

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam SUN, 1 mg/mL roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji w ampułko-strzykawce
Midazolam SUN, 2 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Midazolam SUN, 1 mg/mL:

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 1 mg midazolamu.

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 50 mL zawiera 50 mg midazolamu.

Midazolam SUN, 2 mg/mL:

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 2 mg midazolamu.

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 50 mL zawiera 100 mg midazolamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ampułko-strzykawka o pojemności 50 mL zawiera 157,36 mg (6,84 mmol) sodu. W każdym mililitrze znajduje się 3,15 mg (0,14 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny i lepki roztwór, o wartości pH od 2,9 do 3,7 i osmolalności wynoszącej od 230 do 290 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam jest krótko działającym produktem leczniczym wywołującym sen, wskazanym do stosowania u dorosłych w celu wywołania sedacji u chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Midazolam powinien być podawany wyłącznie przez doświadczonych lekarzy w warunkach zapewniających pełne wyposażenie do monitorowania i podtrzymywania funkcji oddechowej oraz czynności układu sercowo-naczyniowego i przez osoby specjalnie przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu przewidywanych działań niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

Standardowe dawkowanie

Midazolam jest silnie działającą substancją aktywną, którą należy podawać powoli i stopniowo. Zaleca się stopniowe podawanie midazolamu, aby bezpiecznie osiągnąć pożądany stopień sedacji, w zależności od klinicznych potrzeb, stanu zdrowia, wieku pacjenta oraz innych jednocześnie podawanych leków. Podczas określania dawki u osób w wieku powyżej 60 lat, osłabionych lub przewlekłe chorych, należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka specyficzne dla każdego pacjenta. Standardowe dawkowanie oraz dodatkowe szczegóły podano w tabeli:

Wskazanie do stosowania	Dorośli
Wywołanie sedacji u chorych na oddziale intensywnej opieki medycznej	Podanie dożylnie Dawka nasycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc. po 1 - 2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03-0,2 mg/kg mc./godz.

Sedacja u chorych w oddziałach intensywnej opieki medycznej

Pożądany stopień sedacji osiąga się stopniowo zwiększając dawkę midazolamu, a następnie podając produkt leczniczy w ciągłym wlewie dożylnym, zależnie od potrzeb klinicznych, stanu fizycznego pacjenta, wieku i jednocześnie przyjmowanych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Dorośli

Dawka nasycająca w podaniu dożylnym:

Od 0,03 mg/kg mc. do 0,3 mg/kg mc. midazolamu podawane powoli, zwiększane w kolejnych wstrzyknięciach. Każdą dawkę od 1 mg do 2,5 mg należy podawać w okresie od 20 do 30 sekund, z zachowaniem 2 - minutowej przerwy między kolejnymi wstrzyknięciami.

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

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

Dawka podtrzymująca podawana dożylnie:

Dawki mogą wynosić od 0,03 mg/kg mc./godz. do 0,2 mg/kg mc./godz.

W przypadku pacjentów z hipowolemią, zwężeniem naczyń krwionośnych lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji powinien być regularnie oceniany.

W czasie długotrwałej sedacji, może rozwinąć się tolerancja – wówczas może być konieczne zwiększenie dawki. Produkt leczniczy Midazolam SUN o mocy 2 mg/mL należy stosować, jeśli wymagane jest podanie większych dawek.

Rozpoczynając wlew z midazolamem u pacjentów z zaburzoną czynnością układu krążenia należy stopniowo zwiększać podawaną dawkę produktu leczniczego i kontrolować stopień niestabilności hemodynamicznej pacjenta, np. spadek ciśnienia krwi.

Tacy pacjenci są również podatni na wystąpienie depresji oddechowej spowodowanej przez midazolam i wymagają szczególnej kontroli ich czynności oddechowych i wysycenia krwi tlenem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min.) podaniu midazolamu może towarzyszyć bardziej wyraźna i długotrwała sedacja, w tym prawdopodobnie klinicznie istotna depresja oddechowa i sercowo-naczyniowa. W tej grupie pacjentów należy ostrożnie dawkować midazolam i stopniowo zwiększać dawkę w celu uzyskania pożądanego efektu (patrz punkt 4.4). U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 mL/min.) farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu po jednokrotnym podaniu dożylnym jest podobna do odnotowywanej u zdrowych ochotników. Jednak w przypadku długotrwałego wlewu u pacjentów na oddziałach intensywnej opieki medycznej działanie sedatywne w populacji pacjentów z niewydolnością nerek było bardziej nasilone najprawdopodobniej z powodu kumulacji glukuronidu 1' – hydroksymidazolamu (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens midazolamu podanego dożylnie, z następującym po tym wzrostem końcowego okresu półtrwania. Dlatego jego działanie kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być silniejsze i wydłużone. W takim przypadku może być konieczne zmniejszenie dawki midazolamu oraz odpowiednie monitorowanie czynności życiowych pacjenta (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania midazolamu u dzieci ze względu na całkowitą zawartość midazolamu w ampułko-strzykawce.

