

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIDANIUM, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

MIDANIUM, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera, odpowiednio, 1 mg lub 5 mg midazolamu (*Midazolamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

1 ml produkt leczniczego zawiera 3,16 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Midanium, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty płyn

Midanium, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam jest lekiem krótko działającym, podawanym w celu wywołania senności, stosowanym we wskazaniach wymienionych poniżej.

Dorośli

Sedacja z zachowaniem świadomości przed i podczas zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez

Znieczulenie

- premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego
- wprowadzenie do znieczulenia ogólnego
- jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu złożonym

Sedacja w oddziałach intensywnej opieki medycznej

Dzieci

Sedacja z zachowaniem świadomości przed i podczas zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez

Znieczulenie

- premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Standardowe dawkowanie

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

Wskazanie	Dorośli poniżej 60 lat	Dorośli 60 lat i powyżej, osłabieni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Sedacja z zachowaniem świadomości	Dożylnie: Dawka początkowa: 2 – 2,5 mg Dawki dodatkowe: 1 mg Dawka całkowita: 3,5 – 7,5 mg	Dożylnie: Dawka początkowa: 0,5 – 1 mg Dawki dodatkowe: 0,5 – 1 mg Dawka całkowita: <3,5 mg	Dożylnie, od 6 miesięcy do 5 lat: Dawka początkowa: 0,05 – 0,1 mg/kg mc. Dawka całkowita: <6 mg Dożylnie, 6 lat - 12 lat: Dawka początkowa: 0,025 – 0,05 mg/kg mc. Dawka całkowita: <10 mg Doodbytniczo, powyżej 6 miesięcy: 0,3 – 0,5 mg/kg mc. Domięśniowo, 1 - 15 lat: 0,05 – 0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego	Domięśniowo: 0,07 – 0,1 mg/kg mc. Dożylnie: 1-2 mg; dawkę można powtarzać	Domięśniowo: 0,025 – 0,05 mg/kg mc. Dożylnie: Dawka początkowa: 0,5 mg; jeżeli zachodzi konieczność, dawkę można powoli zwiększać.	Doodbytniczo, powyżej 6 miesięcy: 0,3 – 0,5 mg/kg mc. Domięśniowo, 1 - 15 lat: 0,08 – 0,2 mg/kg mc.
Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego	Dożylnie: 0,15 – 0,2 mg/kg mc. (0,3 – 0,35 bez premedykacji)	Dożylnie: 0,05 – 0,15 mg/kg mc. (0,15 – 0,3 bez premedykacji)	
Jako składnik o działaniu	Dożylnie: Dawki powtarzane:	Dożylnie:	

sedacyjnym w znieczuleniu złożonym	0,03 – 0,1 mg/kg mc. lub wlew ciągły 0,03 – 0,1 mg/kg mc./h	Dawki mniejsze niż zalecane dorosłym poniżej 60 lat	
Sedacja w oddziałach intensywnej opieki medycznej	Dożylnie: Dawka nasycająca: 0,03 – 0,3 mg/kg mc. podawana po 1-2,5 mg. Dawka podtrzymująca: 0,03 – 0,2 mg/kg mc./h	Dożylnie: Dawka nasycająca: 0,03 – 0,3 mg/kg mc. podawana po 1-2,5 mg. Dawka podtrzymująca: 0,03 – 0,2 mg/kg mc./h	Dożylnie, noworodki poniżej 32 tygodni wieku płodowego: 0,03 mg/kg mc./h Dożylnie, noworodki powyżej 32 tygodni wieku płodowego i dzieci do 6 miesięcy: 0,06 mg/kg mc./h Dożylnie, powyżej 6 miesięcy: Dawka nasycająca: 0,05 – 0,2 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,06 – 0,12 mg/kg mc./h

SEDACJA Z ZACHOWANIEM ŚWIADOMOŚCI

Przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi, midazolam należy podawać dożylnie. Dawkę należy dostosować do indywidualnego stanu pacjenta i podawać stopniowo. Nie należy wstrzykiwać szybko lub podawać w pojedynczym wstrzyknięciu (bolusie). Początek działania uspokajającego może u poszczególnych pacjentów wystąpić w różnym czasie po podaniu, zależnie od stanu pacjenta i sposobu podawania leku (np. szybkości podawania, wielkości dawki). W razie konieczności, jeśli wymaga tego stan pacjenta, można podać kolejne dawki. Działanie leku rozpoczyna się po około 2 minutach po podaniu. Maksymalny efekt obserwuje się po 5-10 minutach.

Dorośli

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

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

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

Dzieci

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

Niemowlęta i małe dzieci poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie większych dawek (w mg/kg mc.) niż starsze dzieci i młodzież.

Dzieci poniżej 6 miesięcy – są szczególnie narażone na niedrożność dróg oddechowych i hipowentylację. Dlatego nie zaleca się podawania midazolamu w celu osiągnięcia sedacji u dzieci poniżej 6 miesięcy.

Dzieci od 6 miesięcy do 5 lat: dawka początkowa 0,05 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc. Dla uzyskania zamierzonego efektu może być konieczne podanie do 0,6 mg/kg mc., jednak nie należy przekraczać dawki całkowitej 6 mg. Po podaniu większych dawek midazolamu wzrasta ryzyko hipowentylacji i przedłużenia się sedacji.

