

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam Sandoz, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Midazolam Sandoz, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Midazolam Sandoz, 1 mg/ml

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 1 mg midazolamu (*Midazolamum*) w postaci midazolamu chlorowodorku.

Każda ampułka z 5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 5 mg midazolamu (w postaci midazolamu chlorowodorku).

Midazolam Sandoz, 5 mg/ml

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 5 mg midazolamu (*Midazolamum*) w postaci midazolamu chlorowodorku.

Każda ampułka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 5 mg midazolamu (w postaci midazolamu chlorowodorku).

Każda ampułka z 3 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 15 mg midazolamu (w postaci midazolamu chlorowodorku).

Każda ampułka z 10 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 50 mg midazolamu (w postaci midazolamu chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Przejrzysty, jasnożółty roztwór.

pH 2,9 - 3,7

Osmolalność 280 - 330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany tylko do podawania dożylnego, domięśniowego i doodbytniczego.

Midazolam 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:

- 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**DAWKA STANDARDOWA**

Midazolam jest silnie działającym lekiem uspokajającym, który wymaga stopniowego zwiększania dawki i powolnego podawania. Bezwzględnie zaleca się stopniowe zwiększanie dawki w celu uzyskania pożądanego poziomu sedacji, właściwego dla potrzeb klinicznych, stanu fizycznego pacjenta, jego wieku i jednocześnie stosowanego leczenia. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u osób wyniszczonych lub przewlekle chorych oraz u dzieci i młodzieży dawkę należy ustalać ostrożnie, uwzględniając indywidualne czynniki ryzyka. Standardowe dawki przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowe informacje szczegółowe podano w tekście pod tabelą.

Wskazanie	Dorośli <60 lat	Dorośli ≥60 lat / pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Płytką sedacja	<i>Podanie dożylne</i> Dawka początkowa: 2 - 2,5 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 1 mg Dawka całkowita: 3,5 - 7,5 mg	<i>Podanie dożylne</i> Dawka początkowa: 0,5 - 1 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 0,5 - 1 mg Dawka całkowita: <3,5 mg	<i>Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat</i> Dawka początkowa: 0,05 - 0,1 mg/kg mc. Dawka całkowita: <6 mg <i>Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat</i> Dawka początkowa: 0,025 - 0,05 mg/kg mc. Dawka całkowita: <10 mg <i>Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku >6 miesięcy</i> 0,3 - 0,5 mg/kg mc. <i>Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 roku do 15 lat</i> 0,05 - 0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed znieczule- niem	<i>Podanie dożylne</i> 1-2 mg w dawkach powtarzanych <i>Podanie domięśniowe</i> 0,07 - 0,1 mg/kg mc.	<i>Podanie dożylne</i> Dawka początkowa: 0,5 mg W razie konieczności dawkę można powoli zwiększać <i>Podanie domięśniowe</i> 0,025 - 0,05 mg/kg mc.	<i>Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku >6 miesięcy</i> 0,3 - 0,5 mg/kg mc. <i>Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 roku do 15 lat</i> 0,08 - 0,2 mg/kg mc.
Indukcja znieczulenia	<i>Podanie dożylne</i> 0,15 - 0,2 mg/kg mc. (0,3 -0,35 bez premedykacji)	<i>Podanie dożylne</i> 0,05-0,15 mg/kg mc. (0,15 -0,3 bez premedykacji)	

Jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym	Podanie dożylnie Dawki przerywane 0,03 – 0,1 mg/kg mc. lub ciągła infuzja 0,03 -0,1 mg/kg mc./ godzinę	Podanie dożylnie Dawki mniejsze niż zalecane dla dorosłych w wieku <60 lat	
Sedacja w oddziale intensywnej opieki medycznej	Podanie dożylnie Dawka nasycająca: 0,03 - 0,3mg/kg mc. zwiększana każdorazowo o 1 - 2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03 - 0,2 mg/kg mc./godzinę		Podanie dożylnie u wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży 0,03 mg/kg mc./godzinę Podanie dożylnie u noworodków w wieku >32 tygodni i u dzieci w wieku do 6 miesięcy 0,06 mg/kg mc./godzinę Podanie dożylnie u pacjentów w wieku >6 miesięcy Dawka wysycająca: 0,05 - 0,2 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,06 - 0,12 mg/kg mc./godzinę

DAWKA W SEDACJI PŁYTKIEJ

W celu uzyskania sedacji płytkiej przed interwencją diagnostyczną lub chirurgiczną midazolam podawany jest dożylnie. Dawkę trzeba dobierać indywidualnie i w razie potrzeby stopniowo ją zwiększać. Nie należy podawać jej szybko ani w postaci pojedynczego bolusa. Początek działania sedacyjnego może wystąpić w różnym czasie po podaniu, zależnie od stanu fizycznego pacjenta i szczegółowych warunków dawkowania (np. szybkości podania, wielkości dawki). Jeśli to konieczne, można podać kolejne dawki leku zależnie od indywidualnych potrzeb. Produkt leczniczy zaczyna działać po upływie około 2 minut od wstrzyknięcia. Maksymalne działanie uzyskiwane jest w ciągu około 5 do 10 minut.