Sposób podawania

Midazolam SUN jest przeznaczony do podawania dożylnie.

Przed podaniem należy obejrzeć roztwór. Należy stosować wyłącznie roztwory niezawierające widocznych cząstek stałych.

Jedna ampułko-strzykawka może być użyta wyłącznie dla jednego pacjenta.

W przypadku stosowania produktu Midazolam SUN do podtrzymania znieczulenia zaleca się zawsze użycie takich aparatów, jak pompy strzykawkowe lub wolumetryczne pompy infuzyjne, w celu kontroli szybkości infuzji.

W przypadku stosowania ampułko-strzykawki przy użyciu pompy strzykawkowej należy zapewnić właściwe dopasowanie sprzętu. Pompa powinna mieć przede wszystkim konstrukcję zapobiegającą efektowi syfonowemu i być wyposażona w alarm blokady.

Użytkownik musi zapoznać się z instrukcją używania pompy infuzyjnej oraz informacjami zamieszczonymi na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim strzykawki.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- sedacja przy zachowaniu świadomości pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową lub ostrą depresją oddechową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia i układu oddechowego. Obejmowały one: depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddychania i (lub) zatrzymanie akcji serca. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych zagrażających życiu działań niepożądanych jest znacznie większe, kiedy wstrzyknięcie następuje zbyt szybko lub podano dużą dawkę (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w podstawowym leczeniu zaburzeń psychiatrycznych.

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

- pacjentom w wieku powyżej 60 lat
- pacjentom przewlekłe chorym lub osłabionym, np:
 - pacjentom z przewlekłą niewydolnością oddechową,
 - pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek,
 - pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, benzodiazepiny mogą przyspieszyć lub nasilić encefalopatię),
 - pacjentom z zaburzeniami czynności serca.

Pacjentom z grup wysokiego ryzyka podaje się mniejsze dawki (patrz punkt 4.2) i należy nieprzerwanie monitorować u nich wczesne zmiany czynności życiowych.

Należy zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania midazolamu u pacjentów z miastenią (*Myasthenia gravis*).

Tolerancja

Zgłaszano przypadki mniejszej skuteczności produktu, gdy stosowano go w celu utrzymania długotrwałej sedacji u pacjentów na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM).

Uzależnienie

W czasie stosowania midazolamu w celu utrzymania długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej, należy wziąć pod uwagę możliwość fizycznego uzależnienia się pacjenta od midazolamu. Ryzyko uzależnienia rośnie wraz ze zwiększaniem dawki i długością okresu leczenia; jest również większe u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu i (lub) narkotyków (patrz punkt 4.8).

Objawy odstawienia

Podczas długotrwałego leczenia midazolamem u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej może rozwinąć się fizyczne uzależnienie. Z tego względu nagłemu przerwaniu terapii mogą towarzyszyć objawy odstawienia. Mogą wystąpić: bóle głowy, biegunka, ból mięśni, lęk, napięcie, niepokój ruchowy, splątanie, rozdrażnienie, zaburzenia snu, wahania nastroju, omamy i drgawki. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: depersonalizacja, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Niepamięć

Po podaniu dawek terapeutycznych może wystąpić niepamięć następca (działanie to jest często bardzo pożądane w takich sytuacjach, jak okres przed zabiegami chirurgicznymi i procedurami diagnostycznymi oraz w czasie ich trwania), a długość utrzymywania się objawu jest bezpośrednio związana z podaną dawką, ze wzrostem ryzyka przy większych dawkach. Długotrwała niepamięć może stanowić problem u

pacjentów leczonych ambulatoryjnie, którzy po zabiegu mają opuścić placówkę opieki zdrowotnej. Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjenci powinni być zwalniani ze szpitala lub innego zakładu opieki zdrowotnej tylko w towarzystwie opiekuna.

Reakcje paradoksalne

Po podaniu midazolamu zgłaszano występowanie reakcji paradoksalnych, takich jak niepokój ruchowy, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśni), nadpobudliwość, wrogość, urojenia, złość, agresja, lęk, koszmary, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niekorzystne efekty behawioralne, napadowe pobudzenie, akty przemocy. Reakcje te mogą wystąpić po podaniu dużych dawek i (lub) kiedy produkt wstrzyknięto szybko. Najczęstsze występowanie takich reakcji zgłaszano u osób w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego.

