięśniowe 0,07-0,1 mg/kg mc.	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5 mg Jeśli konieczne, dawkę można powoli zwiększać Podanie domięśniowe 0,025-0,05 mg/kg mc.	Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku powyżej 6 miesięcy 0,3-0,5 mg/kg mc. Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 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 bez premedykacji)	Podanie dożylne 0,05-0,15 mg/kg mc. (0,15-0,3 bez premedykacji)	
Jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym	Podanie dożylne Dawki powtarzane wynoszące 0,03-0,1 mg/kg mc. lub infuzja ciągła w dawce 0,03-0,1 mg/kg mc./godz	Podanie dożylne Niższe dawki niż dawki zalecane dla dorosłych poniżej 60 lat	
Sedacja na OIOM-ie	Podanie dożylne Dawka nasycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc. zwiększana każdorazowo o 1-2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03-0,2 mg/kg mc./godz		Podanie dożylne u noworodków urodzonych poniżej lub w 32. tygodniu ciąży 0,03 mg/kg mc./godz

Wskazanie	Dorośli w wieku poniżej 60 lat	Dorośli w wieku 60 lat i powyżej oraz pacjenci osłabieni lub przewlekłe chorzy	Dzieci
			Podanie dożylne u noworodków urodzonych po 32. tygodniu ciąży oraz u dzieci do 6 miesięcy 0,06 mg/kg mc./godz Podanie dożylne u pacjentów w wieku powyżej 6. miesiąca życia 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 interwencją diagnostyczną lub chirurgiczną midazolam podawany jest dożylnie.

Dawka musi być indywidualnie dobrana i w razie potrzeby stopniowo zwiększana – nie powinna być podawana szybko ani w postaci pojedynczego bolusu.

Początek działania sedacyjnego leku ujawnia się w różnym czasie po podaniu – zależnie od stanu fizycznego pacjenta oraz szczegółów dawkowania (np. szybkości, z jaką lek podano, wielkości dawki).

Jeśli konieczne, można podać kolejne dawki leku zależnie od indywidualnych potrzeb.

Lek zaczyna działać po około 2 minutach od wstrzyknięcia. Efekt maksymalny uzyskiwany jest w ciągu około 5-10 minut.

Dorośli

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

U dorosłych poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi 2-2,5 mg podawane 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki po 1 mg.

Stwierdzono, że średnia dawka całkowita wynosi 3,5-7,5 mg. Zazwyczaj nie ma konieczności, by dawka całkowita była większa niż 5 mg.

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

Dzieci i młodzież

Podanie dożylne. Dawkę midazolamu należy zwiększać powoli do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Dawkę początkową midazolamu należy podawać przez 2-3 minuty.

Z oceną pełnego efektu sedacyjnego przed rozpoczęciem zabiegu lub podaniem kolejnej dawki należy odczekać dodatkowe 2-5 minut.

Jeśli będzie konieczna głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę małymi krokami do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji.

Niemowlęta i małe dzieci w wieku poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie wyższych dawek (w przeliczeniu na miligram na kilogram masy ciała) niż dzieci starsze i młodzież.

- Dzieci poniżej 6. miesiąca życia: pacjenci ci są szczególnie podatni na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Z tego względu nie zaleca się stosowania midazolamu w sedacji płytkiej u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.
- Dzieci od 6. miesiąca życia do 5 lat: dawka początkowa wynosi 0,05-0,1 mg/kg mc. W celu osiągnięcia pożądanego efektu może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej 0,6 mg/kg mc., ale dawka całkowita nie powinna być większa niż 6 mg. Ze stosowaniem większych dawek może wiązać się przedłużona sedacja i ryzyko hipowentylacji.
- Dzieci od 6 do 12 lat: dawka początkowa wynosi 0,025-0,05 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej 0,4 mg/kg mc., maksymalnie 10 mg. Ze stosowaniem większych dawek może wiązać się przedłużona sedacja i ryzyko hipowentylacji.
- Młodzież od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Podanie doodbytnicze. Dawka całkowita midazolamu zazwyczaj mieści się w zakresie 0,3-0,5 mg/kg mc. Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki powinno być wykonywane z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego na końcu strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, będzie zbyt mała, można dodać wody do łącznej objętości 10 mL. Dawkę całkowitą należy podać jednorazowo – należy unikać powtórnego podania doodbytniczego. Nie zaleca się stosowania tej metody u dzieci poniżej 6. miesiąca życia, gdyż dane dotyczące tej populacji są ograniczone.

