

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam Baxter, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodorku).

Ampułka o pojemności 1 ml zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodorku).

Ampułka o pojemności 3 ml zawiera 15 mg midazolamu (w postaci chlorowodorku).

Ampułka o pojemności 10 ml zawiera 50 mg midazolamu (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera sód. Zawartość sodu w ampułce jest mniejsza niż 1 mmol (23 mg) sodu, tym samym produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przejrzysty roztwór, bezbarwny do bladożółtego, praktycznie wolny od cząstek stałych.

pH roztworu wynosi od 2,90 do 3,70, zaś osmolalność powinna mieścić się w zakresie od 180 do 220 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam Baxter jest krótko działającym nasennym produktem leczniczym, którego stosowanie jest wskazane do:

U dorosłych:

- SEDACJI PŁYTKIEJ przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub leczniczych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- ZNIECZULENIA:
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia ogólnego,
 - w indukcji znieczulenia,
 - jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym.
- SEDACJI pacjentów na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej.

U dzieci:

- SEDACJI PŁYTKIEJ (z zachowaniem świadomości) przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub leczniczych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- ZNIECZULENIA
 - w premedykacji przed indukcją znieczulenia ogólnego
- SEDACJI pacjentów na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

DAWKOWANIE STANDARDOWE

Produkt leczniczy Midazolam Baxter jest silnie działającym środkiem uspokajającym, który wymaga stopniowego zwiększania dawki oraz powolnego podawania. Bezwzględnie zaleca się stopniowe zwiększanie dawki, aby uzyskać poziom sedacji odpowiadający potrzebom klinicznym, stanowi fizycznemu pacjentowi, jego wiekowi oraz uwzględniający inne stosowane przez niego leki. U dorosłych w wieku 60 lat i powyżej, u pacjentów osłabionych lub przewlekle chorych oraz u dzieci i młodzieży należy ostrożnie ustalać dawkę z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka. Standardowe dawki podano w poniższej tabeli. Dodatkowe informacje znajdują się w tekście pod tabelą.

Wskazanie	Dorośli w wieku poniżej 60 lat	Dorośli w wieku 60 lat i starsi oraz pacjenci osłabieni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Sedacja płytka	podanie dożylne dawka początkowa: 2,0-2,5 mg dawki dodatkowe: 1 mg dawka całkowita: 3,5-7,5 mg	podanie dożylne dawka początkowa: 0,5-1,0 mg dawki dodatkowe: 0,5-1,0 mg dawka całkowita poniżej 3,5 mg	podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat dawka początkowa: 0,05-0,10 mg/kg mc. dawka całkowita: poniżej 6 mg podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat dawka początkowa: 0,025-0,050 mg/kg mc. dawka całkowita: poniżej 10 mg podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku powyżej 6 miesięcy 0,3-0,5 mg/kg mc. podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 do 15 lat 0,05-0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed znieczuleniem ogólnym	podanie dożylne 1-2 mg w dawkach powtarzanych podanie domięśniowe 0,07-0,10 mg/kg mc.	podanie dożylne dawka początkowa: 0,5 mg w razie konieczności, dawkę można stopniowo zwiększać podanie domięśniowe 0,025-0,050 mg/kg mc.	podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku powyżej 6 miesięcy 0,3-0,5 mg/kg mc. podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 do 15 lat 0,08-0,20 mg/kg mc.
Indukcja znieczulenia ogólnego	podanie dożylne 0,15-0,20 mg/kg mc. (0,30-0,35 bez premedykacji)	podanie dożylne 0,05-0,15 mg/kg mc. (0,15-0,30 bez premedykacji)	
Jako składnik	podanie dożylne	podanie dożylne	

o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym	dawki przerywane wynoszące 0,03-0,10 mg/kg mc. lub wlew ciągły w dawce 0,03-0,10 mg/kg mc./godz.	mniejsze dawki niż dawki zalecane dla dorosłych w wieku poniżej 60 lat	
Sedacja w oddziale intensywnej opieki medycznej	podanie dożylne dawka nasycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc. zwiększana każdorazowo o 1,0-2,5 mg dawka podtrzymująca: 0,03-0,20 mg/kg mc./godz.		podanie dożylne u wcześniaków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży 0,03 mg/kg mc./godz. podanie dożylne u noworodków urodzonych powyżej 32. tygodnia ciąży i u dzieci w wieku do 6 miesięcy 0,06 mg/kg mc./godz. podanie dożylne u pacjentów w wieku powyżej 6 miesięcy dawka nasycająca: 0,05-0,20 mg/kg mc. dawka podtrzymująca: 0,06-0,12 mg/kg mc./godz.

DAWKOWANIE W SEDACJI PŁYTKIEJ

W celu uzyskania sedacji płytkiej przed interwencją diagnostyczną lub chirurgiczną midazolam podaje się dożylnie. Dawkę należy dobierać indywidualnie i w razie potrzeby stopniowo ją zwiększać. Nie należy podawać jej szybko ani w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (bolusu). Początek działania sedacyjnego leku ujawnia się w różnym czasie po podaniu, w zależności od stanu fizycznego pacjenta oraz konkretnych warunków dawkowania (np. szybkości podawania, wielkości dawki). Jeśli konieczne, można podać kolejne dawki leku zależnie od indywidualnych potrzeb. Produkt leczniczy zaczyna działać po około 2 minutach od wstrzyknięcia. Efekt maksymalny uzyskiwany jest w ciągu około 5-10 minut.