Zmiana w procesie eliminacji midazolamu

Eliminacja midazolamu może zmieniać się u pacjentów otrzymujących związki hamujące lub indukujące aktywność CYP3A4 i może wystąpić konieczność odpowiedniej modyfikacji dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

Proces eliminacji midazolamu z organizmu może być również opóźniony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub małą pojemnością minutową serca (patrz punkt 5.2).

Bezdech senny

Midazolam należy stosować ze wzmożoną ostrożnością u pacjentów z zespołem bezdechu sennego i regularnie kontrolować ich stan.

Jednoczesne stosowanie alkoholu i (lub) środków powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego

Należy unikać stosowania midazolamu jednocześnie z alkoholem i (lub) środkami powodującymi depresję OUN, ponieważ może to spowodować nasilenie działania midazolamu z możliwą ciężką sedacją, która może spowodować śpiączkę lub zgon lub znaczącą klinicznie depresję układu oddechowego (patrz punkt 4.5).

Uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie

Należy unikać stosowania midazolamu oraz innych benzodiazepin u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub substancji psychoaktywnych.

Kryteria wypisania pacjenta z zakładu opieki zdrowotnej

Po podaniu midazolamu pacjenci powinni być wypisywani ze szpitala lub innego zakładu opieki zdrowotnej tylko, gdy tak zaleci lekarz i wyłącznie w towarzystwie opiekuna. Zalecane jest, aby pacjent wracał do domu z osobą towarzyszącą.

Jedna ampulko-strzykawka produktu leczniczego Midazolam SUN zawiera 6,84 mmol (czyli 157,36 mg) sodu, co odpowiada 7,9% wartości maksymalnego dobowego spożycia sodu zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia dla osób dorosłych wynoszącego 2 g.

Midazolam SUN nie jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam jest metabolizowany przez enzym CYP3A4. Inhibitory i induktory CYP3A mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie midazolamu w osoczu, a zatem i wpływać na jego działanie, w takich przypadkach wymagana jest odpowiednia modyfikacja dawki.

Interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami lub induktorami CYP3A4 są silniej wyrażone w przypadku midazolamu przyjmowanego doustnie w porównaniu z midazolamem podawanym dożylnie, zwłaszcza że CYP3A4 znajduje się także w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Różnice w sile działania są spowodowane tym, że w przypadku drogi doustnej dochodzi do zmiany zarówno klirensu, jak i dostępności, natomiast w przypadku drogi pozajelitowej dochodzi jedynie do zmiany klirensu ogólnoustrojowego.

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki midazolamu, wpływ na maksymalne działanie kliniczne w wyniku zahamowania aktywności CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania leku może być wydłużony. Jednak w przypadku długotrwałego podawania midazolamu nastąpi zarówno nasilenie działania jak i wydłużenie okresu zahamowania aktywności CYP3A4.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zmian aktywności CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym, jednak można przewidywać, że z powodu ominięcia przewodu pokarmowego interakcje będą mniej nasilone po podaniu doodbytniczym w porównaniu z drogą doustną. Natomiast po podaniu domięśniowym zmiana aktywności CYP3A4 nie powinna różnić się znacząco od obserwowanej po zastosowania midazolamu we wstrzyknięciach dożylnych.

W przypadku jednoczesnego podania midazolamu z inhibitorem CYP3A4 działanie kliniczne może być silniejsze, dłużej utrzymujące się oraz może być wymagana mniejsza dawka. Podanie midazolamu, zwłaszcza w dużych dawkach lub w długotrwałej infuzji u pacjentów otrzymujących silne inhibitory CYP3A4, np. w czasie intensywnej opieki medycznej pacjenta, może wywołać długotrwałe działanie nasenne, wydłużyć czas rekonwalescencji i depresję układu oddechowego, a tym samym wymagać modyfikacji dawki. Zaleca się uważne monitorowanie efektów klinicznych i parametrów życiowych podczas przyjmowania midazolamu z inhibitorem CYP3A4. Interakcje między midazolamem a produktami leczniczymi hamującymi CYP3A4 wymieniono w Tabeli 2.

Działanie midazolamu może być słabsze i krócej utrzymujące się w przypadku jednoczesnego stosowania z induktorem CYP3A i może być też wymagana większa dawka. Interakcje między midazolamem a produktami leczniczymi indukującymi CYP3A4 wymieniono w Tabeli 3.