Dorośli

Midazolam we wstrzyknięciu dożylnym należy podawać powoli, z szybkością około 1 mg na 30 sekund.

U dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi od 2 do 2,5 mg podawanych na 5 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie konieczności można podawać kolejne dawki po 1 mg. Stwierdzono, że średnia dawka całkowita mieści się w zakresie od 3,5 do 7,5 mg. Dawka całkowita większa niż 5 mg nie jest zwykle konieczna.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych dawkę początkową trzeba zmniejszyć do 0,5-1,0 mg podawanych na 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie konieczności można dodawać kolejne dawki po 0,5 do 1 mg. Ponieważ u tych pacjentów maksymalne działanie może być osiągnięte wolniej, dodatkowe dawki midazolamu należy podawać bardzo wolno i z zachowaniem ostrożności. Dawka całkowita większa niż 3,5 mg nie jest zwykle konieczna.

Dzieci i młodzież

Podanie dożylnie

Dawkę midazolamu należy zwiększać powoli, aż do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Dawkę początkową midazolamu należy podawać przez 2 do 3 minut. Z oceną pełnego działania sedacyjnego przed rozpoczęciem zabiegu lub z podaniem kolejnej dawki należy odczekać dodatkowe 2 do 5 minut. Jeśli konieczna jest głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę o małe wartości, aż do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji. Niemowlęta i małe dzieci w wieku poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie większych dawek (w mg/kg masy ciała) niż dzieci starsze i młodzież.

- Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Dlatego nie zaleca się stosowania midazolamu w sedacji płytkiej u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: dawka początkowa wynosi od 0,05 do 0,1 mg/kg mc. W celu uzyskania pożądanego działania może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej do 0,6 mg/kg mc., ale nie powinna ona przekraczać 6 mg. Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużeniem sedacji i ryzykiem hipowentylacji.
- Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: dawka początkowa wynosi od 0,025 do 0,05 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej do 0,4 mg/kg mc., maksymalnie do 10 mg. Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużeniem sedacji i ryzykiem hipowentylacji.
- Młodzież w wieku od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Podanie doodbytnicze

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

Nie zaleca się podawania doodbytniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, gdyż dostępne dane dotyczące tej populacji są ograniczone.

Podanie domięśniowe

Stosowane dawki mieszczą się w zakresie od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. Podanie dawki całkowitej większej niż 10 mg nie jest zazwyczaj konieczne. Tę drogę podania należy stosować w wyjątkowych wypadkach. Preferowane jest podanie doodbytnicze, gdyż podanie domięśniowe jest bolesne.

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

DAWKA W ZNIECZULENIU

Premedykacja

Premedykacja z zastosowaniem midazolamu stosowana na krótko przed zabiegiem wywołuje sedację (uczucie senności lub ospałości i zmniejszenie lęku) oraz zaburzenia pamięci w okresie przedoperacyjnym. Midazolam można też podawać w skojarzeniu z lekami o działaniu przeciwocholinergicznym. W tym wskazaniu midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo (w postaci głębokiego wstrzyknięcia w duży mięsień), 20 do 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 wystąpić objawy przedawkowania.

Dorośli

W sedacji przedoperacyjnej oraz w celu uzyskania niepamięci zdarzeń w okresie przedoperacyjnym u dorosłych z klasy I i II wydolności fizycznej wg ASA (ang. Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego) i w wieku poniżej 60 lat zalecana dawka wynosi 1-2 mg dożylnie (powtarzana w razie konieczności) lub 0,07 do 0,1 mg/kg mc. domięśniowo. Dawkę tę należy zmniejszyć i dostosować indywidualnie, jeśli midazolam podawany jest osobom powyżej 60 lat, wyniszczonym lub przewlekle chorym. Zalecana dożylna dawka początkowa wynosi 0,5 mg i należy ją powoli zwiększać w razie konieczności. Zaleca się stosowanie domięśniowej dawki 0,025 do 0,05 mg/kg mc. W razie jednoczesnego podawania opioidów, dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zwykle stosowana dawka wynosi 2 do 3 mg.

Dzieci i młodzież

Noworodki i dzieci do 6 miesięcy

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

Podanie doodbytnicze

Dawkę całkowitą, zazwyczaj w zakresie od 0,3 do 0,5 mg/kg mc., należy podać na 15 do 30 minut przed indukcją znieczulenia. Roztwór z ampułki podaje się doodbytniczo z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego na końcu strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, jest za mała, można rozcieńczyć go wodą do łącznej objętości 10 ml.

Podanie domięśniowe

Podanie domięśniowe jest bolesne, dlatego tę drogę należy wykorzystywać jedynie w wyjątkowych wypadkach. Preferowane powinno być podanie doodbytnicze. Wykazano jednak, że midazolam podawany domięśniowo w dawkach w zakresie od 0,08 do 0,2 mg/kg mc. jest skuteczny i bezpieczny. U dzieci w wieku od 1 roku do 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 rozcieńczyć 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 uzyskania pożądanego efektu odpowiednio do wieku i stanu klinicznego pacjenta. Jeśli midazolam stosowany jest przed lub w skojarzeniu z innymi dożylnymi lub wziewnymi środkami do indukcji znieczulenia, dawkę początkową każdego z nich należy znacznie zmniejszyć, nawet do 25% zwykle stosowanej dawki początkowej.