Dorośli

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

- U dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi 2,0-2,5 mg podawanego 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki po 1 mg. Stwierdzono, że średnia dawka całkowita mieści się w zakresie od 3,5 do 7,5 mg. Zazwyczaj nie jest wymagana dawka całkowita przekraczająca 5,0 mg.
- U dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów wyniszczonych lub przewlekłe chorych dawkę początkową należy zmniejszyć do 0,5-1,0 mg i podawać 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można dodawać kolejne dawki po 0,5-1,0 mg. Ponieważ u tych pacjentów maksymalne działanie może być osiągnięte wolniej, dodatkowe dawki midazolamu należy podawać bardzo wolno i z zachowaniem ostrożności. Zazwyczaj nie jest wymagana dawka całkowita większa niż 3,5 mg.

Dzieci

Podanie dożylnie

Dawkę produktu leczniczego Midazolam Baxter należy zwiększać powoli, aż do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Dawkę początkową midazolamu należy podawać przez 2-3 minuty. Z oceną pełnego efektu sedacyjnego przed rozpoczęciem zabiegu lub podaniem kolejnej dawki należy odczekać dalsze 2-5 minut. Jeśli będzie konieczna głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę małymi porcjami do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji. Niemowlęta i małe dzieci w wieku poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie większych dawek (w przeliczeniu na kilogram masy ciała) niż dzieci starsze i młodzież.

- Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: pacjenci ci są szczególnie podatni na niedrożność dróg oddechowych i hipowentylację. Z tego względu nie zaleca się stosowania midazolamu w sedacji płytkiej u dzieci poniżej 6 miesięcy.
- Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: dawka początkowa wynosi 0,05-0,10 mg/kg mc. W celu osiągnięcia pożądanego efektu może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej 0,6 mg/kg mc., ale nie powinna ona przekraczać 6 mg. Ze stosowaniem większych dawek może wiązać się przedłużona sedacja i ryzyko hipowentylacji.
- Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: dawka początkowa wynosi 0,025-0,050 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej 0,4 mg/kg mc., maksymalnie 10 mg. Ze stosowaniem większych dawek może wiązać się przedłużona sedacja i ryzyko hipowentylacji.
- Młodzież w wieku od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Podanie doodbytnicze

Jeśli zachodzi taka potrzeba, produkt leczniczy może być stosowany doodbytniczo.

Dawka całkowita midazolamu zazwyczaj mieści się w zakresie 0,3-0,5 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, będzie zbyt mała, można rozcieńczyć go wodą do łącznej objętości 10 ml. Dawkę całkowitą należy podać jednorazowo - należy unikać powtórnego podania doodbytniczego.

Nie zaleca się stosowania tej metody u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, gdyż dane dotyczące tej populacji są ograniczone.

Podanie domięśniowe

Dawki zazwyczaj wahają się w zakresie 0,05-0,15 mg/kg mc. Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej większej niż 10 mg/kg mc. Tę drogę podawania 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 rozcieńczać do stężenia 1 mg/ml.

DAWKOWANIE W ZNIECZULENIU

PREMEDYKACJA

Premedykacja za pomocą midazolamu stosowana tuż przed zabiegiem wywołuje sedację (senność, sen i zmniejszenie lęku) oraz zaburzenia pamięci w okresie przedoperacyjnym.

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

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

Dorośli

Zalecana dawka stosowana w sedacji przedoperacyjnej oraz w celu uzyskania niepamięci zdarzeń w okresie przedoperacyjnym u osób dorosłych z I i II grupy ryzyka okołooperacyjnego wg skali ASA w wieku poniżej 60 lat wynosi 1 -2 mg dożylnie (dawkę można powtarzać w razie potrzeby) lub 0,07-0,10 mg/kg mc. domięśniowo. Dawkę tę należy zmniejszyć i dopasować indywidualnie, jeśli midazolam podawany jest osobom w wieku powyżej 60 lat, pacjentom wyniszczonym lub przewlekłe chorym. Zalecana dożylna dawka początkowa wynosi 0,5 mg i powinna być wolno zwiększana w razie potrzeby. Domięśniowo zaleca się stosowanie dawki 0,025-0,050 mg/kg mc. W przypadku jednoczesnego podawania leków narkotycznych dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zazwyczaj podaje się dawkę 2-3 mg.

Dzieci i młodzież

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy.

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

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy.

Podanie doodbytnicze.

Jeśli zachodzi taka potrzeba, produkt może być stosowany doodbytniczo.

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

Podanie domięśniowe. Podanie domięśniowe jest bolesne, dlatego drogę tę należy wykorzystywać jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Powinno się preferować podanie doodbytnicze. Wykazano jednak, że midazolam podawany domięśniowo w dawkach z zakresu 0,08-0,20 mg/kg mc. jest skuteczny i bezpieczny. U dzieci w wieku 1-15 lat konieczne jest stosowanie proporcjonalnie większych dawek niż u dorosłych w przeliczeniu na masę ciała.