Należy wziąć pod uwagę, że proces indukcji potrzebuje kilku dni, aby osiągnąć maksymalny efekt oraz kilku dni do jego ustąpienia. W przeciwieństwie do stosowania induktora przez kilka dni, jego krótkotrwałe stosowanie spowoduje mniejszą interakcję z midazolamem. Jednak w przypadku silnych induktorów nie można wykluczyć występowania znacząco istotnej indukcji nawet po krótkotrwałym stosowaniu.

Nie wiadomo, czy midazolam zmienia farmakokinetykę innych produktów leczniczych.

Tabela 2: Interakcje między midazolamem a produktami leczniczymi, które hamują CYP3A

Produkt leczniczy	Interakcja z midazolamem podanym dożylnie ^a
Azole przeciwgrzybicze^b	
Ketokonazol, worykonazol	Ketokonazol i worykonazol powodują wzrost stężenia w osoczu midazolamu podanego dożylnie odpowiednio 5-krotnie i 3-4-krotnie podczas, a okres półtrwania w końcowej fazie

	eliminacji wydłużał się około 3-krotnie. Podawanie midazolamu drogą pozajelitową jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A należy przeprowadzać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub w miejscu zapewniającym warunki dokładnej kontroli i wprowadzenia odpowiedniego leczenia w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć rozłożenie dawek i modyfikację dawkowania, zwłaszcza jeśli midazolam podawany jest w ilości większej niż pojedyncza dawka dożylna. Te same zalecenia mogą odnosić się również do innych azolowych produktów leczniczych przeciwwgrzybiczych, ponieważ zgłaszano przypadki silniejszego działania uspokajającego midazolamu podawanego dożylnie, choć były notowane rzadziej.
Flukonazol, itraconazol	Zarówno flukonazol i itraconazol powodowały 2-3-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie z towarzyszącym w przypadku itraconazolu 2,4-krotnym wydłużeniem okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji oraz 1,5-krotnym w przypadku flukonazolu.
Pozakonazol	Pozakonazol powodował około 2-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie.
Antybiotyki makrolidowe	
Erytromycyna	Erytromycyna powodowała około 1,6-2-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie z jednoczesnym 1,5-1,8-krotnym wydłużeniem jego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
Klarytromycyna	Klarytromycyna powodowała maksymalnie 2,5-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu z towarzyszącym mu 1,5-2-krotnym wydłużeniem okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
Telitromycyna, roksytromycyna	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Telitromycyna powodowała 6-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie. Pomimo braku informacji na temat roksytromycyny z midazolamem podawanym dożylnie, nieznaczny wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu w tabletkach po podaniu doustnym (wydłużenie o 30%) wykazuje, że wpływ roksytromycyny na działanie midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.
Dożylne środki znieczulające	
Propofol	Dożylne podanie propofolu powodowało wzrost AUC i 1,6-krotny wzrost okresu półtrwania midazolamu podanego dożylnie.
Inhibitory proteazy^c	
Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV (ludzki wirus niedoboru odporności)	Jednoczesne podawanie midazolamu z inhibitorami proteazy może spowodować duży wzrost jego stężenia. Po jednoczesnym podaniu z lopinawirem wspomagany rytonawirem, stężenie midazolamu podawanego dożylnie w osoczu wzrosło 5,4-krotnie, czemu towarzyszyło podobne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji.

	W przypadku podawania midazolamu drogą pozajelitową jednocześnie z inhibitorami proteazy HIV, należy przestrzegać powyższych zaleceń dotyczących azolowych produktów leczniczych przeciwgrzybiczych, ketokonazolu i worykonazolu.
Inhibitory proteazy wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV)	Boceprewir i telaprewir zmniejszają klirens midazolamu. Efekt ten spowodował 3,4-krotne zwiększenie AUC po dożylnym podaniu midazolamu i 4-krotnie wydłużył okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji.
Blokery kanału wapniowego	
Diltiazem	Pojedyncza dawka diltiazemu podana pacjentom poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych zwiększyła po dożylnym podaniu midazolamu stężenie w osoczu o około 25%, a końcowy okres półtrwania wydłużył się o 43%. Był to mniej niż 4-krotny wzrost obserwowany po doustnym podaniu midazolamu.
Werapamil	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Werapamil 3-krotnie zwiększał stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie. Okres półtrwania midazolamu w końcowej fazie eliminacji wydłużył się o 41%.
Inne produkty/produkty roślinne	
Atorwastatyna	Atorwastatyna powoduje 1,4-krotny wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie w porównaniu z grupą kontrolną.
Fentanyl	Fentanyl podawany dożylnie jest słabym inhibitorem eliminacji midazolamu: AUC i okres półtrwania dożylnie podawanego midazolamu zwiększono 1,5-krotnie w obecności fentanylu.
Nefazodon	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Nefazodon powodował 4-6-krotny wzrost stężenia midazolamu podawanego doustnie w osoczu przy czym jego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłużał się 1,6-krotnie.
Inhibitory kinazy tyrozynowej	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej są silnymi inhibitorami CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatynib, lapatynib) lub <i>in vivo</i> (idelalizyb). Przy jednoczesnym podaniu idelalizybu ekspozycja na midazolam podawany doustnie wzrosła średnio 5,4-krotnie.
Antagoniści receptora NK1	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Antagoniści receptora NK1 (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) zależnie od dawki powodowały wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnego około 2,5-3,5-krotnie i wydłużały okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 1,5-2-krotnie.
Pozostałe	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> W przypadku wielu leków lub leków roślinnych obserwowano słabą interakcję z eliminacją midazolamu z jednoczesnymi zmianami jego ekspozycji (<2-krotna zmiana AUC) (ewerolimus, cyklosporyna, symeprewir, propyweryna).