Żądaną głębokość znieczulenia uzyskuje się przez stopniowe zwiększanie dawki. Dożylną dawkę midazolamu do indukcji znieczulenia należy podawać powoli, małymi krokami. Każdą dawkę zwiększoną o nie więcej niż 5 mg należy wstrzykiwać przez 20 do 30 sekund z zachowaniem dwuminutowej przerwy między kolejnymi dawkami.

- U poddawanych premedykacji dorosłych w wieku poniżej 60 lat zazwyczaj wystarcza dawka dożylna od 0,15 do 0,2 mg/kg mc.
- U niepoddawanych premedykacji dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka może być większa (0,3 do 0,35 mg/kg mc. dożylnie). Jeśli trzeba zakończyć indukcję, można zastosować dawki zwiększone o około 25% wartości dawki początkowej podanej danemu pacjentowi. Indukcję można też zakończyć stosując wziewne środki znieczulające. W przypadkach opornych można zastosować do indukcji dawkę całkowitą do 0,6 mg/kg mc., ale tak duże dawki przedłużą proces wybudzania.
- U poddawanych premedykacji dorosłych w wieku powyżej 60 lat, wyniszczonych lub przewlekle chorych dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do dawki w zakresie 0,05-0,15 mg/kg mc. podawanej dożylnie przez 20-30 sekund i odczekać 2 minuty na działanie.
- U niepoddawanych premedykacji dorosłych w wieku powyżej 60 lat zwykle konieczne jest zastosowanie większej dawki midazolamu do wywołania indukcji znieczulenia. Zaleca się podanie dawki początkowej 0,15 do 0,3 mg/kg mc. Niepoddani premedykacji pacjenci z ciężkimi chorobami układowymi lub wyniszczeni wymagają zwykle mniejszych dawek midazolamu do osiągnięcia indukcji znieczulenia. Wystarczająca jest zwykle dawka 0,15 do 0,25 mg/kg mc.

SKŁADNIK O DZIAŁANIU SEDACYJNYM W ZNIECZULENIU SKOJARZONYM

Dorośli

Midazolam można stosować jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym albo w postaci niewielkich dawek dożylnych (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłej infuzji (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc./godzinę), z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawka i odstęp między dawkami zależy od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

SEDACJA NA ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

Pożądany poziom sedacji osiąga się przez stopniowe zwiększanie dawki midazolamu, a następnie albo ciągłą infuzję, albo powtarzane bolusy, zależnie od potrzeb klinicznych, stanu pacjenta, wieku oraz jednocześnie stosowanego leczenia (patrz punkt 4.5).

Dorośli

Dożylna dawka wysycająca: od 0,03 do 0,3 mg/kg mc. należy podawać powoli w dawkach podzielonych. Każdą dawkę dodawaną wynoszącą od 1 do 2,5 mg należy podawać przez 20 do 30 sekund z 2-minutową przerwą przed podaniem następnej dawki. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę wysycającą należy zmniejszyć lub pominąć. Jeśli midazolam podawany jest razem z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi, leki te należy podać jako pierwsze, aby sedatywne działanie midazolamu nakładało się bezpiecznie na sedację wywołaną przez lek przeciwbólowy.

Podtrzymująca dawka dożylna: dawki te mogą mieścić się w zakresie od 0,03 do 0,2 mg/kg mc./godzinę. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji należy oceniać regularnie. Podczas długotrwałej sedacji może rozwinąć się tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

Dzieci i młodzież

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy

Wcześniejakom urodzonym przed 32. tygodniem ciąży midazolam należy podawać w ciągłej infuzji dożylny, zaczynając od dawki 0,03 mg/kg mc./godzinę (0,5 µg/kg mc./min), a noworodkom urodzonym po 32. tygodniu ciąży i dzieciom do 6. miesiąca życia zaczynając od dawki 0,06 mg/kg mc./godzinę (1 µg/kg mc./min).

U wcześniaków, noworodków i dzieci do 6. miesiąca życia nie zaleca się stosowania dożylnych dawek nasycających. Zamiast tego infuzję można podawać szybciej przez pierwsze kilka godzin w celu uzyskania terapeutycznego stężenia leku w osoczu. Szybkość infuzji należy uważnie i często kontrolować, zwłaszcza po pierwszych 24 godzinach, w celu podawania możliwie najmniejszej skutecznej dawki i zmniejszenia ryzyka kumulacji leku w organizmie.

Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i wysycenia hemoglobiny tlenem.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

Zaintubowanym i wentylowanym mechanicznie dzieciom należy powoli podawać dożylną dawkę wysycającą od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. przez co najmniej 2 do 3 minut, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Midazolamu nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Po podaniu dawki wysycającej należy rozpocząć ciągłą infuzję dożylną w dawce od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./godzinę (1 do 2 µg/kg mc./min). W razie konieczności szybkość infuzji można zwiększać lub zmniejszać (zazwyczaj o 25% szybkości początkowej lub kolejnej), bądź podać dodatkowe dawki dożylnego midazolamu w celu zwiększenia lub utrzymania pożądanego działania. Na początku infuzji midazolamu u hemodynamicznie niewydolnych pacjentów zwykle stosowaną dawkę wysycającą należy stopniowo zwiększać w niewielkich etapach, a pacjenta monitorować na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej, np. niedociśnienia tętniczego. Pacjenci ci są również podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

U wcześniaków, noworodków i 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 rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml.

STOSOWANIE W SZCZEGÓLNYCH POPULACJACH PACJENTÓW

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens podanego dożylnie midazolamu i wydłużają okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Dlatego możliwe jest nasilenie i wydłużenie klinicznych skutków działania leku. Wymaganą dawkę midazolamu można zmniejszyć i odpowiednio monitorować parametry życiowe pacjenta (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Patrz wyżej oraz punkt 4.4.

SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania dożylnego, domięśniowego i doodbytniczego, zgodnie z instrukcją podaną wyżej.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (midazolam), na benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Sedacja płytka u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową lub ostrą depresją oddechową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Midazolam powinien być podawany wyłącznie przez doświadczonych lekarzy w placówce wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania układu oddechowego i krążenia oraz przez osoby przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu spodziewanych zdarzeń niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej.

Opisywano ciężkie działania niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego, w tym depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu incydentów zagrażających życiu jest większe w razie zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub stosowania dużych dawek (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w leczeniu podstawowym zaburzeń psychiatrycznych.

Konieczna jest szczególna ostrożność podczas stosowania sedacji płytkiej u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego (patrz punkt 4.3).

Podczas podawania midazolamu w celu premedykacji, obowiązkowe jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą wystąpić objawy przedawkowania.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu pacjentom z grup dużego ryzyka:

- dorosłych w wieku powyżej 60 lat,
- pacjentów przewlekle chorych lub wyniszczonych, np.
 - pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową (patrz także punkt 4.3),
 - pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby benzodiazepiny mogą wywoływać lub nasilać encefalopatię) lub zaburzeniami czynności serca,

- dzieci i młodzieży, zwłaszcza pacjentów niestabilnych krążeniowo.

Pacjenci należący do wymienionych grup dużego ryzyka wymagają stosowania mniejszych dawek (patrz punkt 4.2) i powinni być stale monitorowani, czy nie występują u nich wczesne objawy zaburzeń czynności życiowych.

Tak jak w przypadku wszystkich substancji o potencjalnym działaniu depresyjnym na OUN i (lub) zwiotczającym mięśnie szkieletowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu chorym z miastenią.

Tolerancja

Opisywano zmniejszenie skuteczności midazolamu, gdy stosowany był do długotrwałej sedacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Uzależnienie

Należy pamiętać, że midazolam stosowany do długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) może spowodować rozwój uzależnienia fizycznego. Ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem stosowania leku, jest również większe u pacjentów z nadużywaniem alkoholu i (lub) leków w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy odstawienia

Podczas długotrwałego stosowania midazolamu u pacjentów przebywających w oddziale intensywnej opieki medycznej może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. Dlatego nagłe odstawienie leku może wywołać objawy odstawienia, np. bóle głowy, biegunkę, ból mięśni, bardzo silny lęk, napięcie, niepokój psychoruchowy, splątanie, drażliwość, bezsenność z odbicia, 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 objawów odstawienia jest większe po nagłym odstawieniu leku, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Niepamięć

Podczas stosowania dawek leczniczych może wystąpić niepamięć następcza (często działanie to jest bardzo pożądane przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki. Przedłużająca się niepamięć może stanowić problem w przypadku pacjentów ambulatoryjnych, których wypisuje się zaraz po zabiegu. Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub gabinet wyłącznie w towarzystwie osoby towarzyszącej.

Reakcje paradoksalne

Istnieją doniesienia o występowaniu po podaniu midazolamu reakcji paradoksalnych, takich jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), nadmierna aktywność, wrogość, urojenia, napady agresji, agresywność, lęk, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niekorzystne efekty behawioralne, napadowe pobudzenie i akty przemocy. Reakcje te mogą występować po zastosowaniu dużych dawek i (lub) 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.

Zmieniona eliminacja midazolamu

Eliminację midazolamu mogą zmienić związki hamujące lub indukujące aktywność CYP3A4, dlatego może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki midazolamu (patrz punkt 4.5). Eliminacja midazolamu może być też opóźniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zmniejszoną 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.

Dzieci

U niestabilnych krążeniowo dzieci obserwowano zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia, dlatego w tej populacji pacjentów należy unikać szybkiego podawania dożylnego.

Wcześnieiki i noworodki

Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się szczególną ostrożność podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie już bez 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.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

W tej populacji pacjentów midazolam jest wskazany do sedacji wyłącznie w warunkach OIOM-u. Pacjenci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatni na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, dlatego zasadnicze znaczenie ma zwiększanie dawki o małe przyrosty, aż do osiągnięcia odpowiedniego efektu klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i wysycenia hemoglobiny tlenem (patrz także wyżej akapit „Wcześnieiki i noworodki”).

Jednoczesne stosowanie alkoholu i (lub) leków działających hamująco na OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania midazolamu z alkoholem i (lub) substancjami wpływającymi depresyjnie na OUN, gdyż może to nasilać kliniczne skutki działania midazolamu, również z możliwością silnej sedacji (która może prowadzić do śpiączki lub zgonu) lub klinicznie istotnej depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

Należy unikać stosowania midazolamu, tak jak innych benzodiazepin, u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu lub leków.

Kryteria wypisania pacjenta do domu

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

Dodatkowe informacje

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam jest metabolizowany przy udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5. Substancje hamujące lub indukujące aktywność CYP3A4 mogą zwiększać i zmniejszać stężenie leku w osoczu, a w konsekwencji działanie midazolamu, co wymaga odpowiedniego dostosowania jego dawki. 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. Przyczyną jest fakt, że po podaniu doustnym zmienia się zarówno klirens, jak i biodostępność, zaś po podaniu pozajelitowym zmienia się jedynie klirens ogólnoustrojowy. Po jednorazowym podaniu dożylnym midazolamu wpływ na maksymalny efekt kliniczny uwarunkowany hamowaniem CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania leku może być wydłużony. Jednak długotrwałe podawanie midazolamu powoduje w razie zahamowania aktywności CYP3A4 nasilenie działania i wydłużenie czasu działania leku.

Nie przeprowadzono badań wpływu modulacji CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym. Oczekuje się, że interakcje te będą słabiej wyrażone po podaniu

doodbytniczym niż doustnym, gdyż 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.

Dlatego zaleca się uważne monitorowanie skutków klinicznych i parametrów życiowych w trakcie stosowania midazolamu, biorąc pod uwagę, że po jednoczesnym zastosowaniu inhibitora CYP3A4, nawet jednorazowym, mogą one być silniej wyrażone i utrzymywać się dłużej. Podawanie w infuzji midazolamu w dużych dawkach lub przez dłuższy czas pacjentom otrzymującym silnie działające inhibitory CYP3A4, np. w ramach intensywnej terapii, może prowadzić do długotrwałego działania nasennego, przedłużenia okresu wybudzania i depresji oddechowej, dlatego może być konieczne dostosowanie dawki.

W przypadku pobudzenia aktywności należy wziąć pod uwagę, że indukcja wymaga kilku dni do uzyskania maksymalnego działania i również kilku dni do ustąpienia. W przypadku krótkotrwałego stosowania tego leku można oczekiwać słabiej wyrażonych interakcji z midazolamem w przeciwieństwie do kilkudniowego podawania leku indukującego CYP3A4. Jednak w przypadku silnie działających leków indukujących CYP3A4 nie można wykluczyć indukcji CYP3A4 podczas ich krótkotrwałego stosowania.

Nie wiadomo, aby midazolam zmieniał farmakokinetykę innych produktów leczniczych.

Produkty lecznicze hamujące aktywność CYP3A4

Azolowe leki przeciwgrzybicze

- *Ketokonazol* 5-krotnie zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłuża około trzykrotnie. Jeśli midazolam ma być podany pozajelitowo razem z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, leki należy podać w oddziale intensywnej opieki medycznej lub na podobnym oddziale, gdzie możliwe jest ściśle monitorowanie kliniczne i wdrożenie odpowiedniego postępowania w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć podawanie fluktuacyjne i dostosowanie dawkowania, zwłaszcza jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka dożylna midazolamu. To samo zalecenie może dotyczyć też innych azolowych leków przeciwgrzybiczych (patrz niżej), gdyż opisywano zwiększone, choć nie aż tak nasilone działanie sedacyjne midazolamu stosowanego dożylnie.
- *Worykonazol* 3-4-krotnie zwiększa ekspozycję na podany dożylnie midazolam i około 3-krotnie wydłuża okres półtrwania.
- *Flukonazol* i *itronazol* zwiększają 2 do 3 razy stężenie w osoczu podawanego dożylnie midazolamu. Itronazol wydłuża 2,4-krotnie, a flukonazol 1,5-krotnie okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
- *Pozakonazol* około dwukrotnie zwiększa stężenie 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, itronazolem i worykonazolem.

Midazolam w ampułkach nie jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Antybiotyki makrolidowe

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

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- *Telitromycyna*: zwiększa 6-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego doustnie.
- *Roksytromycyna*: choć nie ma informacji dotyczących stosowania roksytromycyny łącznie z podawanym dożylnie midazolamem, niewielki wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie

eliminacji midazolamu podawanego w postaci tabletek doustnych (wydłużenie o 30%) wskazuje, iż wpływ roksytromycyny na farmakokinetykę midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.