Podanie domięśniowe. Dawki zazwyczaj wahają się w zakresie 0,05-0,15 mg/kg mc. Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej większej niż 10 mg. Tę drogę podawania należy stosować w wyjątkowych sytuacjach. Preferowane jest podanie doodbytnicze, gdyż podanie domięśniowe jest bolesne.

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

Dawkowanie w znieczuleniu Premedykacja

Premedykacja za pomocą midazolamu stosowana zaraz przed zabiegiem wywołuje sedację (uczucie senności i zmniejszenie lęku) rozluźnienie mięśni i amnezję następczą.

Midazolam można też podawać w skojarzeniu z przeciwocholinergicznymi produktami leczniczymi.

W tym wskazaniu midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo w postaci wstrzyknięcia w duży mięsień 20-60 minut przed indukcją znieczulenia, przy czym u dzieci preferowaną drogą podawania jest droga doodbytnicza (patrz niżej).

Po zastosowaniu premedykacji obowiązkowe jest ściśle i ciągle monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą pojawić się objawy przedawkowania.

Dorośli

Zalecana dawka stosowana w sedacji przedoperacyjnej oraz w celu uzyskania niepamięci zdarzeń w okresie przedoperacyjnym u osób dorosłych z I i II grupy ryzyka okołoperacyjnego wg skali ASA w wieku poniżej 60 lat wynosi 1-2 mg dożylnie (przy czym w razie potrzeby dawkę można powtarzać) lub 0,07-0,1 mg/kg mc. domięśniowo.

Dawkę tę należy zmniejszyć i dopasować indywidualnie, jeśli midazolam podawany jest osobom powyżej 60 lat, pacjentom wyniszczonym lub przewlekle chorym. Zalecana dawka początkowa podawana dożylnie wynosi 0,5 mg i powinna być wolno zwiększana w razie konieczności. Zaleca się stosowanie dawki 0,025-0,05 mg/kg mc. domięśniowo. Zazwyczaj podaje się dawkę 2-3 mg. W przypadku jednoczesnego podawania leków opioidowych dawkę midazolamu należy zmniejszyć.

Dzieci i młodzież

Noworodki i dzieci do 6. miesiąca życia

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci poniżej 6. miesiąca życia, gdyż dostępne dane na ten temat są ograniczone.

Dzieci powyżej 6. miesiąca życia

Podanie doodbytnicze. Dawkę całkowitą, zazwyczaj wahającą się w zakresie 0,3-0,5 mg/kg mc., należy podać 15-30 minut przed indukcją znieczulenia.

Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki powinno być wykonywane z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego na końcu strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, będzie zbyt mała, można dodać wody do łącznej objętości 10 mL.

Podanie domięśniowe. Ze względu na bolesność głębokiego podania domięśniowego tę drogę należy wykorzystywać jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Powinno się preferować podanie doodbytnicze. Wykazano jednak, że midazolam podawany głęboko domięśniowo w dawkach z zakresu 0,08-0,2 mg/kg mc. jest skuteczny i bezpieczny.

U dzieci w wieku 1-15 lat konieczne jest stosowanie proporcjonalnie większych dawek niż u dorosłych w przeliczeniu na masę ciała.

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

Indukcja znieczulenia

Dorośli

Jeśli midazolam jest stosowany do indukcji znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, reakcja pacjentów jest osobniczo zmienna. Dawkę należy stopniowo zwiększać do osiągnięcia pożądanego efektu odpowiednio do wieku i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stosowania midazolamu przed lub w skojarzeniu z innymi dożylnymi lub wziewnymi środkami stosowanymi do indukcji znieczulenia dawka początkowa każdego z nich powinna być znacznie zmniejszona, nawet do 25% zazwyczaj stosowanej dawki początkowej. Pożądaną głębokość znieczulenia osiąga się przez stopniowe zwiększanie dawki. Dawka midazolamu stosowana dożylnie do indukcji znieczulenia powinna być podawana powoli, małymi krokami. Nie powinno się jej zwiększać o więcej niż 5 mg podanych przez 20-30 sekund z zachowaniem 2 minut odstępu między kolejnymi dawkami.