	Oczekuje się, że te słabe interakcje będą dalej osłabiane po podaniu dożylnym.
--	--

^a W przypadku niektórych interakcji podano dodatkowe informacje dotyczące doustnego podania midazolamu. Interakcje z inhibitorami CYP3A są bardziej wyraźne po doustnym niż dożylnym podaniu midazolamu. Midazolam SUN nie jest wskazany do podawania doustnego.

^b Jeśli midazolam podawany jest doustnie z azolowym lekiem przeciwgrzybiczym (szczególnie ketokonazolem, itraconazolem lub worykonazolem), jego ekspozycja będzie znacznie większa w porównaniu do podania dożylnego.

^c Na podstawie danych dla innych inhibitorów CYP3A4 oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe po podaniu doustnym. Dlatego też nie należy podawać inhibitorów proteazy jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie.

Tabela 3: Interakcje między midazolamem a produktami leczniczymi, które indukują CYP3A

Produkt leczniczy	Interakcja z midazolamem podanym dożylnie^a
Ryfampicyna	Ryfampicyna powodowała zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 60% po 7 dniach leczenia dawką 600 mg raz na dobę. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji skrócił się o około 50-60%. <i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Ryfampicyna powodowała zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie o 96% u zdrowych osób, a jego wpływ na sprawność psychoruchową był niemal całkowicie zniesiony.
Karbamazepina, fenytoina	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Karbamazepina lub fenytoina podawane w dawkach wielokrotnych powodowały zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu przyjmowanego doustnie maksymalnie o 90% i skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 60%.
Mitotan, enzalutamid	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Obserwowano bardzo silną indukcję CYP3A4 po podaniu mitotanu lub enzalutamidu skutkującą głębokim i długotrwałym zmniejszeniem stężenia midazolamu u pacjentów z nowotworem. AUC midazolamu podanego doustnie zmniejszyło się odpowiednio do 5% i 14% wartości prawidłowych.
Tikagrelor	Tikagrelor jest słabym induktorem CYP3A i ma tylko niewielki wpływ na dożylnie podawany midazolam (-12%) i 4-hydroksymidazolam (-23%).
Klobazam, efawirenz	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Klobazam i efawirenz należą do słabych induktorów metabolizmu midazolamu i powodują zmniejszenie wartości AUC związku macierzystego o około 30%. W rezultacie następuje 4-5-krotne zwiększenie stosunku aktywnego metabolitu (1'-hydroksymidazolam) do związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.
Wemurafenib	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Wemurafenib moduluje izoenzymy CYP i łagodnie indukuje CYP3A4: wielokrotne podawanie dawek powodowało średnie zmniejszenie ekspozycji na midazolam podawany doustnie o 39% (do 80%).

Produkty roślinne i pokarm	
Ziele dziurawca zwyczajnego	Ziele dziurawca zwyczajnego powodowało zmniejszenie stężenia midazolamu w osoczu o około 20-40% z towarzyszącym mu skróceniem okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 15-17%. W zależności od rodzaju wyciągu z ziela dziurawca zwyczajnego działanie indukujące aktywność CYP3A4 może różnić się.
Kwercetyna	<i>Informacje dotyczące midazolamu podawanego doustnie</i> Kwercetyna (zawarta również w miłorzębie japońskim) i żeń-szeń wykazują słabe działanie indukujące enzymy i zmniejszają ekspozycję na midazolam po podaniu doustnym o około 20-30%.

^a W przypadku niektórych interakcji podano dodatkowe informacje dotyczące doustnego podawania midazolamu. Interakcje z inhibitorami CYP3A są bardziej wyraźne po podaniu doustnym niż po dożylnym podaniu midazolamu. Midazolam SUN nie jest wskazany do podawania doustnego.

Interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi

Podawanie midazolamu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu uspokajającym i (lub) nasennym oraz środkami powodującymi depresję układu oddechowego, w tym z alkoholem, prawdopodobnie nasila sedację i depresję krążeniowo-oddechową.

Do takich produktów leczniczych można przykładowo zaliczyć pochodne opioidów (stosowane jako produkty lecznicze o działaniu przeciwbólowym, przeciwkaszlowym lub w terapii substytucyjnej), leki przeciwpyschotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketaminę, etomidat; leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, antagonistów receptorów histaminowych H1 starszej generacji i leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo.

Alkohol może znacząco nasilić uspokajające działanie midazolamu. Należy zdecydowanie unikać spożywania alkoholu w czasie przyjmowania midazolamu (patrz punkt 4.4).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dla midazolamu są niewystarczające do oceny bezpieczeństwa jego stosowania w czasie ciąży. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na działanie teratogenne, ale obserwowano toksyczny wpływ na płód, tak jak w przypadku innych benzodiazepin. Sugeruje się zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych związanych ze stosowaniem benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży.

Podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, w trakcie porodu albo jako produktu leczniczego wprowadzającego do znieczulenia przed cięciem cesarskim wywoływało działania niepożądane u matek lub płodów (ryzyko zachłyśnięcia u matki, zaburzenia tętna u płodu, hipotonia, zaburzenia ssania, hipotermia i depresja oddechowa u noworodka).

Ponadto u dzieci urodzonych przez matki, które długotrwale przyjmowały benzodiazepiny w ostatnim okresie ciąży, może dojść do uzależnienia fizycznego. Istnieje także pewne ryzyko wystąpienia objawów odstawienia w okresie pourodzeniowym.

W związku z tym nie należy stosować midazolamu w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Nie zaleca się także podawania tego produktu przed cięciem cesarskim.

W przypadku podawania midazolamu przed jakimkolwiek zabiegiem chirurgicznym zbliżonym do terminu porodu należy uwzględnić wpływ z jego zastosowania na ryzyko dla noworodka.

Karmienie piersią

Midazolam przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Należy zalecić karmiącym matkom, przerwanie karmienia piersią przez 24 godziny od podania midazolamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Midazolam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Sedacja, niepamięć, osłabienie uwagi i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przed podaniem midazolamu należy ostrzec pacjenta, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał urządzeń mechanicznych do czasu powrotu do pełnej sprawności. Lekarz powinien zdecydować, kiedy pacjent będzie mógł na nowo podjąć te czynności. Zaleca się, aby pacjent wypisany z zakładu opieki zdrowotnej wracał do domu z opiekunem.

W przypadku niewystarczającej ilości snu lub spożycia alkoholu prawdopodobieństwo zaburzenia koncentracji może się zwiększyć (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy może upośledzać funkcje poznawcze i może wpływać na zdolność pacjenta do bezpiecznego prowadzenia pojazdów. Przepisując Midazolam SUN pacjentom należy powiedzieć, że:

- ten produkt leczniczy może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów
- nie należy prowadzić pojazdów podczas przyjmowania tego produktu leczniczego dopóki nie będzie wiadomo jak wpływa na pacjenta
- prowadzenie pojazdów pod wpływem tego produktu leczniczego jest wykroczeniem, chyba że:
 - produktu leczniczy został przepisany w celu leczenia problemu medycznego lub stomatologicznego.
 - pacjent przyjął produktu leczniczy zgodnie z zaleceniami lekarza lub zgodnie z informacjami dołączonymi do produktu leczniczego.
 - produktu leczniczego nie wpływa na zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione poniżej działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Występowanie poniższych działań niepożądanych zgłoszono po podaniu midazolamu w postaci roztworu do wstrzykiwań:

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
częstość nieznana	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
częstość nieznana	Stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, zmiany libido Fizyczne uzależnienie od leku i objawy odstawienia Nadużywanie Reakcje paradoksalne* w tym; niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, nerwowość, wrogość, złość, agresja, stany lekowe, koszmary senne, nietypowe sny,

	omamy, psychozy, nieadekwatne zachowanie i inne zaburzenia zachowania, napady ekscytacji
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśni)*, nadmierne pobudzenie* Sedacja (długotrwałe i pooperacyjne uspokojenie), osłabienie uwagi, senność, bóle głowy, zawroty głowy, ataksja, niepamięć następcza**, na której długość wpływa podana dawka Drgawki po odstawieniu produktu leczniczego
<i>Zaburzenia serca</i>	
częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca, bradykardia, zespół Kounisa****
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
częstość nieznana	Depresja układu oddechowego, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcia, suchota w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
częstość nieznana	Wysypka, pokrzywka, świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
częstość nieznana	Zmęczenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
częstość nieznana	Upadki, złamania***
<i>Uwarunkowania społeczne</i>	
częstość nieznana	Akty przemocy*

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

**Niepamięć następcza może utrzymywać się do końca zabiegu, a w rzadkich przypadkach zgłaszano przedłużającą się niepamięć (patrz punkt 4.4).