Dożylne leki znieczulające

- Dożylnie podawany propofol zmienia dyspozycję dożylnie podawanego midazolamu (1,6-krotne zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania).

Inhibitory proteazy HIV

- *Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV*: inhibitory proteazy mogą znacząco zwiększyć stężenie jednocześnie stosowanego midazolamu. Podczas jednoczesnego stosowania dożylnego midazolamu i lopinawiru z rytonawirem stężenie midazolamu w osoczu zwiększyło się 5,4-krotnie i podobnie wydłużył się okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Jeśli midazolam podawany jest jednocześnie z inhibitorami proteazy HIV, leczenie powinno się odbywać w sposób opisany wyżej dla azolowych leków przeciwgrzybiczych – 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 stosowanego doustnie

Dane dotyczące innych inhibitorów CYP3A4 wskazują na możliwość znacznie większych stężeń midazolamu w osoczu w przypadku jego podawania drogą doustną. Dlatego nie należy łącznie stosować inhibitorów proteazy i doustnych postaci midazolamu.

Antagoniści wapnia

- *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%.

Różne produkty lecznicze/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 w osoczu midazolamu podawanego doustnie 4,6-krotnie i 1,6-krotnie wydłuża okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
- *Aprepitant* w sposób zależny od dawki zwiększa 3,3-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego doustnie w dawce 80 mg/dobę i około 2-krotnie wydłuża jego końcowy okres półtrwania.

Produkty lecznicze indukujące aktywność CYP3A4

- *Ryfampicyna* podawana w dawce 600 mg/dobę zmniejsza po 7 dniach stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 60% i skraca okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 50-60%.
- *Tikagrelor* jest słabym induktorem CYP3A, ale tylko w niewielkim stopniu wpływa na ekspozycję na dożylnie podawany midazolam (-12%) i na 4-hydroksymidazolam (-23%).

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- *Ryfampicyna* zmniejsza u zdrowych osób stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie o 96% i prawie całkowicie znosi jego działania psychomotoryczne.
- *Karbamazepina/fenytoina*: Stosowanie karbamazepiny lub fenytoiny w dawkach wielokrotnych powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie nawet o 90% i skraca okres półtrwania w 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 *efawiren* 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 indukuje CYP3A4. Wielokrotnie podawany powodował zmniejszenie ekspozycji na midazolam średnio o 39% (u niektórych osób do 80%).

Leki roślinne i pożywienie

- *Ziele dziurawca* zmniejsza stężenie w osoczu midazolamu o około 20-40% ze skróceniem okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 15-17%. Efekt indukujący CYP3A4 zależy od użytego wyciągu z ziela dziurawca.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- *Kwercetyna* (również zawarta w *milorzębie japońskim*, *gingko 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.

Farmakodynamiczne interakcje lekowe (ang. DDI - Drug-Drug Interactions)

Jednoczesne stosowanie midazolamu i innych leków uspokajająco-nasennych oraz leków wywołujących depresję OUN, a także alkoholu, może prawdopodobnie prowadzić do nasilenia działania sedacyjnego i depresji oddechowej.

Lekami tymi są na przykład pochodne opioidów (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub w leczeniu substytucyjnym), leki przeciwpsychotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, antagoniści receptora histaminowego H₁ starszej generacji oraz leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.

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

Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) wziewnych środków znieczulających.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące midazolamu są niewystarczające do dokonania oceny bezpieczeństwa jego stosowania podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogennego, ale inne benzodiazepiny powodowały działanie fetotoksyczne. Nie ma danych dotyczących ekspozycji na midazolam w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Istnieją doniesienia, że podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub podczas wprowadzenia do znieczulenia w cięciu cesarskim wywołuje działania niepożądane 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 matek, które stosowały długotrwale 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 razie wyraźnej konieczności, jednak preferuje się unikanie jego stosowania do cięcia cesarskiego.

Ryzyko dla noworodka należy uwzględnić podczas stosowania midazolamu w zabiegach chirurgicznych wykonywanych bezpośrednio przed terminem rozwiązania.

Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić przerwanie karmienia piersią na 24 godziny po otrzymaniu midazolamu.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Midazolam 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 towarzyszyła druga osoba.

Niedostateczna ilość snu lub spożywanie alkoholu zwiększa prawdopodobieństwo osłabienia, czujności i uwagi.