- U dorosłych poniżej 60 lat, którzy zostali poddani premedykacji, zazwyczaj wystarcza dawka dożylna wynosząca 0,15-0,2 mg/kg mc.
- U dorosłych poniżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji, dawka może być większa (0,3-0,35 mg/kg mc. dożylnie). Jeśli trzeba zakończyć indukcję, można podawać dawki zwiększone o około 25% wartości dawki początkowej podanej danemu pacjentowi. Indukcję można też zakończyć stosując wziewne środki znieczulające. W przypadkach opornych do indukcji można zastosować dawkę całkowitą sięgającą 0,6 mg/kg mc., przy czym należy się liczyć z tym, że tak duże dawki przedłużą proces wybudzania.
- U dorosłych powyżej 60 lat, którzy zostali poddani premedykacji, oraz pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych, dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do dawki w

zakresie 0,05-0,15 mg/kg mc. podanej dożylnie przez 20-30 sekund z odczekaniem 2 minut na efekt.

- Dorośli powyżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji, zwykle wymagają większej dawki midazolamu do indukcji znieczulenia. Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 0,15-0,3 mg/kg mc. Niepoddani premedykacji pacjenci z ciężkimi chorobami układowymi lub osłabieni zwykle wymagają mniejszych dawek midazolamu do indukcji znieczulenia. Zazwyczaj wystarczy dawka 0,15-0,25 mg/kg mc.

Składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym

Dorośli

Midazolam może być stosowany jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym albo w postaci niewielkich dawek dożylnych (w zakresie 0,03-0,1 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłej infuzji (w zakresie 0,03-0,1 mg/kg mc./godz) z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawka i odstęp między dawkami zależy od reakcji osobniczej pacjenta.

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

Sedacja na oddziale intensywnej opieki medycznej

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

Dorośli

Dożylna dawka nasycająca: wynosi 0,03-0,3 mg/kg mc. i powinna być podawana powoli w dawkach podzielonych. Każda dawka dodawana, o wielkości 1,0-2,5 mg, powinna być podawana przez 20-30 sekund z 2 minutową przerwą przed podaniem następnej.

U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią należy zmniejszyć dawkę nasycającą lub pominąć.

W przypadku podawania midazolamu w skojarzeniu z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi, jako pierwsze powinny zostać podane leki przeciwbólowe. Efekt sedatywny midazolamu nałoży się na sedację wywołaną lekami przeciwbólowymi umożliwiając bezpieczne stopniowe zwiększanie działania uspokajającego midazolamu.

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

U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji należy regularnie oceniać.

W razie długotrwałej sedacji może rozwinąć się tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

Noworodki i dzieci do 6. miesiąca życia

Midazolam należy podawać w ciągłej infuzji dożylniej zaczynając od dawki 0,03 mg/kg mc./godz (0,5 mikrograma/kg mc./min) w przypadku noworodków urodzonych w lub przed 32. tygodniem ciąży lub od dawki 0,06 mg/kg mc./godz (1 mikrogram/kg mc./min) w przypadku noworodków urodzonych po 32. tygodniu ciąży oraz dzieci do 6. miesiąca życia.

U wcześniaków, noworodków i dzieci do 6. miesiąca życia nie zaleca się stosowania dożylnych dawek nasycających – zamiast tego infuzję można przez pierwsze kilka godzin prowadzić z większą szybkością, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne leku w osoczu. Szybkość infuzji należy dokładnie i często kontrolować, szczególnie po upływie pierwszych 24 godzin, tak aby podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę i zmniejszać ryzyko kumulacji leku w organizmie.

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

Dzieci powyżej 6. miesiąca życia

U zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie dzieci, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego, dożylną dawkę nasycającą wynoszącą 0,05-0,2 mg/kg mc. należy podawać powoli przez co najmniej 2-3 minuty. Midazolamu nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Po podaniu dawki nasycającej należy rozpocząć ciągłą infuzję dożylną w dawce 0,06-0,12 mg/kg mc./godz (1-2 mikrogramów/kg mc./min). W razie konieczności szybkość infuzji można zwiększyć lub zmniejszyć (zazwyczaj o 25% szybkości początkowej lub kolejnej) bądź podać dodatkowe dawki dożylnie midazolamu w celu zwiększenia lub utrzymania pożądanego działania.

W przypadku rozpoczynania infuzji midazolamu u hemodynamicznie niewydolnych pacjentów zwykle stosowana dawka nasycająca powinna być stopniowo zwiększana w niewielkich dawkach, a pacjent monitorowany na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej, np. niedociśnienia tętniczego. Chorzy ci są również podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

U wcześniaków, noworodków oraz 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 stężenia 1 mg/mL.