Dzieci od 6 do 12 lat: dawka początkowa 0,025 mg/kg mc. do 0,05 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej do 0,4 mg/kg mc; maksymalnie do 10 mg. Po podaniu większych dawek midazolamu wzrasta ryzyko hipowentylacji i przedłużenia się sedacji.

Dzieci od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Doodbytniczo: całkowita dawka midazolamu wynosi zwykle od 0,3 mg/kg mc. do 0,5 mg/kg mc., podana jednorazowo. Podanie doodbytnicze powinno być wykonane z użyciem strzykawki z założonym plastikowym aplikatorem. Jeśli objętość roztworu przeznaczona do podania jest zbyt mała, należy dodać wody do maksymalnej objętości 10 ml. Nie należy powtarzać podawania dawki doodbytniczo.

Nie zaleca się podawania midazolamu tą drogą dzieciom poniżej 6 miesięcy, ponieważ dla tej grupy pacjentów dostępne dane są ograniczone.

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

Dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg nie zaleca się podawania roztworu midazolamu w stężeniu wyższym niż 1 mg/ml. Większe stężenia leku należy rozcieńczać do 1 mg/ml.

ZNIECZULENIE

- Premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego

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

Dorośli

W celu osiągnięcia sedacji przedoperacyjnej i niepamięci dotyczącej okresu przedoperacyjnego, osobom zaliczonym do I i II grupy według klasyfikacji ASA oraz pacjentom poniżej 60 lat zaleca się podanie dożylnie dawki 1-2 mg, którą można powtarzać w zależności od potrzeb, lub domięśniowo 0,07 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc. midazolamu. U osób powyżej 60 lat, osłabionych, przewlekle chorych dawkę należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnego stanu pacjenta.

- Wstrzyknięcie dożylnie: zalecana dawka początkowa 0,5 mg; jeżeli zachodzi konieczność, dawkę można powoli zwiększać.
- Wstrzyknięcie domięśniowe od 0,025 mg/kg mc. do 0,05 mg/kg mc.
- W przypadku jednoczesnego podawania leków narkotycznych dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zwykle stosowana dawka to 2 do 3 mg.

Dzieci

Noworodki i dzieci poniżej 6 miesięcy

Nie zaleca się stosowania produktu u dzieci poniżej 6 miesięcy, ponieważ dane dotyczące stosowania są ograniczone.

Dzieci powyżej 6 miesięcy

Doodbytniczo: całkowita dawka midazolamu, zwykle mieszcząca się w zakresie od 0,3 mg/kg mc. do 0,5 mg/kg mc. powinna być podana od 15 do 30 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia. Podanie doodbytnicze powinno być wykonane z użyciem strzykawki z założonym plastikowym aplikatorem. Jeśli objętość przeznaczona do podania jest mała, można dodać wody do całkowitej objętości 10 ml.

Domięśniowo: ponieważ podanie tą drogą jest bolesne, należy je ograniczyć tylko do sytuacji wyjątkowych. Zaleca się podawanie doodbytnicze. Skuteczne i bezpieczne dawki podawane domięśniowo mieszczą się w zakresie od 0,08 mg/kg mc. do 0,2 mg/kg mc. Dzieci w wieku 1-15 lat wymagają proporcjonalnie większych dawek w porównaniu z dorosłymi, w przeliczeniu na masę ciała.

Dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg nie zaleca się podawania roztworu midazolamu w stężeniu wyższym niż 1 mg/ml. Większe stężenia należy rozcieńczać do 1 mg/ml.

- **Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego**

Dorośli

Jeśli midazolam jest stosowany w celu wprowadzenia do znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, indywidualne reakcje pacjentów na lek mogą być różne. Dawkę należy podawać stopniowo do osiągnięcia zamierzonego efektu, biorąc pod uwagę wiek i stan pacjenta. Jeśli midazolam jest podawany przed innymi lekami dożylnymi lub środkami do inhalacji stosowanymi do wprowadzenia do znieczulenia lub razem z tymi lekami, zazwyczaj stosowaną dawkę początkową każdego ze środków należy znacząco zmniejszyć, niekiedy aż do 25% zwykle stosowanej dawki początkowej.

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

Pacjenci poniżej 60 lat poddani premedykacji: zazwyczaj stosowana dawka dożylna to 0,15 mg/kg mc. do 0,2 mg/kg mc.

Pacjenci w wieku poniżej 60 lat bez premedykacji - dawka powinna być większa (dożylnie 0,3 mg/kg mc. do 0,35 mg/kg mc.). Jeśli to konieczne do pełnej indukcji, można podawać dodatkowe wstrzyknięcia po ok. 25% dawki początkowej. Można również dokończyć wprowadzenie do znieczulenia ogólnego za pomocą anestetyków wziewnych. W przypadkach opornych, można podać w celu osiągnięcia indukcji do 0,6 mg/kg mc. midazolamu, ale po tak dużych dawkach wybudzenie może być przedłużone.

Pacjenci powyżej 60 lat poddani premedykacji, osłabieni lub przewlekle chorzy: dawkę należy znacząco zmniejszyć, np. do 0,05 – 0,15 mg/kg mc. podawać dożylnie przez 20-30 sekund i poczekać 2 minuty na efekt.

Pacjenci bez premedykacji w wieku powyżej 60 lat: wymagają zazwyczaj zastosowania większej dawki midazolamu do wprowadzenia do znieczulenia – zaleca się dawkę początkową 0,15 mg/kg mc. do 0,3 mg/kg mc. Pacjenci z ciężkimi chorobami układowymi lub osłabieni, u których nie stosowano

premedykacji, wymagają zazwyczaj zastosowania mniejszej dawki midazolamu - zwykle wystarcza dawka 0,15 mg/kg mc. do 0,25 mg/kg mc.