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

INDUKCJA ZNIECZULENIA OGÓLNEGO

Dorośli

Jeśli midazolam jest stosowany do indukcji znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, reakcja pacjentów jest osobniczo zmienna. Dawkę należy zwiększać do osiągnięcia pożądanego efektu odpowiednio do wieku i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stosowania midazolamu przed lub w skojarzeniu z innymi dożylnymi lub wziewnymi środkami stosowanymi do indukcji znieczulenia, dawka początkowa każdego z nich powinna być znacznie zmniejszona, nawet do 25% zazwyczaj stosowanej dawki początkowej.

Pożądaną głębokość znieczulenia osiąga się przez stopniowe zwiększanie dawki. Dawka midazolamu stosowana dożylnie do indukcji znieczulenia powinna być podawana powoli, małymi porcjami. Nie powinno się jej zwiększać o więcej niż 5 mg podawanych przez 20-30 sekund z zachowaniem 2 minutowej przerwy między kolejnymi dawkami.

- *U poddawanych premedykacji dorosłych pacjentów poniżej 60 lat* zazwyczaj wystarcza dawka dożylna wynosząca 0,15-0,20 mg/kg mc.
- *U dorosłych pacjentów w wieku poniżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji*, dawka może być większa (0,30-0,35 mg/kg mc. dożylnie). Jeśli trzeba zakończyć indukcję, można, w razie potrzeby, zastosować dawki zwiększone o około 25% wartości dawki początkowej podanej danemu pacjentowi. Indukcję można też zakończyć stosując wziewne środki znieczulające. W przypadkach opornych do indukcji można użyć dawkę całkowitą sięgającą 0,6 mg/kg mc., ale tak duże dawki przedłużają proces wybudzania.
- *U poddawanych premedykacji dorosłych pacjentów w wieku powyżej 60 lat*, a także u pacjentów osłabionych lub przewlekle chorych, dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do dawki w zakresie 0,05-0,15 mg/kg mc. i podawać ją dożylnie przez 20-30 sekund z odczekaniem 2 minut na skutek.
- *Dorośli pacjenci w wieku powyżej 60 lat, którzy nie zostali poddani premedykacji*, zwykle wymagają większej dawki midazolamu do indukcji znieczulenia. Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 0,15-0,30 mg/kg mc. Niepoddani premedykacji pacjenci z ciężkimi chorobami układowymi lub wyniszczeni zwykle wymagają mniejszych dawek midazolamu do indukcji znieczulenia. Zazwyczaj wystarczy dawka 0,15-0,25 mg/kg mc.

SKŁADNIK O DZIAŁANIU SEDACYJNYM W ZNIECZULENIU SKOJARZONYM

Dorośli

Midazolam może być stosowany jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym w postaci powtarzanych niewielkich dawek dożylnych (w zakresie 0,03-0,10 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłego wlewu dożylnego (w zakresie 0,03-0,10 mg/kg mc./godz.), z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawka i odstęp między dawkami zależy od indywidualnej reakcji pacjenta.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych niezbędne będzie zastosowanie niższych dawek podtrzymujących.

SEDACJA NA ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

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

Dorośli

Dożylna dawka nasycająca: wynosi 0,03-0,30 mg/kg mc. i powinna być podawana powoli w dawkach podzielonych. Każda kolejna dawka, o wielkości 1,0-2,5 mg, powinna być podawana przez 20-30 sekund z 2 minutową przerwą przed podaniem następnej. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią należy zmniejszyć dawkę nasycającą lub ją pominąć.

W przypadku podawania midazolamu w skojarzeniu z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi, jako pierwsze powinny zostać podane leki przeciwbólowe, aby sedatywny efekt midazolamu bezpiecznie dostosować do sedacji wywołanej lekami przeciwbólowymi.

Dożylna dawka podtrzymująca: dawki te mieszczą się w zakresie 0,03-0,20 mg/kg mc./godz.. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji należy regularnie oceniać. W razie długotrwałej sedacji może rozwinąć się tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy

Wcześnie urodzonym przed 32. tygodniem ciąży midazolam należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym zaczynając od dawki 0,03 mg/kg mc./godz. (0,5 mikrogramów/kg mc./min), a noworodkom urodzonym po 32. tygodniu ciąży i dzieciom w wieku do 6 miesięcy zaczynając od dawki 0,06 mg/kg mc./godz. (1 mikrogram/kg mc./min).

U wcześniaków, noworodków i dzieci w wieku do 6 miesięcy nie zaleca się stosowania dożylnych dawek nasycających. Zamiast tego wlew można przez pierwsze kilka godzin prowadzić z większą szybkością, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne leku w osoczu. Szybkość wlewu należy dokładnie i często kontrolować, szczególnie po upływie pierwszych 24 godzin, tak aby podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę i zmniejszyć ryzyko kumulacji leku w organizmie. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechu i natlenowania krwi.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

W celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego, u zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie dzieci dożylną dawkę nasycającą wynoszącą 0,05-0,20 mg/kg mc. należy podawać powoli przez co najmniej 2-3 minuty. Midazolamu nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Po podaniu dawki nasycającej należy rozpocząć ciągły wlew dożylny w dawce 0,06-0,12 mg/kg mc./godz.. (1-2 mikrogramów/kg mc./min). W razie konieczności szybkość wlewu można zwiększyć lub zmniejszyć (zazwyczaj o 25% szybkości początkowej lub kolejnej) bądź podać dodatkowe dawki dożylnego midazolamu w celu zwiększenia lub utrzymania pożądanego działania.