Stosowanie leku w populacjach szczególnych

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek midazolam może powodować bardziej nasiloną i przedłużoną sedację, z możliwością wystąpienia klinicznie istotnej depresji oddechowej i krążeniowej. Z tego względu midazolam należy stosować u pacjentów tej populacji ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę aż do uzyskania pożądanego działania (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzona czynność wątroby zmniejsza klirens podanego dożylnie midazolamu, wydłużając okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Może to zatem powodować nasilenie i wydłużenie klinicznych skutków działania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wymagana dawka midazolamu może zostać zmniejszona; należy odpowiednio monitorować parametry życiowe (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Patrz wyżej oraz patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania dożylnego, domięśniowego, a także do podawania doodbytniczego zgodnie z powyższymi instrukcjami.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego roztworami do infuzji przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, benzodiazepiny lub 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 oraz przez osoby przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu oczekiwanych zdarzeń niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej.

Istnieją doniesienia o ciężkich 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.

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

Po podaniu midazolamu w ramach premedykacji obowiązkowe jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na 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 powyżej 60 lat,
- pacjentów przewlekle chorych lub wyniszczonych,
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową,
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek,
- pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby benzodiazepiny mogą wywoływać lub nasilać encefalopatię),
- pacjentów z zaburzoną czynnością serca,
- dzieci, 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

Donoszono o zmniejszeniu skuteczności midazolamu, kiedy lek ten stosowany był do długotrwałej sedacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Uzależnienie

Nie wolno zapominać, że kiedy midazolam jest stosowany do długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), u pacjentów tych może dochodzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. Ryzyko rozwoju uzależnienia rośnie z dawką i czasem stosowania leku – jest ono również większe u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu i (lub) produktów leczniczych (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 produktu leczniczego może wywołać objawy odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, biegunka, bóle mięśni, bardzo silny lęk, napięcie, niepokój psychoruchowy, dezorientacja, drażliwość, zaburzenia snu, zmiany nastroju, omamy i drgawki. W bardzo ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: depersonalizacja, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe w przypadku nagłego odstawienia leku, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Niepamięć

Podczas stosowania dawek leczniczych może wystąpić niepamięć następcza (często efekt ten jest bardzo pożądaný przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki; ryzyko wystąpienia niepamięci następczej wzrasta przy zastosowaniu wyższych dawek. Przedłużająca się niepamięć może stanowić problem w przypadku pacjentów ambulatoryjnych, u których planuje się wypis zaraz po zakończeniu zabiegu. Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub gabinet wyłącznie w towarzystwie opiekuna.

Reakcje paradoksalne

Istnieją doniesienia o reakcjach paradoksalnych po midazolamie, takich jak niepokój psychoruchowy, pobudzenie, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), hiperaktywność, wrogość, urojenia, złość, 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 dostosowania dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

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

Bezdech senny

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

Wcześnieiki i noworodki

Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie niewykazujących już cech wcześniactwa. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem. U noworodków należy unikać szybkiego wstrzykiwania leku. Noworodki charakteryzują się zmniejszoną i (lub) niedojrzałą czynnością narządów i są podatne na zbyt silne i (lub) przedłużające się działanie midazolamu. U niestabilnych krążeniowo dzieci obserwowano zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia, w związku z czym w tej populacji pacjentów powinno się unikać szybkiego podawania dożylnego.

Niemowlęta poniżej 6. miesiąca życia

W tej populacji pacjentów midazolam może być stosowany do sedacji wyłącznie w warunkach OIOM-u. Pacjenci poniżej 6. miesiąca życia są szczególnie podatni na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, w związku z czym niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi krokami do osiągnięcia odpowiedniego efektu klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem (porównaj akapit „Wcześnieiki i noworodki” powyżej).

Jednoczesne stosowanie alkoholu/substancji wpływających depresyjnie na OUN

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

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu lub leków powinno się unikać stosowania midazolamu oraz innych benzodiazepin.

Kryteria wypisania pacjenta do domu

Po otrzymaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub gabinet dopiero, gdy tak zadecyduje lekarz prowadzący, 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 5,88 mg sodu na ampułkę o pojemności 3 mL co odpowiada 0,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 19,6 mg sodu na ampułkę o pojemności 10 mL co odpowiada 0,98% 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 metabolizowany jest przez CYP3A4 i CYP3A5. Substancje hamujące lub indukujące CYP3A mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie leku w osoczu, co w konsekwencji wymaga odpowiedniego dostosowania dawki leku.