- **Znieczulenie złożone (midazolam jako składnik o działaniu sedacyjnym)**

Dorośli

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

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

SEDACJA W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

Pożądaný stopień sedacji jest osiąganý poprzez stopniowe zwiększanie dawki midazolamu, a następnie ciągły wlew dożylny lub powtarzane wstrzyknięcia, w zależności od potrzeb klinicznych, stanu i wieku pacjenta oraz ewentualnie innych stosowanych leków (patrz pkt 4.5).

Dorośli

Dożylna dawka nasycająca: 0,03 mg/kg mc. do 0,3 mg/kg mc. midazolamu podawana powoli, w kolejnych wstrzyknięciach. Każde pojedyncze wstrzyknięcie w ilości 1 mg do 2,5 mg powinno być podawane przez 20 do 30 sekund, z zachowaniem 2-minutowej przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami.

W przypadku pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń krwionośnych lub hipotermią dawkę nasycającą należy zmniejszyć lub pominąć.

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

Dożylna dawka podtrzymująca: 0,03 mg/kg mc./h do 0,2 mg/kg mc./h

W przypadku pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń krwionośnych lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji powinien być regularnie oceniany. Podczas długotrwałej sedacji, może rozwinąć się tolerancja – w takim przypadku zachodzi potrzeba zwiększenia dawki.

Dzieci

Noworodki i niemowlęta do 6 miesięcy

Midazolam należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym, rozpoczynając od 0,03 mg/kg mc./h (0,5 µg/kg mc./min) u noworodków w wieku płodowym poniżej 32 tygodni lub 0,06 mg/kg mc./h (1 µg/kg mc./min) u noworodków w wieku płodowym powyżej 32 tygodni i niemowląt do 6 miesięcy. Nie zaleca się stosowania dawek nasycających u wcześniaków, noworodków i niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy. Lek należy podawać we wlewie, przez pierwsze kilka godzin szybszym, w celu osiągnięcia stężenia terapeutycznego w osoczu. Należy dokładnie i często kontrolować szybkość wlewu, szczególnie po pierwszej dobie, aby podać możliwie najmniejsze skuteczne dawki i zapobiec ewentualnej kumulacji leku.

Zaleca się uważną obserwację czynności oddechowej i monitorowanie wysycenia krwi tlenem.

Dzieci powyżej 6 miesięcy

U dzieci powyżej 6 miesięcy, zaintubowanych i sztucznie wentylowanych, dawkę nasycającą: 0,05 mg/kg mc. do 0,2 mg/kg mc. należy podawać dożylnie, powoli przez 2 do 3 minut do osiągnięcia pożądanego klinicznego efektu.

Midazolamu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Po dawce nasycającej podaje się ciągły wlew dożylny od 0,06 mg/kg mc./h do 0,12 mg/kg mc./h (1 do 2 µg/kg mc./min). Szybkość

wlewu można zwiększać lub zmniejszać w zależności od potrzeby (zazwyczaj o 25% początkowej lub późniejszej szybkości) lub podawać dożylnie dawki dodatkowe midazolamu, aby zwiększyć lub podtrzymać działanie leku na pożądanym poziomie.

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

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

Nie zaleca się stosowania roztworu midazolamu w stężeniu większym niż 1 mg/ml u wcześniaków, noworodków i dzieci o masie ciała poniżej 15 kg. Większe stężenia należy rozcieńczyć do 1 mg/ml.

Stosowanie w szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu po podaniu dożylnym pojedynczej dawki jest podobna do odnotowywanej u zdrowych ochotników. Jednak po długotrwałym wlewie w oddziałach intensywnej opieki medycznej średni czas działania sedacyjnego u pacjentów z niewydolnością nerek był znacznie dłuższy, najprawdopodobniej ze względu na kumulację glukuronidu α -hydroksymidazolamu.

Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) otrzymujących midazolam w celu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens midazolamu podanego dożylnie ze zwiększeniem końcowego okresu półtrwania. Dlatego działanie kliniczne może być silniejsze i wydłużone. W takim przypadku dawkę midazolamu należy zmniejszyć oraz monitorować czynności życiowe pacjenta (patrz pkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Patrz powyżej oraz poniżej - pkt 4.4

4.3 Przeciwwskazania

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

Stosowanie leku w sedacji z zachowaniem świadomości 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 w pełni wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania czynności układu oddechowego i układu krążenia oraz przez osoby odpowiednio przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu spodziewanych reakcji niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej.

Odnotowano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia i układu oddechowego. Obejmują one: depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddychania i (lub) zatrzymanie akcji serca. Wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne w przypadku zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub podania dużej dawki leku (patrz pkt 4.8).

Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z zaburzeniami oddychania, u których stosuje się produkt w celu wywołania sedacji z zachowaniem świadomości.

Dzieci poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na niedrożność dróg oddechowych i hipowentylację, dlatego też zaleca się podawanie leku stopniowo, z małymi przerwami, do osiągnięcia pożądanego efektu oraz uważną obserwację czynności oddechowej i monitorowanie wysycenia krwi tlenem.