4.8 Działania niepożądane

Do oceny częstości działań niepożądanych zastosowano następujące definicje:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana	Nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych, występujących z nieznaną częstością działań niepożądanych midazolamu należą: wstrząs anafilaktyczny i ciężkie działania niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego, w tym:

- zatrzymanie czynności serca
- niedociśnienie tętnicze
- bradykardia
- rozszerzenie naczyń krwionośnych
- depresja układu oddechowego
- bezdech
- zatrzymanie oddechu
- duszność
- skurcz krtani

Zdarzenia zagrażające życiu są bardziej prawdopodobne u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 60 lat oraz u osób z wcześniejszą niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca,

zwłaszcza jeśli midazolam podawany jest w zbyt szybkim wstrzyknięciu lub w dużej dawce (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Po wstrzyknięciu midazolamu notowano wymienione niżej działania niepożądane:

Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, omamy, zmiany libido, pobudzenie*, wrogość*, złość*, agresja*, pobudzenie*, fizyczne uzależnienie od leku i zespół odstawienia, nadużywanie leku
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśni)*, nadmierna aktywność*, sedacja (długotrwała i pooperacyjna), osłabiona czujność, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja Niepamięć następcza, której czas trwania jest bezpośrednio związany z podaną dawką. U wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie obserwowano drgawki. Drgawki wywołane odstawieniem leku.
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca, bradykardia, zespół Kounisa****
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcie i suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Częstość nieznana	Upadki i złamania kości***
Uwarunkowania społeczne	Częstość nieznana	Akty przemocy*

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

** Może się ona utrzymywać po zakończeniu zabiegu, a w pojedynczych przypadkach notowano przedłużającą się niepamięć (patrz punkt 4.4).

*** Ryzyko upadków i złamań jest większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki sedatywne i (lub) alkohol oraz u osób w podeszłym wieku.

****szczególnie po podaniu pozajelitowym

Uzależnienie: zastosowanie midazolamu, nawet w dawkach leczniczych, może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. Po długotrwałym podawaniu dożylnym odstawienie midazolamu, zwłaszcza nagle, może wywołać objawy odstawienia, w tym drgawki z odstawienia (patrz punkt 4.4).
Zgłaszano przypadki nadużywania leku.

Midazolam nie jest substratem transporterów leków.

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

Tak jak inne benzodiazepiny, midazolam często powoduje senność, ataksję, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie samego midazolamu rzadko zagraża życiu, ale może prowadzić do braku odruchów, bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej, a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Śpiączka, jeśli wystąpi, trwa zwykle kilka godzin, ale może przedłużać się i występować cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Depresyjne działanie benzodiazepin na ośrodek oddechowy jest silniejsze u osób z chorobami układu oddechowego. Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu.

Postępowanie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i wdrażać postępowanie wspomagające zależnie od stanu klinicznego pacjenta. W szczególności chorzy mogą wymagać objawowego leczenia zaburzeń oddechowo-krążeniowych lub zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli midazolam został przyjęty doustnie, należy zapobiegać dalszemu wchłanianiu, podając np. w ciągu 1-2 godzin węgiel aktywowany. U pacjentów z ospałością należy obowiązkowo zabezpieczyć drogi oddechowe. W przypadku zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, choć procedura ta nie jest uważana za rutynową. W razie ciężkiej depresji OUN należy rozważyć podanie flumazenilu – antagonisty benzodiazepin. Flumazenil należy podawać tylko w ściśle kontrolowanych warunkach. Ma on krótki okres półtrwania (około godziny), dlatego 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). Dalsze informacje na temat prawidłowego stosowania flumazenilu znajdują się w Charakterystyce tego produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające; pochodne benzodiazepiny
Kod ATC: N05CD08

Midazolam ma działanie nasenne i uspokajające, które występuje szybko po podaniu i jest krótkotrwałe. Wykazuje również działanie przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe i zwiotczające mięśnie. Po podaniu jednorazowym i (lub) wielokrotnym midazolam osłabia funkcje psychoruchowe, ale

powoduje bardzo niewielkie zmiany hemodynamiczne.

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

Chemicznie midazolam jest pochodną imidazobenzodiazepiny. Wolna zasada jest substancją lipofilną, słabo rozpuszczalną w wodzie.

Zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia tworzenie w reakcji z kwasami rozpuszczalnych w wodzie soli midazolamu. Pozwala to na przygotowanie trwałego i dobrze tolerowanego roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

W połączeniu z szybkim metabolizmem powoduje to szybkie i krótkotrwałe działanie. Ze względu na małą toksyczność midazolam ma szeroki zakres terapeutyczny.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Midazolam szybko i całkowicie wchłania się z tkanki mięśniowej. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga w ciągu 30 minut. Bezwzględna dostępność biologiczna 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 wynosi około 50%.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu midazolamu krzywa zależności stężenia w osoczu od czasu wykazuje jedną lub dwie oddzielne fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 0,7-1,2 l/kg mc. Midazolam wiąże się w 96-98% z białkami osocza. Większość leku wiąże się z albuminami.

Midazolam wolno i w nieznacznych ilościach przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykazano, że u ludzi midazolam przenika powoli barierę łożyskową i dostaje się do krążenia płodowego.

Niewielkie ilości midazolamu przenikają też do mleka kobiecego.

Midazolam nie jest substratem transporterów leków.

Metabolizm

Midazolam jest prawie całkowicie eliminowany w procesach biotransformacji. Około 30-60% dawki jest eliminowane przez wątrobę. Midazolam podlega hydroksylacji przez izoenzym 3A4 cytochromu P450, a głównym metabolitem w moczu i osoczu jest α -hydroksymidazolam. Stężenie α -hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12% stężenia związku macierzystego. Choć α -hydroksymidazolam jest farmakologicznie czynny, ale po dożylnym podaniu midazolamu odpowiada w niewielkim tylko stopniu (około 10% efektu) za działanie leku.

Wydalanie

U młodych zdrowych ochotników okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji wynosi 1,5-2,5 godziny, a 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 wydalanany jest głównie przez nerki (60-80% wstrzykniętej dawki) jako sprzężony z kwasem glukuronowym α -hydroksymidazolam. Mniej niż 1% leku wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej. Kinetyka eliminacji midazolamu jest taka sama w przypadku infuzji dożylnej i po podaniu w postaci bolusa.

Wielokrotne podawanie midazolamu nie powoduje indukcji enzymów uczestniczących w jego metabolizmie.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Okres półtrwania może w fazie eliminacji być wydłużony u dorosłych w wieku powyżej 60 lat nawet czterokrotnie.

Dzieci i młodzież

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

Okres półtrwania w fazie eliminacji u noworodków wynosi średnio 6-12 godzin, prawdopodobnie ze względu na niedojrzałość wątroby. Ponadto stwierdza się mniejszy klirens (patrz punkt 4.4). Noworodki z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek związanymi z asfiksją są narażone na niespodziewanie duże stężenie midazolamu w surowicy na skutek znacznie zmniejszonego i zmiennego klirensu.

Pacjenci otyli

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji u pacjentów z marskością wątroby może być wydłużony, a klirens mniejszy niż u zdrowych ochotników (patrz punkt 4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest zmieniona. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek następuje akumulacja głównego metabolitu midazolamu (glukuronid alfa-hydroksymidazolamu) o nieznaczej 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 w fazie eliminacji może być wydłużony nawet sześciokrotnie.

Pacjenci z niewydolnością serca

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu płodności szczurów dawki do 10 razy większe od dawek stosowanych w praktyce klinicznej nie miały niepożądanego wpływu na płodność.

Nie ma innych istotnych dla lekarza danych nieklinicznych poza tymi, które wymieniono w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Midazolam Sandoz 1 mg/ml

Sodu chlorek
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

Midazolam Sandoz 5 mg/ml

Sodu chlorek
Kwas solny
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Midazolam Sandoz **nie jest** zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

- 6% (w/v) roztwór dekstranu (z 0,9% roztworem sodu chlorku) w dekstrozie
- zasadowe roztwory do wstrzykiwań. Midazolam wytrąca się w roztworze zawierającym wodorowęglan sodu.

Produktu leczniczego nie mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Midazolam Sandoz 1 mg/ml

3 lata

Midazolam Sandoz 5 mg/ml

5 lat

Okres ważności po otwarciu ampułki

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonych roztworów przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (15-25°C) lub przez 3 dni w temperaturze od +2°C do +8°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt leczniczy należy użyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli nie, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin, a temperatura powinna wynosić od +2°C do +8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I.

Wielkość opakowań

Midazolam Sandoz 1 mg/ml

Tekturowe pudełko zawierające 5 ampulek po 5 ml.

Midazolam Sandoz 5 mg/ml

Tekturowe pudełko zawierające 5 ampulek po 1 ml.

Tekturowe pudełko zawierające 5 ampulek po 3 ml.

Tekturowe pudełko zawierające 5 ampulek po 10 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Midazolam Sandoz jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

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

W celu podania ciągłej infuzji dożylniej zawartość ampulek produktu Midazolam Sandoz można rozcieńczyć 0,9% (9 mg/ml) roztworem sodu chlorku, 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy, 10% (100 mg/ml) roztworem glukozy, roztworem Ringera lub roztworem Hartmanna w stosunku 15 mg midazolamu na 100 do 1000 ml roztworu do infuzji (patrz niżej):

Ampułka	Moc (mg/ml)	Liczba potrzebnych ampulek	Całkowita objętość ampulek (ml)	Rozcieńczalnik	Końcowa objętość (ml)	Końcowe stężenie (mg/ml)
5 mg/ 5 ml	1	3	15	• 0,9% (9 mg/ ml) roztwór sodu chlorku • 5% (50 mg/ ml) roztwór glukozy • 10% (100 mg/ ml) roztwór glukozy • roztwór Ringera • roztwór Hartmanna	100 do 1000	0,015 do 0,15
5 mg/ ml	5	3	3			
15 mg/ 3 ml	5	1	3			
50 mg/ 10 ml	5	1	3			

Ampułki produktu Midazolam Sandoz przeznaczone są do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przed podaniem ampułki i roztwór należy obejrzeć. Nie wolno używać tego produktu leczniczego, jeśli ampłka nie jest szczelna lub roztwór nie jest wolny od cząstek stałych lub zmienił zabarwienie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Midazolam Sandoz 1 mg/ml Pozwolenie nr 20934

Midazolam Sandoz 5 mg/ml Pozwolenie nr 20935

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4.02.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.12.2018 r.

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

01.08.2023 r.