Interakcje farmakokinetyczne midazolamu z substancjami hamującymi lub indukującymi CYP3A4 są silniej wyrażone po podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym, zwłaszcza że CYP3A4 występuje też w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Jest to spowodowane tym, że w przypadku drogi doustnej dochodzi do zmiany zarówno klirensu, jak i dostępności, natomiast w przypadku drogi pozajelitowej dochodzi jedynie do zmiany klirensu ogólnoustrojowego. Po jednorazowym podaniu dożylnym midazolamu wpływ na maksymalny efekt kliniczny uwarunkowany hamowaniem CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania leku może być wydłużony. Jednak po długotrwałym podawaniu midazolamu dochodzi w obecności inhibitorów CYP3A4 do nasilenia działania, jak i wydłużenia czasu utrzymywania się działania leku.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu modulacji CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym. Należy jednak się spodziewać, że interakcje te będą słabiej wyrażone dla drogi doodbytniczej niż doustnej, ponieważ w pierwszym przypadku dochodzi do ominięcia przewodu pokarmowego, natomiast po podaniu domięśniowym efekt modulacji CYP3A4 nie powinien znacząco się różnić od obserwowanego po dożylnym stosowaniu midazolamu.

W związku z tym zaleca się uważne monitorowanie efektów klinicznych i parametrów życiowych podczas stosowania midazolamu, pamiętając, że mogą one być bardziej nasilone i utrzymywać się dłużej po jednoczesnym podaniu inhibitora CYP3A4, nawet jeśli został on zastosowany tylko raz. Należy pamiętać, że podawanie w infuzji midazolamu w dużych dawkach lub przez dłuższy czas pacjentom otrzymującym silnie działające inhibitory CYP3A4, np. w ramach intensywnej opieki medycznej, może prowadzić do długotrwałego efektu nasennego, przedłużenia okresu rekonwalescencji i depresji oddechowej, w związku z czym konieczne jest dostosowanie dawki.

Należy wziąć pod uwagę, że musi upłynąć kilka dni zanim osiągnięty zostanie maksymalny efekt działania i również kilka dni zanim ustąpi. W przeciwieństwie do kilkudniowego podawania leku indukującego CYP3A4, po krótkotrwałym stosowaniu tego leku można oczekiwać słabiej wyrażonych interakcji z midazolamem. Jednak, w przypadku silnie działających leków indukujących CYP3A4 nie można wykluczyć indukcji CYP3A4 nawet po krótkotrwałym stosowaniu.

O ile wiadomo, midazolam nie zmienia farmakokinetyki innych leków.

Produkty lecznicze hamujące aktywność CYP3A

Azolowe leki przeciwgrzybicze

- Ketokonazol zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu pięciokrotnie, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około trzykrotnie. Podawanie midazolamu drogą pozajelitową jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A - ketokonazolem należy przeprowadzać w oddziale intensywnej opieki medycznej lub w miejscu zapewniającym warunki dokładnej kontroli i wprowadzenia odpowiedniego leczenia w razie 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, ponieważ zgłaszano przypadki silniejszego działania uspokajającego midazolamu podawanego dożylnie, choć były notowane rzadziej. Worykonazol zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu trzy- do czterokrotnie, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około trzykrotnie.
- 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 podaniu doustnym dostępność midazolamu zwiększa się znacząco w porównaniu do wartości podanych powyżej, szczególnie po podaniu wraz z ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem.

Midazolam Eignapharma 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 stosowanego doustnie

- Telitromycyna zwiększa stężenie w osoczu podanego doustnie midazolamu 6 razy.
- Roksytromycyna: Chociaż brak informacji dotyczących stosowania roksytromycyny z podawanym dożylnie midazolamem, to jej niewielki 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 powodować 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 w powyższej sekcji, dotyczącemu azolowych leków przeciwgrzybiczych i ketakonazolu.