W przypadku rozpoczynania wlewu midazolamu u pacjentów niewydolnych hemodynamicznie zwykle stosowana dawka nasycająca powinna być stopniowo zwiększana w niewielkich przyrostach, a pacjenta należy monitorować na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej, np. niedociśnienia. Pacjenci ci są również podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz saturacji.

U wcześniaków, noworodków urodzonych o czasie oraz u dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczać do stężenia 1 mg/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min) farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu po jednorazowym podaniu dożylnym jest podobna do farmakokinetyki u osób zdrowych. Jednak w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) średni czas działania sedacyjnego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (wykazany po długotrwałym wlewie na oddziałach intensywnej terapii) był znacznie dłuższy, co najprawdopodobniej było spowodowane kumulacją glukuronidu α -hydroksymidazolamu. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) otrzymujących midazolam w celu indukcji znieczulenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzona czynność wątroby zmniejsza klirens midazolamu podanego dożylnie, wydłużając okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Może to zatem powodować nasilenie i wydłużenie efektów klinicznych działania leku. Wymaganą dawkę midazolamu można zmniejszyć, a parametry życiowe należy odpowiednio monitorować (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Patrz powyżej oraz punkt 4.4

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Stosowanie leku do sedacji płytkiej 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.

Istnieją doniesienia o ciężkich zdarzeniach niepożądanych dotyczących układu krążenia i oddechowego. Zdarzenia te obejmowały depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Ryzyko tego typu epizodów zagrażających życiu jest większe w razie zbyt szybkiego wykonywania wstrzyknięcia lub stosowania dużych dawek (patrz punkt 4.8).

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

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na zmniejszenie drożności dróg oddechowych i hipowentylację, w związku z czym niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi porcjami do osiągnięcia odpowiedniego efektu klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i saturacji.

Po podaniu midazolamu w ramach premedykacji obowiązkowe jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą pojawić się objawy przedawkowania.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu pacjentom z grupy wysokiego ryzyka, do których zalicza się:

- dorosłych powyżej 60 lat,
- pacjentów przewlekłe chorych lub osłabionych, np.:
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową,
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby (benzodiazepiny mogą przyspieszać lub nasilać encefalopatię u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby) lub zaburzeniami czynności serca,
- dzieci, szczególnie te niestabilne krążeniowo.

Pacjenci należący do wymienionych grup wysokiego ryzyka wymagają stosowania mniejszych dawek (patrz punkt 4.2) i powinni być w sposób ciągły monitorowani na wypadek wystąpienia wczesnych objawów zaburzenia czynności życiowych.

Jak w przypadku wszystkich substancji mogących wywoływać depresję ośrodkowego układu nerwowego i (lub) zwiotczenie mięśni szkieletowych, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu chorym z miastenią.

Tolerancja

Donoszono o zmniejszeniu skuteczności midazolamu podczas stosowania do długotrwałej sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Uzależnienie

Należy pamiętać, że stosowanie midazolam do długotrwałej sedacji pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej może doprowadzić do rozwoju fizycznego uzależnienia. Ryzyko rozwoju uzależnienia rośnie z dawką i czasem stosowania leku - jest ono 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 na OIOM-ie może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. W takich przypadkach nagłe zaprzestanie podawania leku wywoła objawy odstawienia. Mogą wówczas wystąpić następujące objawy: ból głowy, bóle mięśni, objawy lękowe, napięcie, niepokój psychoruchowy, dezorientacja, drażliwość, bezsenność z odbicia, zmiany nastroju, omamy i drgawki. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe po nagłym zaprzestaniu podawania leku, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Niepamięć

Midazolam wywołuje niepamięć następczą (często efekt ten jest bardzo pożądaný przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i diagnostycznych), której czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki. Przedłużająca się niepamięć może stanowić problem w przypadku pacjentów ambulatoryjnych, u których planuje się wypis zaraz po zakończeniu zabiegu. Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub gabinet wyłącznie w towarzystwie innej osoby.

Reakcje paradoksalne

Istnieją doniesienia o występowaniu reakcji paradoksalnych po podaniu midazolamu, takich jak pobudzenie psychoruchowe, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), hiperaktywność, wrogość, napady furii, agresywność, napadowe pobudzenie i akty przemocy. Reakcje te mogą występować po dużych dawkach i (lub) w przypadku szybkiego wstrzyknięcia. Największą częstość tego typu reakcji odnotowano u dzieci i osób w podeszłym wieku. W razie wystąpienia tego typu reakcji należy rozważyć zaprzestanie stosowania leku.

Zmieniona eliminacja midazolamu

Na eliminację midazolamu może mieć wpływ podawanie związków inaktywujących lub pobudzających CYP3A4, w związku z czym może być konieczne dostosowanie dawki midazolamu (patrz punkt 4.5). Eliminacja midazolamu może także być opóźniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zmniejszoną pojemnością minutową serca oraz u noworodków (patrz punkt 5.2).