***Istnieją doniesienia o upadkach i złamaniach u osób stosujących benzodiazepiny. Ryzyko upadku i złamania kości jest zwiększone u osób przyjmujących jednocześnie środki o działaniu uspokajającym (w tym napoje alkoholowe) oraz u osób w podeszłym wieku.

**** Szczerze po podaniu pozajelitowym.

Zaburzenie czynności nerek: Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Uzależnienie: Stosowanie midazolamu, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po długotrwałym podawaniu drogą dożylną przerwanie stosowania produktu,

zwłaszcza nagle, może wiązać się z wystąpieniem objawów odstawienia, w tym drgawek spowodowanych odstawieniem leku (patrz punkt 4.4). Zgłaszano przypadki nadużywania.

Występowały ciężkie krążeniowo-oddechowe działania niepożądane. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zagrażających życiu działań niepożądanych jest większe u pacjentów powyżej 60 lat, a także z występującą wcześniej niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub podania dużej dawki (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49-21-301

Faks: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Midazolam często wywołuje senność, ataksję, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko zagraża życiu pacjenta, jeśli produkt leczniczy przyjmowany jest samodzielnie, ale może prowadzić do zniesienia odruchów, bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej, a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, zazwyczaj trwa kilka godzin, ale może się przedłużyć i nawracać, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Depresyjny wpływ benzodiazepin na czynność oddechową jest silniejszy u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych środków powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego, w tym alkoholu.

Postępowanie

Należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zastosować leczenie podtrzymujące, jeśli jego stan kliniczny tego wymaga. Pacjent może w szczególności wymagać leczenia objawowego w przypadku wystąpienia zaburzeń krążeniowo-oddechowych lub zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.

W razie przyjęcia produktu leczniczego doustnie należy zapobiec jego dalszemu wchłanianiu stosując odpowiednie środki, np. podając węgiel aktywny w ciągu 1-2 godzin. Jeśli podano węgiel aktywny pacjentom z występującą sennością, należy koniecznie zabezpieczyć ich drogi oddechowe. Jeśli pacjent przyjął kilka różnych produktów można rozważyć płukanie żołądka, jednak nie jako rutynowe postępowanie.

Jeśli wystąpiła ciężka depresja OUN, należy rozważyć zastosowanie flumazenilu - antagonisty benzodiazepin. Można go podać jedynie w warunkach ściśle monitorowanych. Okres półtrwania flumazenilu jest krótki (około godziny), dlatego pacjenci, którym go podano, wymagają dłuższej obserwacji po ustąpieniu jego działania. Należy zachować szczególną ostrożność stosując flumazenil u pacjentów otrzymujących leki obniżające próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Dodatkowe informacje na temat prawidłowego stosowania tego produktu leczniczego można znaleźć w informacjach dotyczących jego przepisywania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, leki nasenne i uspokajające, pochodne benzodiazepiny.
Kod ATC: N05CD08.

Mechanizm działania:

Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na wzmocnieniu neurotransmisji GABA-ergiczej w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin wzmacnia się powinowactwo receptora GABA do neuroprzekaźnika poprzez pozytywną modulację allosteryczną, co powoduje nasilenie oddziaływania uwolnionego GABA na napływ jonów chlorkowych przez błonę postsynaptyczną.

Chemicznie midazolam jest pochodną grupy imidazobenzodiazepinowej. Zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepiny umożliwia substancjom aktywnym midazolamu tworzenie rozpuszczalnych w wodzie soli z kwasami, dając stabilny i dobrze tolerowany roztwór do iniekcji. Przy fizjologicznym pH pierścień diazepinowy zamyka się i powstaje wolna zasada, w wyniku czego powstaje lipofilna substancja o natychmiastowym działaniu. Szybka przemiana metaboliczna i redystrybucja są głównymi przyczynami krótkiego czasu trwania efektów.