W przypadku stosowania midazolamu w celu uzyskania premedykacji, po podaniu leku konieczna jest obserwacja pacjenta, ponieważ z powodu zróżnicowanej wrażliwości osobniczej mogą wystąpić objawy przedawkowania.

Szczególną ostrożność należy zachować, gdy podaje się midazolam pacjentom z grupy wysokiego ryzyka:

- osobom powyżej 60 lat;
- przewlekle chorym lub osłabionym np.: z przewlekłą niewydolnością oddechową, z przewlekłą niewydolnością nerek, z zaburzeniami czynności wątroby, zaburzeniami czynności serca;
- dzieciom, zwłaszcza z niestabilnym układem krążenia.

Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka należy podawać mniejsze dawki leku (patrz pkt 4.2) oraz obserwować ich pod kątem wystąpienia wczesnych objawów zmian czynności życiowych.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i (lub) zwiotczających mięśnie, należy zachować szczególną ostrożność u osób z miastenią (*myasthenia gravis*).

Tolerancja

Zgłaszano zmniejszenie skuteczności midazolamu stosowanego w długotrwałej sedacji w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Uzależnienie

Należy pamiętać, że w przypadkach długotrwałego stosowania midazolamu w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) może rozwinąć się uzależnienie fizyczne od tego leku. Ryzyko uzależnienia wzrasta ze zwiększaniem dawki i wydłużaniem czasu trwania leczenia; ryzyko to jest także większe u osób z nadużywaniem alkoholu lub uzależnieniem od leków w wywiadzie (patrz pkt 4.8).

Objawy odstawienne

Podczas długotrwałego stosowania midazolamu w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM), może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. W przypadku nagłego zaprzestania stosowania, wzrasta ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych, takich jak: bóle głowy, ból mięśni, lęk, napięcie, niepokój, stan splątania, drażliwość, nawracająca bezsenność, zmiany nastroju, omamy, drgawki. Jeżeli planowane jest odstawienie midazolamu, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych jest większe po nagłym przerwaniu leczenia.

Niepamięć

Midazolam powoduje niepamięć następczą, której czas trwania zależy od podanej dawki (często działanie to jest pożądane w takich sytuacjach jak okres przed zabiegiem chirurgicznym, diagnostycznym lub podczas jego trwania). Przedłużająca się niepamięć może być problemem w przypadku pacjentów, którzy są wypisywani ze szpitala wkrótce po przeprowadzonym zabiegu. Po zastosowaniu midazolamu, pacjent powinien być wypisany ze szpitala lub gabinetu zabiegowego, tylko w towarzystwie opiekuna.

Reakcje paradoksalne

Po zastosowaniu midazolamu odnotowano występowanie reakcji paradoksalnych, takich jak pobudzenie, ruchy mimowolne (w tym toniczno-kloniczne drgawki i drżenie mięśniowe), nadmierna aktywność, wrogie nastawienie, furia, agresywność, napady pobudzenia i akty przemocy. Reakcje te mogą wystąpić po zastosowaniu dużych dawek i (lub) po szybkim wstrzyknięciu. Najwięcej tego typu reakcji odnotowano wśród dzieci i osób w podeszłym wieku.

Zmiany w procesie eliminacji midazolamu

Eliminacja midazolamu może zmieniać się u pacjentów otrzymujących środki, które hamują lub indukują CYP 3A4 i może być wymagane odpowiednie dostosowanie dawki midazolamu (patrz pkt 4.5).

Proces eliminacji midazolamu może być opóźniony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, niską pojemnością minutową serca oraz u noworodków (patrz pkt 5.2).

Wcześnieiki i noworodki

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia bezdechu, należy zachować daleko posuniętą ostrożność podczas podawania leku w celu osiągnięcia sedacji u niezaintubowanych wcześniaków i noworodków. Należy uważnie monitorować częstość oddychania oraz wysycenie krwi tlenem.

Należy unikać podawania noworodkom midazolamu w szybkim wstrzyknięciu.

Noworodki mają zmniejszoną i (lub) niedojrzałą czynność narządów wewnętrznych i są również podatne na głęboki i (lub) przedłużony wpływ midazolamu na czynność układu oddechowego.

Odnotowano zaburzenia hemodynamiki u dzieci z niestabilnością układu sercowo-naczyniowego; należy unikać szybkiego wstrzykiwania dożylnego midazolamu u tych pacjentów.

Dzieci poniżej 6 miesięcy

U tych pacjentów midazolam jest wskazany do stosowania tylko w sedacji w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Pacjenci ci są szczególnie podatni na niedrożność dróg oddechowych i hipowentylację, dlatego też w celu osiągnięcia właściwego efektu klinicznego zaleca się podawanie produktu w dawkach frakcjonowanych, a ponadto monitorowanie czynności oddechowej i wysycenia krwi tlenem (patrz także podpunkt dotyczący wcześniaków i noworodków).

Jednoczesne picie alkoholu / stosowanie leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy

Należy unikać jednoczesnego picia alkoholu i (lub) stosowania leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, ponieważ może to nasilić działanie midazolamu, w tym wywołać ciężką sedację lub ciężką depresję oddechową (patrz pkt 4.5).