Zespół bezdechu sennego

Produkt leczniczy Midazolam Baxter należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zespołem bezdechu sennego i tych pacjentów należy regularnie monitorować

Wcześnieiki i noworodki:

Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i wcześniaków urodzonych przedwcześnie już bez cech wcześniactwa. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i saturacji.

U noworodków należy unikać szybkiego wstrzykiwania leku.

Noworodki charakteryzują się zmniejszoną i (lub) niedojrzałą czynnością narządów i są podatne na zbyt silne i (lub) przedłużające się działanie midazolamu.

U niestabilnych krążeniowo dzieci obserwowano zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia, w związku z czym w tej populacji pacjentów powinno się unikać szybkiego podawania dożylnego.

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy:

W tej populacji pacjentów midazolam może być stosowany do sedacji wyłącznie na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Pacjenci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatni na zmniejszenie drożności dróg oddechowych i hipowentylację, w związku z czym niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi porcjami do osiągnięcia odpowiedniego efektu klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i saturacji (patrz: akapit „Wcześnieiki i noworodki” powyżej).

Jednoczesne stosowanie alkoholu/substancji wpływających depresyjnie na OUN

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

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków opioidowych:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Midazolam Baxter 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwać lub infuzji i leków opioidowych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków o podobnym działaniu, takich jak Midazolam Baxter 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwać lub infuzji, powinno ograniczać się do pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego Midazolam Baxter 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwać lub infuzji jednocześnie z lekami opioidowymi, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenie dotyczące dawkowania, punkt 4.2).

Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach) o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

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

Kryteria wypisu do domu

Po otrzymaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub gabinet dopiero wtedy, gdy tak zadecyduje lekarz prowadzący i tylko w towarzystwie innej osoby. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam metabolizowany jest przez izoenzym CYP3A4. Substancje hamujące lub indukujące CYP3A4 mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie leku w osoczu, co w konsekwencji wymaga odpowiedniego dostosowania dawki leku.

Interakcje farmakokinetyczne midazolamu z substancjami hamującymi lub indukującymi CYP3A4 są silniej wyrażone po podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym, zwłaszcza że CYP3A4 występuje też w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Jest to spowodowane tym, że w przypadku drogi doustnej dochodzi do zmiany zarówno klirensu ogólnoustrojowego, jak i dostępności, natomiast w przypadku drogi pozajelitowej dochodzi jedynie do zmiany klirensu ogólnoustrojowego.

Po jednorazowym podaniu dożylnym midazolamu wpływ na maksymalny efekt kliniczny uwarunkowany hamowaniem CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania leku może być wydłużony. Jednak po długotrwałym podawaniu midazolamu dochodzi w obecności inhibitorów CYP3A4 do nasilenia działania oraz wydłużenia czasu utrzymywania się działania leku.

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

Zaleca się zatem uważne monitorowanie efektów klinicznych i parametrów życiowych w trakcie stosowania midazolamu, biorąc pod uwagę, że po jednoczesnym zastosowaniu inhibitora CYP3A4 mogą one być silniej wyrażone i utrzymywać się dłużej, nawet jeżeli podany został on tylko raz. W szczególności podawanie dużych dawek midazolamu lub długotrwałych wlewów pacjentom otrzymującym silne inhibitory CYP3A4, np. podczas intensywnej terapii, może prowadzić do długotrwałego działania nasennego, przedłużenia okresu wybudzania i depresji oddechową, dlatego w takich przypadkach wymagane jest dostosowanie dawki.

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

Nie stwierdzono, by midazolam zmieniał farmakokinetykę innych leków.

Produkty lecznicze hamujące aktywność CYP3A

Azolowe leki przeciwgrzybicze

- Ketokonazol zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu pięciokrotnie i wydłuża okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około trzykrotnie. Jeśli stosowany pozajelitowo midazolam podawany jest z ketokonazolem, będącym silnym inhibitorem CYP3A4, powinno to się odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub na podobnym oddziale, gdzie możliwe jest ścisłe monitorowanie kliniczne i wdrożenie odpowiedniego leczenia w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć rozłożenie dawki w czasie i modyfikację dawkowania, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka dożylna midazolamu. To samo zalecenie może dotyczyć też innych azolowych leków przeciwgrzybiczych (patrz niżej), gdyż donoszono o zwiększonym, choć łagodniejszym, działaniu sedacyjnym midazolamu stosowanego dożylnie.
- Worykonazol prowadzi do trzykrotnego zwiększenia ekspozycji na podany dożylnie midazolam i do około trzykrotnego wydłużenia okresu półtrwania.
- Flukonazol i itraconazol 2-3 krotnie zwiększają stężenie w osoczu podawanego dożylnie midazolamu, czemu towarzyszy wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji 2,4-krotnie w przypadku itraconazolu i 1,5-krotnie w przypadku flukonazolu.
- Pozakonazol 2,0-krotnie zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie.
- Nie wolno zapominać, że po doustnym podawaniu midazolamu ekspozycja na ten lek będzie znacznie większa niż ekspozycja na wymienione wyżej leki, zwłaszcza w przypadku połączeń z ketokonazolem, itraconazolem 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-krotnie, czemu towarzyszy wydłużenie jego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 1,5-1,8 razy.
- 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

- Roksytromycyna: choć nie ma informacji dotyczących stosowania roksytromycyny łącznie z podawanym dożylnie midazolamem, to łagodny wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu podawanego w postaci tabletek doustnych (wydłużenie o 30%) wskazuje, że wpływ roksytromycyny na farmakokinetykę midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.