- 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 stosowanego doustnie

- Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 przewiduje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie wyższe w przypadku, gdy jest on podawany doustnie. Dlatego też inhibitorów proteazy nie należy podawać jednocześnie z midazolamem podawanym 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 stosowanego doustnie

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

Inne produkty lecznicze i produkty roślinne

- 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 stosowanego doustnie

- Nefazodon zwiększa stężenie midazolamu podanego doustnie 4,6-krotnie ze zwiększeniem końcowego okresu półtrwania 1,6-krotnie.
- Aprepitant zwiększał w sposób zależny od dawki stężenie midazolamu podawanego doustnie w dawce 80 mg/dobę i ponad 3,3-krotnie, z około 2-krotnym wydłużeniem końcowego okresu półtrwania.

Produkty lecznicze indukujące aktywność CYP3A

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

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego 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 podawanego doustnie maksymalnie o 90% i skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 60%.
- Bardzo silna indukcja CYP3A4 obserwowana po podaniu mitotanu lub enzalutamidu powodowała u pacjentów z chorobą nowotworową znaczne i długotrwałe zmniejszenie stężenia midazolamu. Wartość AUC podanego doustnie midazolamu zmniejszyła się, odpowiednio do 5% i 14% zwykłych wartości.
- Klobazam i efawirenz są słabymi induktorami metabolizmu midazolamu i zmniejszają jego AUC o około 30%. Stwierdza się 4-5-krotne zwiększenie stosunku stężenia czynnego

metabolitu (α' -hydroksymidazolu) do stężenia związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

- Wermurafenib moduluje aktywność izoenzymów CYP i w niewielkim stopniu indukuje CYP3A4. Wielokrotnie podawany powodował zmniejszenie ekspozycji na midazolam podawany doustnie średnio o 32% (u niektórych osób do 80%).

Produkty roślinne i żywność

- Produkty zawierające w składzie wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) zmniejszają stężenie midazolamu w osoczu o około 20-40%, co jest związane ze skróceniem końcowego okresu półtrwania o około 15-17%. W zależności od rodzaju wyciągu, działanie pobudzające na CYP3A4 może być różne.

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.

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. Znaczenie kliniczne takiej interakcji nie jest znane.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie midazolamu oraz innych leków uspokajająco-nasennych i leków wywołujących depresję OUN, w tym alkoholu, z dużym prawdopodobieństwem prowadzi do wzmożonego efektu sedacyjnego i depresji krążeniowo-oddechowej. Przykładowymi lekami o takim działaniu są pochodne opiatów (bez względu na to, czy stosowane są jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe czy w leczeniu substytucyjnym), leki przeciwpsychotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, starsi antagoniści receptora histaminowego H₁ oraz leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące midazolamu są niewystarczające, aby była możliwa ocena bezpieczeństwa jego stosowania podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogenne, jednak podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin obserwowano działanie embriotoksyczne. Brak dostępnych danych dotyczących narażenia ciąży podczas pierwszego i drugiego trymestru Sugeruje się zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych związane ze stosowaniem benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży.

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

Ponadto noworodki urodzone przez matki, które długotrwale otrzymywały benzodiazepiny pod koniec ciąży mogą wykazywać objawy uzależnienia fizycznego lub być narażone na rozwój objawów odstawienia w okresie poporodowym. Midazolam może być w związku z tym stosowany wyłącznie w przypadku wyraźnej konieczności, jednak preferuje się unikanie jego stosowania do cięcia

cesarskiego.

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

Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przechodzi do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecać przerwanie karmienia piersią w okresie 24 godzin po przyjęciu midazolamu.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Sedacja, niepamięć, zaburzenia uwagi i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przed zastosowaniem midazolamu pacjentów należy przestrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, do czasu całkowitego ustąpienia objawów działania leku. 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 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)

Częstość ich występowania określono:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Częstość nieznana	Stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, zmiany libido, uzależnienie fizyczne od leku oraz zespół odstawienia Nadużywanie Reakcje paradoksalne*, w tym: niepokój psychoruchowy, pobudzenie, drażliwość, nerwowość, wrogość, złość, agresywność, lęk, koszmary senne, nietypowe sny, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inny niekorzystny wpływ na zachowanie, napadowe pobudzenie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno- kloniczne i drżenie mięśniowe)*, hiperaktywność* Sedacja (przedłużająca się i pooperacyjna), obniżony poziom czuwania, senność, ból głowy, zawroty głowy,

	niezbornosć, niepamięć następca**, których czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki U wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie obserwowano drgawki. Drgawki związane z odstawieniem leku.
<i>Zaburzenia serca</i>	
Częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca, bradykardia, Zespół Kounisa****
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Zaburzenia układu oddechowego</i>	
Częstość nieznana	Depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcia i suchosć w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Częstość nieznana	Wysypka, pokrzywka, świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Częstość nieznana	Zmęczenie, rumień i ból w miejscu wstrzyknięcia
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Częstość nieznana	Upadki, złamania***
<i>Uwarunkowania społeczne</i>	
Częstość nieznana	Akty przemocy*