Efekty farmakodynamiczne

Midazolam ma działanie nasenne i uspokajające charakteryzujące się szybkim początkiem i krótkim czasem trwania. Ma również działanie przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe i zwiotczające mięśnie. Po podaniu jednorazowym i (lub) wielokrotnym, midazolam zaburza funkcje psychoruchowe, ale powoduje bardzo niewielkie zmiany hemodynamiczne.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu midazolamu dożylnie krzywa zależności jego stężenia w osoczu od czasu wskazuje na występowanie jednej lub dwóch oddzielnych faz dyspozycji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi od 0,7 do 1,2 l/kg mc. Midazolam wiąże się z białkami osocza w 96-98%. Głównym białkiem wiążącym jest albumina. Do płynu mózgowo-rdzeniowego przenika powoli i tylko w nieznacznym stopniu. Wykazano, że u ludzi midazolam powoli przenika przez barierę łożyskową do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu stwierdza się w mleku ludzkim. Midazolam nie jest substratem dla żadnego z badanych dotychczas transporterów leków (transporter wypływu komórkowego: glikoproteina P; transportery wychwyty komórkowego: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 i rOatp1b2, który występuje tylko u szczurów).

Metabolizm

Midazolam niemal w całości ulega biotransformacji. Szacuje się, że przez wątrobę usuwane jest 30-60% podanej dawki. Midazolam jest hydroksylowany przy udziale izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, a głównym metabolitem wykrywanym zarówno w osoczu, jak i w moczu, jest 1'-hydroksymidazolam (znany również jako alfa-hydroksymidazolam). Stężenie 1'-hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12%

związku macierzystego. 1'-hydroksymidazolam jest aktywny farmakologicznie, ale po dożylnym podaniu midazolamu odpowiada w niewielkim tylko stopniu (około 10% efektu) za działanie leku.

Eliminacja

U młodych, zdrowych ochotników okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji wynosi od 1,5 do 2,5 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu jest krótszy niż 1 godzina; dlatego po podaniu midazolamu stężenie związku macierzystego i głównego metabolitu zmniejsza się równolegle. Klirens midazolamu w osoczu wynosi 300-500 mL/min. Metabolity midazolamu wydalone są głównie przez nerki (60-80% dawki podanej dożylnie), jako związek 1'-hydroksymidazolamu z kwasem glukuronowym. Mniej niż 1% dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Kinetyka eliminacji leku po podaniu w infuzji dożylnej nie różni się od kinetyki eliminacji po podaniu leku w szybkim wstrzyknięciu (bolusie). Wielokrotne podawanie midazolamu nie indukuje enzymów metabolizujących produkty lecznicze.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 60 lat okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony nawet 4-krotnie.

Pacjenci z otyłością

Średni okres półtrwania u tych osób jest dłuższy niż u pacjentów z prawidłową masą ciała (wynosi odpowiednio 5,9 oraz 2,3 godziny) ze względu na zwiększenie objętości dystrybucji skorygowanej względem całkowitej masy ciała o około 50%. Klirens nie różni się istotnie u pacjentów otyłych oraz tych z prawidłową masą ciała.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby klirens może być zmniejszony, a eliminacja może być dłuższa w porównaniu do zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu nie zmienia się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek następuje akumulacja głównego metabolitu midazolamu (glukuronid 1'-hydroksymidazolamu) o nieznacznej aktywności farmakologicznej, który wydalany jest przez nerki. Gromadzenie się tego metabolitu powoduje długotrwałą sedację. Z tego względu midazolam należy podawać ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę do uzyskania pożądanego efektu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie krytycznym

U pacjentów w stanie krytycznym okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji jest wydłużony nawet 6-krotnie.

Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca okres półtrwania w fazie eliminacji midazolamu jest dłuższy niż u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych pochodzących z badań nieklinicznych innych niż przedstawione w pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego, mających znaczenie dla lekarza.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny 0,5% (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Należy unikać używania przedłużaczy do pomp infuzyjnych wykonanych z polichlorku winylu (PCW). Jeśli nie można uniknąć używania przedłużaczy do pomp infuzyjnych wykonanych z PCW, należy ograniczyć czas ich stosowania do 24 godzin.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 50 mL wykonana z kopolimeru cyklicznych olefin (COP) z zatyczką z gumy chlorobutyłowej oraz korkiem z gumy bromobutyłowej pełniącym funkcję tłoka, zawierająca 50 mL roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Opakowanie zawiera jeden woreczek z pochłaniaczem tlenu (chroniona patentem mieszanka na bazie żelaza).

W pudełku tekturowym znajduje się jeden blister zawierający jedną ampułko-strzykawkę.

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceuticals Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Midazolam SUN, 1 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji w ampułko-strzykawce - pozwolenie nr 25544

Midazolam SUN, 2 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji w ampułko-strzykawce - pozwolenie nr 25545

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 września 2019 r.

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

09.08.2023 r.