Inhibitory proteazy HIV

- Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV: jednoczesne stosowanie midazolamu i inhibitorów proteazy może prowadzić do znacznego wzrostu stężenia midazolamu. Podczas jednoczesnego stosowania dożylnego midazolamu i lopinawiru z dodatkiem rytonawiru, stężenie w osoczu midazolamu zwiększyło się 5,4-krotnie, czemu towarzyszyło podobne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. W przypadku jednoczesnego podawania pozajelitowego midazolamu i inhibitorów proteazy HIV, leczenie powinno odbywać się w sposób opisany wyżej dla leków przeciwgrzybiczych, ketokonazolu.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

Biorąc pod uwagę dane dotyczące innych inhibitorów CYP3A4 należy się spodziewać znacznie wyższych stężeń midazolamu w osoczu w przypadku podawania go drogą doustną. Z tego też względu nie należy stosować łącznie inhibitorów proteazy i doustnych postaci midazolamu.

Antagoniści kanału wapniowego

- Diltiazem: Pojedyncza dawka diltiazemu podawana pacjentom przechodzącym operację pomostowania tętnic wieńcowych zwiększyła stężenia stosowanego dożylnie midazolamu o około 25%, a końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji został wydłużony o 43%. To mniej niż czterokrotny wzrost obserwowany po doustnym podaniu midazolamu.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Werapamil powoduje trzykrotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie i wydłuża okres jego półtrwania w fazie eliminacji o 41%.

Różne leki/preparaty ziołowe

- Atorwastatyna powoduje 1,4-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie w porównaniu z grupą kontrolną.
- Fentanyl podawany dożylnie jest słabym inhibitorem eliminacji midazolamu: zwiększa półtorakrotnie AUC (pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu) oraz okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu podanego dożylnie.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Nefazodon powoduje 4,6-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie i 1,6-krotne wydłużenie okresu 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 na dobę i około dwukrotnie wydłuża jego końcowy okres półtrwania.

Produkty lecznicze indukujące aktywność CYP3A

- Ryfampicyna podawana w dawce 600 mg na 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 ma niewielki wpływ 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 skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 60%.
- Bardzo silna indukcja CYP3A4 obserwowana po podaniu mitotanu lub enzalutamidu powodowała u pacjentów z chorobą nowotworową znaczne i długotrwałe zmniejszenie stężenia midazolamu. Wartość pola pod krzywą podanego doustnie midazolamu zmniejszyła się, odpowiednio, do 5% i 14% wartości referencyjnych.
- Klobazam i efawirenz są słabymi induktorami metabolizmu midazolamu i zmniejszają jego pole pod krzywą o około 30%. Powoduje to 4-5-krotne zwiększenie stosunku stężenia czynnego metabolitu (α -hydroksymidazolamu) do stężenia związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego wzrostu nie jest znane.
- Wermurafenib moduluje aktywność izoenzymów CYP i w niewielkim stopniu hamuje CYP3A4. Wielokrotnie podawany powodował zmniejszenie ekspozycji na midazolam podawany doustnie o średnio 32% (u niektórych osób do 80%).

Produkty ziołowe i żywność

- Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu o około 30-40%, czemu towarzyszy skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 15-17%. Efekt indukujący CYP3A4 może być różny w zależności od użytego wyciągu z ziela dziurawca.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Kwercetyna (także obecna w miłorzębie japońskim, *Ginkgo biloba*) oraz żeń-szeń (*Panax ginseng*) mają słabe działanie pobudzające aktywność enzymów i zmniejszają średnio o około 20-30% ekspozycję na midazolam podawany doustnie.

Wypieranie z miejsc wiązania z białkami

- Kwas walproinowy: Nie można wykluczyć wzrostu stężenia wolnego midazolamu z powodu wyparcia z miejsc wiązania z białkami osocza przez kwas walproinowy, nawet jeśli znaczenie kliniczne takiej interakcji nie jest znane.

Farmakodynamiczne interakcje między lekami

Jednoczesne stosowanie midazolamu oraz innych leków uspokajających/nasennych i leków wywołujących depresję OUN, w tym alkoholu, najprawdopodobniej doprowadzi do wzmożonego efektu sedacyjnego i depresji oddechowej. Przykładowymi lekami o takim działaniu są pochodne opiatów (bez względu na to, czy stosowane są jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszłowe czy w leczeniu substytucyjnym), leki przeciwpsychotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, starszej generacji antagoniści receptora histaminowego H1 oraz leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.

Alkohol może znacznie wzmocnić uspokajające działanie midazolamu. Należy zdecydowanie unikać spożywania alkoholu w przypadku podawania midazolamu (patrz punkt 4.4).