* Takie paradoksalne działanie leku obserwowano zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

** Niepamięć następca może utrzymywać się do czasu zakończenia zabiegu, w kilku przypadkach obserwowano przedłużającą się niepamięć (patrz punkt 4.4)

*** U pacjentów przyjmujących benzodiazepiny zgłaszano przypadki upadków i złamań kości. Ryzyko upadków i złamań kości jest zwiększone u osób przyjmujących jednocześnie inne środki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) i u osób w podeszłym wieku.

**** Szczególnie po podaniu pozajelitowym.

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

Opisywano ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego.

Zagrażające życiu incydenty z większym prawdopodobieństwem występują u dorosłych powyżej 60 lat oraz osób z niewydolnością oddechową lub zaburzoną czynnością mięśnia sercowego, szczególnie jeśli produkt wstrzykiwany jest zbyt szybko lub w zbyt 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 wszystkie benzodiazepiny, midazolam powoduje senność, niezdolność, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko zagraża życiu, jeśli pacjent nie przyjmuje innych leków, jednak może prowadzić do arefleksji (brak odruchów), bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej, a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Śpiączka, jeśli do niej dojdzie, zwykle trwa kilka godzin, lecz może się przedłużać i występować cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie depresyjne benzodiazepin na ośrodek oddechowy jest silniejsze u osób z chorobami układu oddechowego. Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji wywołujących depresję ośrodkowego układu oddechowego, szczególnie alkoholu.

Leczenie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i podejmować interwencje wspomagające zależnie od stanu klinicznego pacjenta. W szczególności chorzy mogą wymagać leczenia objawowego, jeśli wystąpią zaburzenia oddechowo-krążeniowe lub zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku podania doustnego należy zapobiec dalszemu wchłanianiu, np. stosując węgiel aktywny w ciągu 1-2 godzin od przyjęcia leku. U pacjentów wykazujących senność należy wówczas obowiązkowo zabezpieczyć drogi oddechowe. W razie zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, choć procedura ta nie jest uważana za rutynową.

W przypadku ciężkiej depresji OUN można rozważyć podanie flumazenilu – substancji antagonistycznej działaniu benzodiazepin. Flumazenil powinno się podawać w warunkach ścisłego monitorowania. Flumazenil charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania (około godziny), w związku z czym pacjenci wymagają monitorowania po ustąpieniu działania tego leku. Flumazenil należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów, którzy zażyli leki obniżające próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Szczegółowe informacje na temat prawidłowego stosowania flumazenilu znajdują się w drukach informacyjnych dotyczących tego produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasenne i uspokajające (pochodne benzodiazepiny), kod ATC: N05 CD08.

Mechanizm działania

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

Chemicznie midazolam jest pochodną imidazobenzodiazepiny. Postać wolna leku jest substancją lipofilną słabo rozpuszczalną w wodzie. Zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia substancji czynnej midazolamu tworzenie rozpuszczalnych w wodzie soli w reakcji z kwasami. W wyniku tego powstaje trwały i dobrze tolerowany roztwór do wstrzykiwań. W fizjologicznym pH pierścień diazepinowy zamyka się i tworzy się wolna zasada, co powoduje powstanie substancji lipofilowej o szybkim początku działania. Szybki metabolizm i redystrybucja są głównymi przyczynami krótkiego czasu działania midazolamu.

Efekt farmakodynamiczny

Midazolam wykazuje szybkie i krótkotrwałe działanie uspokajające i nasenne. Jest również stosowany

przeciwlękowo, przeciwdrgawkowo oraz jako środek zwiotczający mięśnie.

Midazolam zaburza funkcje psychomotoryczne po podaniu pojedynczym i / lub wielokrotnym, ale powoduje minimalne zmiany hemodynamiczne.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

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

Wchłanianie po podaniu doodbytniczym

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

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu midazolamu krzywa zależności stężenia w osoczu w czasie pokazuje 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 małych 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. 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 metabolizowane 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. Choć 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 mieści się w zakresie 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.