Uzależnienie od alkoholu lub leków w wywiadzie

Należy unikać stosowania midazolamu, podobnie jak innych benzodiazepin u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami:

Jednoczesne stosowanie produktu Midanium z opioidami może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Z powodu tych zagrożeń przepisywanie leków uspokajających, np. benzodiazepin, lub leków pochodnych, takich jak Midanium, z opioidami powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których zastosowanie alternatywnego leczenia nie jest możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Midanium równocześnie z opioidami, należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz również ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej oraz sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów (jeżeli dotyczy) o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Kryteria wypisu

Po zastosowaniu midazolamu u pacjenta, powinien on być wypisany ze szpitala lub gabinetu zabiegowego tylko za zgodą lekarza. Zaleca się, aby pacjentowi po wypisaniu towarzyszył opiekun.

Produkt zawiera 0,137 mmol (3,16 mg) sodu w 1 ml co odpowiada 0,16% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany - patrz punkt 6.6. Przy obliczaniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu należy brać pod uwagę ilość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm midazolamu zachodzi za pośrednictwem CYP3A4. Substancje hamujące i pobudzające CYP3A mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie midazolamu w osoczu i w konsekwencji jego działanie – co wymaga modyfikacji dawkowania midazolamu. Farmakokinetyczne interakcje z substancjami pobudzającymi lub hamującymi CYP3A4 są bardziej nasilone po doustnym podaniu midazolamu niż po podaniu dożylnym, przede wszystkim dlatego, że CYP3A4 znajduje się również w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dlatego po podaniu doustnym zmienia się zarówno klirens, jak i dostępność, a po podaniu parenteralnym zmienia się tylko klirens. Po dożylnym podaniu jednorazowej dawki midazolamu maksymalne działanie będzie w niewielkim stopniu zmienione wskutek hamowania CYP3A4, natomiast czas działania będzie wydłużony. Jednak po długotrwałym podawaniu dawek midazolamu, zarówno nasilenie, jak i czas działania zwiększa się, jeżeli będzie inhibicja CYP3A4.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących wpływu modulacji CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym, jednak należy się spodziewać, że interakcje będą mniej nasilone po podaniu doodbytniczym w porównaniu z doustną drogą podania, ponieważ w przypadku podania doodbytniczego omijany jest przewód pokarmowy; wykazano natomiast, że modulacja CYP3A4 nie daje szczególnych różnic po podaniu domięśniowym w porównaniu z podaniem dożylnym midazolamu.

Dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności i monitorowanie efektu klinicznego oraz czynności życiowych podczas stosowania midazolamu, mając na uwadze, że po jednoczesnym, nawet jednorazowym podaniu inhibitorów CYP3A4 i midazolamu działanie może być silniejsze i przedłużone. Ponadto podawanie dużych dawek midazolamu lub długotrwałe podawanie midazolamu we wlewie pacjentom otrzymującym silnie działające inhibitory CYP3A4, np. podczas przebywania w oddziałach intensywnej opieki medycznej, może wywołać długotrwałe działanie nasenne, opóźnione wybudzanie, depresję oddechową i dlatego wymaga korekty dawkowania.

W odniesieniu do procesu indukcji (pobudzania), należy wziąć pod uwagę, że proces ten trwa kilka dni, aby wystąpiło maksymalne działanie i ciągu kilku dni, aby uległo rozproszeniu. Odwrotnie jest w przypadku kilkudniowego leczenia substancją działającą pobudzająco – zastosowanie przez krótki okres daje mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji lek-lek. Jednak po zastosowaniu substancji o silnym działaniu pobudzającym, nawet krótkotrwałym, nie można wykluczyć wystąpienia istotnego pobudzenia.

Nie wiadomo, czy midazolam zmienia farmakokinetykę innych leków.

Leki hamujące CYP3A

Leki przeciwgrzybicze (azole)

Ketokonazol zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie 5-krotnie, podczas gdy okres półtrwania zwiększa się około 3-krotnie.

Jeżeli jednocześnie podaje się parenteralnie midazolam i ketokonazol, który jest silną substancją hamującą CYP3A, należy podawać te leki w oddziałach intensywnej opieki medycznej lub podobnych oddziałach, w których możliwe jest monitorowanie pacjenta i podjęcie właściwych działań w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się, nadmiernej sedacji. Należy rozważyć zastosowanie nierównomiernego dawkowania oraz korektę dawkowania, szczególnie jeżeli podaje się dożylnie więcej niż jednorazową dawkę midazolamu. Te same zalecenia mogą mieć zastosowanie

w przypadku podawania dożylnego midazolamu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi, mimo że w przypadku innych leków odnotowywano mniejsze działanie sedatywne.

Worykonazol zwiększa 3-krotnie ekspozycję na midazolam podany dożylnie, natomiast jego okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększa się prawie 3-krotnie.

Flukonazol i itraconazol zwiększają stężenie midazolamu podanego dożylnie 2-3-krotnie, co wiąże się ze zwiększeniem końcowego okresu półtrwania odpowiednio 2,4-krotnie dla itraconazolu i 1,5-krotnie dla flukonazolu.

Pozakonazol zwiększa około 2-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie.

Należy pamiętać, że po podaniu doustnym midazolamu i ketokonazolu, itraconazolu, worykonazolu, ekspozycja na midazolam zwiększa się znacząco w porównaniu do powyżej podanych.

Midazolam w postaci roztworu do wstrzykiwań nie jest wskazany do stosowania doustnego.

Antybiotyki makrolidowe

Erytromycyna zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie około 1,6-2-krotnie, co jest związane z zwiększeniem 1,5-1,8-krotnym okresu półtrwania midazolamu.

Klarytromycyna zwiększa stężenie w osoczu midazolamu ponad 2,5-krotnie, co jest związane z 1,5-2-krotnym zwiększeniem okresu półtrwania midazolamu.

Dodatkowe informacje dotyczące podawania doustnego midazolamu

Roksytromycyna: nie ma danych dotyczących podawania roksytromycyny i dożylnego stosowania midazolamu, aczkolwiek odnotowano niewielki wpływ na końcowy okres półtrwania (zwiększenie o 30%) po podaniu midazolamu w tabletkach, co wskazuje, że wpływ roksytromycyny na midazolam podany dożylnie może być nieznaczny.

Inhibitory proteazy HIV

Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV: jednoczesne podawanie z inhibitorami proteazy może spowodować duże zwiększenie stężenia midazolamu. Po podaniu z rytonawirem połączonym z lopinawirem, stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie zwiększa się 5,4-krotnie, co wiąże się z podobnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania. W przypadku podania parenteralnego midazolamu i inhibitorów proteazy HIV postępowanie powinno być takie, jak opisane powyżej dla leków przeciwgrzybiczych (azoli), ketokonazolu.

Dodatkowe informacje dotyczące podawania doustnego midazolamu

Opierając się na danych dla innych substancji hamujących CYP3A4, spodziewane stężenie w osoczu midazolamu może być znacząco większe, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego nie należy podawać jednocześnie inhibitorów proteazy HIV i przyjmować midazolamu doustnie.

Leki blokujące kanał wapniowy

Diltiazem: jednorazowa dawka diltiazemu zwiększa stężenie w osoczu dożylnie podanego midazolamu o około 25% i przedłuża końcowy okres półtrwania o 43%.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

Werapamil / diltiazem zwiększają stężenie w osoczu midazolamu podanego doustnie odpowiednio 3- i 4-krotnie. Końcowy okres półtrwania midazolamu zwiększa się odpowiednio o 41% i 49%.

Inne leki / Ziola

Atorwastatyna wykazuje 1,4-krotne zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podanego dożylnie w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie
Nefazodon zwiększa stężenie midazolamu podanego doustnie 4,6-krotnie ze zwiększeniem końcowego okresu półtrwania 1,6-krotnie.

Aprepitant zależnie od dawki zwiększa stężenie w osoczu doustnie podanego midazolamu 3,3-krotnie po zastosowaniu 80 mg/dzień, co się wiąże z dwukrotnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania.

Leki pobudzające CYP3A

Ryfampicyna podawana w dawce 600 mg na dobę po 7 dniach zmniejsza stężenie w osoczu dożylnie podanego midazolamu o około 60%. Końcowy okres półtrwania zmniejsza się o około 50-60%.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie
Ryfampicyna zmniejsza stężenie w osoczu midazolamu podanego doustnie o 96% u zdrowych ochotników, jednocześnie prawie całkowicie znosząc jego działanie psychomotoryczne.

Karbamazepina / fenytoina: powtarzanie dawek karbamazepiny lub fenytoiny powoduje zmniejszenie w osoczu stężenia midazolamu podanego doustnie nawet o 90% i skrócenie końcowego okresu półtrwania o 60%.

Efawirenz: 5-krotne zwiększenie stosunku stężenia α -hydroksymidazolamu (metabolitu midazolamu powstającego pod wpływem CYP3A4) do stężenia midazolamu potwierdza działanie pobudzające CYP3A4.

Ziola 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.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas jednoczesnego podawania midazolamu z innymi środkami działającymi sedatywnie/nasennie i działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu, może wystąpić nasilona sedacja oraz depresja oddechowa.

Przykładami są leki opioidowe (gdy są stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub w leczeniu zastępczym), przeciwpsychotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, przeciwhistaminowe blokujące receptory H₁ starszej generacji i działające ośrodkowo leki przeciwnadciśnieniowe.

Opioidy:

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, np. benzodiazepin, lub leków pochodnych, takich jak Midanium, z opioidami, zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addytywne działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.
Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Alkohol znacząco nasila działanie uspokajające midazolamu. Spożywanie alkoholu przez osoby, u których zastosowano midazolam jest przeciwwskazane (patrz pkt 4.4).

Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) wziewnych anestetyków stosowanych w znieczuleniu ogólnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

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

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uspokojenie, niepamięć, upośledzenie uwagi, zaburzenie czynności mięśni mogą w sposób niekorzystny wpływać na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.

Przed zastosowaniem midazolamu, pacjent powinien być ostrzeżony, aby nie wykonywał tych czynności do czasu całkowitego powrotu do sprawności. Lekarz powinien zdecydować, kiedy to może nastąpić. Zaleca się, aby po zabiegu pacjent powrócił do domu w towarzystwie opiekuna.

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 występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

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

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

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia psychiczne	
Częstość nieznana	Stan splątania, euforia, omamy, pobudzenie*, wrogość*, reakcje wściekłości*, agresywność*, napady pobudzenia*, fizyczne uzależnienie i objawy odstawienne, nadużywanie.
Zaburzenia układu nerwowego	
Częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym kloniczno-toniczne drgawki i drżenie mięśniowe)*, nadmierna aktywność*, sedacja (przedłużająca się i pooperacyjna), obniżony poziom czuwania, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja, niepamięć następcza**, czas utrzymywania się tych działań niepożądanych zależy od zastosowanej dawki; u wcześniaków i noworodków odnotowano drgawki; drgawki jako objawy odstawienia.
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca, bradykardia.
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, kurecz krtani, czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Wysypka skórna, pokrzywka, świąd.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częstość nieznana	Zmęczenie, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Częstość nieznana	Upadki, złamania***.
Uwarunkowania społeczne	
Częstość nieznana	Akty przemocy*.

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

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

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

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

Występowały poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, zagrażających życiu jest większe u pacjentów w wieku powyżej 60 lat oraz osób z uprzednio istniejącą niewydolnością oddechową lub zaburzeniem czynności serca, szczególnie gdy midazolam jest podawany w zbyt szybkim wstrzyknięciu lub w dużej dawce (patrz pkt 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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Jeżeli wystąpi śpiączka, zwykle trwa kilka godzin, ale może trwać dłużej i cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów podeszłym wieku.

Działanie depresyjne benzodiazepin na oddychanie jest bardziej nasilone u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

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

Leczenie

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

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

W przypadku ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego należy zastosować flumazenil, który jest antagonistą benzodiazepin. Podczas podawania flumazenilu należy zachować szczególną ostrożność. Ponieważ charakteryzuje się on krótkim okresem półtrwania (około godziny), pacjenci, którym podano flumazenil wymagają dłuższej obserwacji, nawet po zaprzestaniu działania leku. Szczególnie ostrożnie należy stosować flumazenil u osób, które przyjęły leki obniżające próg drgawkowy (np. trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne). Należy zapoznać się z informacją dołączoną do opakowania flumazenilu, aby właściwie zastosować ten produkt.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny. Forma wolna leku jest substancją lipofilną, słabo rozpuszczalną w wodzie.

Zasadowy azot znajdujący się w pozycji 2 układu pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia reakcję aktywnej substancji midazolamu z kwasami i tworzenie rozpuszczalnych w wodzie soli. Dzięki temu otrzymywany roztwór do wstrzykiwań jest stabilny i dobrze tolerowany.

Midazolam charakteryzuje się krótkim czasem działania, ponieważ ulega szybkim przemianom metabolicznym. Midazolam wykazuje silne działanie uspokajające i nasenne. Jest również stosowany przeciwlękowo, przeciwdrgawkowo oraz jako środek zwiotczający mięśnie.

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym midazolamu występuje krótkotrwała niepamięć następcza (pacjent nie pamięta wydarzeń, które miały miejsce w okresie maksymalnego działania tej substancji czynnej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Wchłanianie midazolamu z komórek mięśni jest szybkie i całkowite. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu 30 minut. Całkowita biodostępność po podaniu domięśniowym wynosi ponad 90%.

Wchłanianie po podaniu doodbytniczym

Po podaniu doodbytniczym midazolam jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu około 30 minut. Całkowita biodostępność wynosi około 50%.

Dystrybucja

Gdy midazolam zostanie wstrzyknięty dożylnie, krzywa obrazująca zależność stężenia w osoczu od czasu pokazuje 1 lub 2 oddzielne fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w fazie stacjonarnej wynosi od 0,7 do 1,2 l/kg. 96 – 98% midazolamu wiąże się z białkami osocza. Główna frakcja białek ulegająca wiązaniu to albuminy. Midazolam przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego powoli i w ilościach nieznacznych. Stwierdzono, że u ludzi midazolam przenika przez łożysko powoli i przedostaje się do krążenia płodu. W mleku kobiecym stwierdza się niewielkie ilości midazolamu.

Metabolizm

Midazolam jest prawie całkowicie eliminowany poprzez biotransformację. Frakcja metabolizowana w wątrobie wynosi 30-60%. Midazolam ulega hydroksylacji przez izozym cytochromu P4503A4 - głównym metabolitem stwierdzanym w moczu i osoczu jest alfa-hydroksymidazolam. Stężenie w osoczu alfa-hydroksymidazolamu stanowi 12% macierzystego związku. Alfa-hydroksymidazolam jest aktywny farmakologicznie, ale po dożylnym podaniu midazolamu odpowiada tylko w nieznacznym stopniu (około 10%) za działanie leku.

Eliminacja

U zdrowych ochotników okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 1,5 do 2,5 godzin. Klirens osoczowy wynosi 300-500 ml/min. Midazolam jest wydalany przede wszystkim przez nerki (60-80% wstrzykniętej dawki) w postaci alfa-hydroksymidazolamu sprzężonego z kwasem glukuronowym. Poniżej 1% podanej dawki stwierdza się w moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji alfa-hydroksymidazolamu wynosi poniżej 60 minut. Gdy midazolam jest podawany we wlewie dożylnym, jego kinetyka w fazie eliminacji nie różni się od wartości osiąganych po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia (bolus).

Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 60 lat okres połowicznej eliminacji może być czterokrotnie wydłużony.

Dzieci

Szybkość wchłaniania leku po podaniu doodbytniczym u dzieci jest zbliżona do stwierdzanego u dorosłych, ale biodostępność jest 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 h) w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u dorosłych. Za tę różnicę odpowiada zwiększony klirens metaboliczny występujący u dzieci.

Noworodki

Okres półtrwania w fazie eliminacji u noworodków wynosi średnio 6 – 12 godzin i prawdopodobnie wynika z niedojrzałości wątroby, klirens jest mniejszy (patrz pkt 4.4).

Osoby otyłe

Średni okres półtrwania jest dłuższy u osób otyłych niż u osób o prawidłowej masie ciała (5,9 vs 2,3 godzin). Jest to związane ze zwiększeniem o około 50% objętości dystrybucji, skorygowanej względem całkowitej masy ciała. Klirens u osób otyłych nie różni się znacząco od stwierdzanego u pacjentów z prawidłową masą ciała.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z marskością wątroby może być dłuższy, a klirens mniejszy w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u zdrowych ochotników (patrz pkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest podobny do stwierdzanego u zdrowych ochotników.

Pacjenci w stanie krytycznym

Okres półtrwania w fazie eliminacji midazolamu u tych pacjentów jest dłuższy, nawet sześciokrotnie.

Pacjenci z niewydolnością serca

Okres półtrwania w fazie eliminacji midazolamu jest dłuższy u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u zdrowych ochotników (patrz pkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych istotnych dla lekarza danych przedklinicznych, które nie byłyby przedstawione we wcześniejszych punktach ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu edetynian
Kwas solny 10%
Sodu wodorotlenek 10% lub kwas solny 10% (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie zaleca się mieszania produktu z roztworem Hartmanna, ponieważ zmniejsza się siła działania midazolamu.

6.3 Okres ważności

Midanium, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
3 lata

Midanium, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
3 lata

Okres ważności mieszaniny produktu Midanium 5 mg/ml z produktem Morphini sulfas WZF 20 mg/ml - 24 godziny (przygotowanie mieszaniny – patrz punkt 6.6).

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w 25°C.

Mieszaninę należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowaną mieszaninę należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyta natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzoną mieszaninę można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze 25°C, pod warunkiem, że mieszaninę przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystaną w ciągu 24 godzin mieszaninę należy wyrzucić. Przygotowana mieszanina nie wymaga ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po zmieszaniu Midanium 5 mg/ml z siarczanem morfiny (produktem Morphini sulfas WZF 20 mg/ml) – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła o pojemności 1, 5 i 10 ml, w tekturowym pudełku.

Midanium, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
- 10 ampulek po 5 ml

Midanium, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
- 10 ampulek po 1 ml,

- 5 ampulek po 3 ml,
- 5 ampulek po 10 ml.

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

Produkt można mieszać z 500 ml następujących roztworów do infuzji:

- roztworem glukozy 5%;
- roztworem NaCl 0,9%;
- roztworem glukozy 4% z roztworem NaCl 0,18%.

Sporządzony roztwór zachowuje fizykochemiczną stabilność podczas przechowywania w temperaturze pokojowej przez 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, sporządzony roztwór powinien być natychmiast wykorzystany. Jeśli nie został natychmiast wykorzystany, odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

Nie potwierdzono, aby midazolam ulegał adsorpcji na plastikowych elementach aparatury do infuzji lub strzykawkach.

Mieszanie Midanium 5 mg/ml z siarczanem morfiny Morphini sulfas WZF 20 mg/ml (patrz ostrzeżenie w punkcie 4.5)

Wykazano, że produkt Morphini sulfas WZF 20 mg/ml można mieszać z produktem Midanium 5 mg/ml w zakresie podanych niżej proporcji substancji czynnych:

10 mg morfiny siarczanu z midazolamem w dawce od 1,66 mg do 10 mg.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 1,66 mg midazolamu należy zmieszać 2,1 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 1,4 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 10 mg midazolamu należy zmieszać 1,0 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 4,0 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

Okres ważności mieszaniny – patrz punkt 6.3.

Instrukcja otwierania ampulki

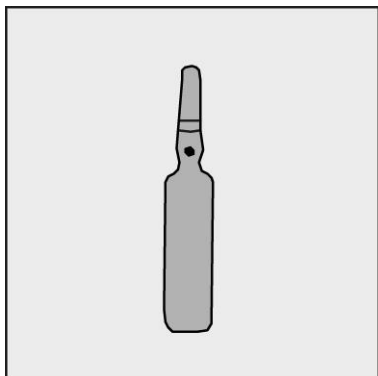
Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki. Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu. Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.), jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej miejsca nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

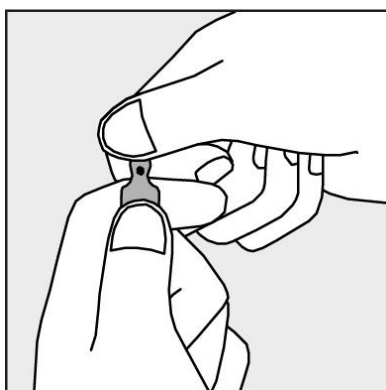
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytogo produktu należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

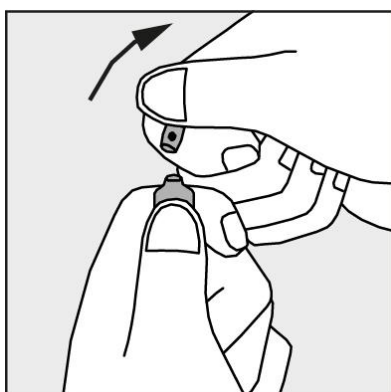
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Midanium, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
Pozwolenie nr 4249

Midanium, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
Pozwolenie nr 4248

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

Midanium, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2014 r.

Midanium, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2014 r.

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

13.03.2019 r.

*Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Decyzją Prezesa URPLW MiPB nr UR.DZL.ZLN.4020.07384.2018.JS3.2 z dnia 13.03.2019 r.*