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

Opioidy:

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewnych, takich jak Midazolam, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu sumującego się

działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

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 teratogenne, jednak, podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, obserwowano działanie fetotoksyczne. Nie ma danych dotyczących ekspozycji na midazolam w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

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

Ponadto noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały przewlekłe benzodiazepiny pod koniec ciąży, mogą wykazywać objawy uzależnienia fizycznego lub być narażone na rozwój objawów odstawienia w okresie poporodowym.

Midazolam może być w związku z tym stosowany wyłącznie w przypadku wyraźnej konieczności, jednak preferuje się unikanie jego stosowania do cięcia cesarskiego.

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

Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecać przerwanie karmienia piersią na okres 24 godzin po przyjęciu midazolamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sedacja, niepamięć, zaburzenia uwagi i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed zastosowaniem midazolamu pacjentów należy przestrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu całkowitego ustąpienia objawów działania leku. Decyzję o tym, kiedy czynności te można ponownie podjąć, powinien podjąć lekarz. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

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

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu midazolamu stwierdzono występowanie wymienionych poniżej działań niepożądanych (częstość nieznana, 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 psychoruchowe*, wrogość*, napady furii*, agresja*, podniecenie* Uzależnienie fizyczne od leku oraz zespół odstawienia, Nadużywanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno- kloniczne i drżenie mięśniowe)*, hiperaktywność* Sedacja (długotrwała i pooperacyjna), obniżony poziom czuwania, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja, niepamięć następcza**, których czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki Drgawki zgłaszane u wcześniaków i noworodków Drgawki związane z odstawieniem leku
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, 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, zaparcia 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	Zmęczenie, rumień i ból w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Częstość nieznana	Upadki, złamania kości***

Uwarunkowania społeczne	
Częstość nieznana	Akty przemocy*

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

** Niepamięć następcza może utrzymywać się po czasie zakończenia zabiegu, w kilku przypadkach obserwowano przedłużającą się niepamięć (patrz punkt 4.4)

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

Uzależnienie: Zastosowanie midazolamu - nawet w dawkach terapeutycznych - może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. Po długotrwałym podawaniu dożylnym midazolamu, jego odstawienie, szczególnie nagłe, może wywołać objawy odstawienia, w tym drgawki z odstawienia (patrz punkt 4.4). Zgłaszano przypadki nadużywania leku.

Opisywano poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego.

Incydenty zagrażające życiu z większym prawdopodobieństwem występują u dorosłych powyżej 60 lat oraz osób z niewydolnością oddechową lub zaburzoną czynnością mięśnia sercowego, szczególnie jeśli produkt wstrzykiwany jest zbyt szybko lub w dużej dawce (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub 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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podobnie jak wszystkie benzodiazepiny, midazolam powoduje senność, ataksję, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko zagraża życiu, jeśli pacjent nie stosuje innych leków, jednak może prowadzić do arefleksji, bezdechu, niedociśnienia, depresji krążeniowo-oddechowej, a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Śpiączka, jeśli do niej dojdzie, zwykle trwa kilka godzin, lecz może się przedłużać i występować cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie depresyjne benzodiazepin na ośrodek oddechowy jest silniejsze u osób z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji wywołujących depresję ośrodkowego układu oddechowego, szczególnie alkoholu.

Leczenie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i wdrażać środki wspomagające zależnie od stanu klinicznego pacjenta. W szczególności chorzy mogą wymagać leczenia objawowego, jeśli wystąpią zaburzenia oddechowo-kръżeniowe lub zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku podania doustnego należy zapobiec dalszemu wchłanianiu, np. stosując węgiel aktywny w ciągu 1-2 godzin od przyjęcia leku. U pacjentów wykazujących senność należy wówczas obowiązkowo zabezpieczyć drogi oddechowe. W przypadku zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, jednak działanie takie nie może być podejmowane rutynowo.

W przypadku ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego można rozważyć podanie flumazenilu - antagonisty benzodiazepin.

Flumazenil powinno się podawać w warunkach ścisłego monitorowania. Flumazenil charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania (około godziny), w związku z czym pacjenci wymagają monitorowania po ustąpieniu działania tego leku. Flumazenil należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów, którzy otrzymali leki obniżające próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Więcej informacji na temat prawidłowego stosowania tego leku można znaleźć w informacji dotyczącej przepisywania flumazenilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasenne i uspokajające; pochodne benzodiazepiny
Kod ATC: N05C D08

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 zaburza funkcje psychoruchowe, ale powoduje bardzo niewielkie zmiany hemodynamiczne.

Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na zwiększeniu neuroprzeżyźnictwa GABA-ergicznego 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.

Midazolam to pochodna imidazobenzodiazepiny. Postać wolna leku 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. Tak powstaje trwały i dobrze tolerowany roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Szybka przemiana metaboliczna tłumaczy szybkie rozpoczęcie działania i krótkotrwałe jego trwanie. Midazolam cechuje mała toksyczność i szeroki zakres terapeutyczny.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

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

Wchłanianie po podaniu doodbytniczym

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

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu midazolamu krzywa zależności stężenia w osoczu w czasie wykazuje jedną lub dwie oddzielne fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w fazie stacjonarnej wynosi 0,7-1,2 l/kg mc. Midazolam w 96-98% wiąże się z białkami osocza. Główna frakcja białek ulegająca wiązaniu to albuminy. Midazolam wolno i w nieznacznych ilościach przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykazano, że u ludzi midazolam przenika powoli barierę łożyskową i przedostaje się do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu przenikają też do mleka kobiecego. Midazolam nie jest substratem transporterów leków.