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

Farmakokinetyka produktu leczniczego w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci

Szybkość wchłaniania leku po podaniu doodbytniczym u dzieci jest podobna do szybkości

wchłaniania u dorosłych, lecz dostępność biologiczna leku jest u nich niższa (5-18%). Okres półtrwania po podaniu dożylnym i doodbytniczym jest krótszy u dzieci w wieku od 3 do 10 lat (1-1,5 godzin) niż u dorosłych. Za tę różnicę odpowiedzialny jest większy klirens metaboliczny u dzieci.

Noworodki

Okres półtrwania u noworodków waha się od 6-12 godzin, najprawdopodobniej ze względu na niedojrzałość wątroby. Ponadto stwierdza się niższy klirens. Noworodki z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek związanymi z asfiksją są narażone na niespodziewanie duże stężenie midazolamu w surowicy na skutek znacznie zmniejszonego i zmiennego klirensu.

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 niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością 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 powoduje długotrwałą sedację. Z tego względu midazolam należy stosować ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę aż do uzyskania pożądanego działania.

Pacjenci w stanie krytycznym

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

Pacjenci z niewydolnością serca

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych danych przedklinicznych, które byłyby istotne dla lekarza zapisującego omawiany lek, poza tymi, które wymieniono w pozostałych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny stężony

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Midazolam Eignapharma roztwór do wstrzykiwań / do infuzji nie może być rozcieńczany w 6% dekstranie w/v (z 0,9% chlorkiem sodu), w glukozie ani mieszanym z zasadowymi roztworami do wstrzykiwań. Midazolam wytrąca się w wodorowęglanie.

Midazolamu nie wolno mieszać z roztworami zawierającymi wodorowęglany lub inne roztwory alkaliczne, aminoglikozydy, amoksycylinę, aminofilinę, fosforany lub fenotiazyny ze względu na niezgodność chemiczną i występowanie wytrącania.

Omawianego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarty

36 miesięcy

Po pierwszym otwarciu/rozcieńczeniu

Stwierdzono, że Midazolam 5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań / do infuzji jest fizycznie zgodny i chemicznie stabilny przez 24 godziny w temperaturze pokojowej 25°C lub 3 dni w temperaturze 5°C z następującymi rozcieńczalnikami (zakres rozcieńczeń od 0,015 mg/mL do 0,15 mg/mL), gdy jest przechowywany w butelce szklanej lub butelce z PVC.

Rozcieńczalniki:

1. Chlorek sodu we wlewie dożylnym 0,9% w/v
2. Dekstroza we wlewie dożylnym 5% w/v
3. Złożony mleczan sodu do wstrzykiwań/roztwór Ringera-mleczanu do wstrzykiwań
4. Dekstroza we wlewie dożylnym 10% w/v
5. Roztwór Ringera do wstrzykiwań

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny one być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 5°C (rozcieńczanie - patrz także punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna szklana ampulka z brązowym punktem przełamania, szkło typu I

Zawartość: 3 mL

Wielkość opakowania: 5 ampulek w tekturowym pudełku

Bezbarwna szklana ampulka z brązowym punktem przełamania, szkło typu I

Zawartość: 10 mL

Wielkość opakowania: 5 ampulek w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zgodność z następującymi roztworami do infuzji (rozcieńczenie od 0,015 mg/mL do 0,15 mg/mL), przechowywanymi w butelce szklanej lub butelce z PVC:

- Chlorek sodu we wlewie dożylnym 0,9% w/v
- Dekstroza we wlewie dożylnym 5% w/v

- Złożony mleczan sodu do wstrzykiwań / roztwór Ringera-mleczanu do wstrzykiwań
- Dekstroza we wlewie dożylnym 10% w/v
- Roztwór Ringera do wstrzykiwań

Roztwory te są stabilne przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (15-25°C) lub 3 dni w temperaturze 5°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Aby uniknąć niezgodności z innymi roztworami, Midazolam Eignapharma nie może być mieszany z roztworami do infuzji innymi niż wymienione powyżej (patrz Punkt 6.2 Niezgodności farmaceutyczne).

Ampułki z lekiem Midazolam Eignapharma są przeznaczone do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Roztwór do wstrzykiwań należy obejrzeć przed użyciem. Należy stosować wyłącznie przezroczyste roztwory bez widocznych cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eignapharma S.L.
Avda. Ernest Lluch, 32, TecnoCampus Torre TCM2, 6th Floor
08302 Mataro, Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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