Metabolizm

Midazolam jest niemal całkowicie eliminowany w procesach biotransformacji. Około 30-60% dawki jest eliminowane przez wątrobę. Midazolam ulega 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, po dożylnym podaniu midazolamu odpowiada w niewielkim tylko stopniu (około 10% efektu) za działanie leku.

Eliminacja

U zdrowych ochotników okres półtrwania midazolamu wynosi 1,5-2,5 godziny. Okres półtrwania metabolitu w fazie eliminacji wynosi poniżej 1 godziny. Z tego względu po podaniu midazolamu stężenie związku macierzystego i jego głównego metabolitu zmniejszają się równolegle. Klirens osoczowy midazolamu wynosi 300-500 ml/min. Midazolam eliminowany jest przede wszystkim przez nerki (60-80% wstrzykniętej dawki) jako sprzężony z kwasem glukuronowym α -hydroksymidazolam. Mniej niż 1% leku wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania α -hydroksymidazolamu wynosi niecałą godzinę.

Kinetyka eliminacji midazolamu jest taka sama w przypadku wlewu dożylnego, jak po podaniu leku w postaci bolusa. Wielokrotne podawanie midazolamu nie indukuje enzymów uczestniczących w jego metabolizmie.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci

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 (1,0-1,5 godziny) niż u dorosłych. Za różnicę tę odpowiedzialny jest większy klirens metaboliczny u dzieci.

Noworodki

Okres półtrwania u noworodków waha się od 6-12 godzin, najprawdopodobniej ze względu na niedojrzałość wątroby, a klirens jest zmniejszony (patrz punkt 4.4). U noworodków z niewydolnością

wątroby lub nerek związanymi z asfiksją występuje ryzyko niespodziewanie dużego stężenia midazolamu w surowicy na skutek znacznie zmniejszonego i zmiennego klirensu.

Pacjenci otyli

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania u pacjentów z marskością wątroby może być wydłużony, a klirens mniejszy niż u osób zdrowych (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 α -hydroksymidazolamu) o nieznaczej aktywności farmakologicznej, który wydalaný jest przez nerki. Gromadzenie się tego metabolitu powoduje przedłużoną sedację. Z tego względu midazolam należy stosować ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę aż do uzyskania pożądanego działania.

Pacjenci w stanie krytycznym

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

Pacjenci z niewydolnością serca

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Midazolam Baxter, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, nie wolno rozcieńczać za pomocą 6% roztworu dekstranu w glukozie.

Produktu leczniczego Midazolam Baxter, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji nie wolno mieszać z roztworami do wstrzykiwań o odczynie zasadowym. Midazolam wytrąca się w roztworze zawierającym wodorowęglan sodu.

Nie należy mieszać produktu leczniczego Midazolam Baxter, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonych roztworów przez 24 godziny w temperaturze pokojowej lub przez 3 dni w temperaturze +5°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem spoczywa na osobie podającej lek, przy czym czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin przy temperaturze od +2°C do +8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych (informacje dotyczące rozcieńczania produktu, patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułki w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńzonego produktu leczniczego - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda ampłka o pojemności 1 ml zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru).

Każda ampłka z bezbarwnego szkła (typu I), oznaczona kolorową kropką, jest zapakowana w tekturowe pudełko, w którym znajduje się 5 ampulek po 1 ml lub 10 ampulek po 1 ml, lub 25 ampulek po 1 ml.

Każda ampłka o pojemności 3 ml zawiera 15 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru).

Każda ampłka z bezbarwnego szkła (typu I), oznaczona kolorową kropką, jest zapakowana w tekturowe pudełko, w którym znajduje się 5 ampulek po 3 ml lub 10 ampulek po 3 ml, lub 25 ampulek po 3 ml.

Każda ampłka o pojemności 10 ml zawiera 50 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru).

Każda ampłka z bezbarwnego szkła (typu I), oznaczona kolorową kropką, jest zapakowana w tekturowe pudełko, w którym znajduje się 5 ampulek po 10 ml lub 10 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

Produkt Midazolam Baxter, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

- 0,9% roztworem chlorku sodu,
- 5% roztworem glukozy,
- 10% roztworem glukozy,
- roztworem Ringera,
- 5% roztworem lewulozy,
- roztworem Hartmanna.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonych roztworów przez 24 godziny w temperaturze pokojowej lub przez 3 dni w temperaturze +5°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem spoczywa na osobie podającej lek, przy czym czas ten nie

powinien przekraczać 24 godzin przy temperaturze od +2°C do +8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

W celu uniknięcia niezgodności z innymi roztworami, Midazolam nie może być mieszany z roztworami do infuzji innymi niż wskazane powyżej (patrz punkt 6.2 Niezgodności farmaceutyczne).

Przed podaniem roztwór do wstrzykiwań / do infuzji należy obejrzeć. Można używać tylko roztworu bez widocznych cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO