

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam hameln, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Midazolam hameln, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Midazolam hameln, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji zawiera w 1 ml:

1 mg midazolamu w postaci 1,11 mg midazolamu chlorowodorku.

Każda ampułka/fiolka o pojemności 2 ml, 5 ml, 10 ml i 50 ml zawiera odpowiednio 2 mg, 5 mg, 10 mg i 50 mg midazolamu.

Midazolam hameln, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji zawiera w 1 ml:

2 mg midazolamu w postaci 2,22 mg midazolamu chlorowodorku.

Każda ampułka/fiolka o pojemności 5 ml, 25 ml i 50 ml zawiera odpowiednio 10 mg, 50 mg i 100 mg midazolamu.

Midazolam hameln, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji zawiera w 1 ml:

5 mg midazolamu w postaci 5,56 mg midazolamu chlorowodorku.

Każda ampułka o pojemności 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml i 18 ml zawiera odpowiednio 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg i 90 mg midazolamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Produkt leczniczy w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu.

pH 2,9 – 3,7

Osmolalność 275 – 305 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam hameln to krótko działający produkt leczniczy nasenny, wskazany:

U osób dorosłych

- Do wywoływania SEDACJI Z ZACHOWANIEM ŚWIADOMOŚCI przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- ZNIECZULENIE
 - premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego,
 - wprowadzenie do znieczulenia ogólnego,
 - jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu złożonym.

- W SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ (OIOM).

U dzieci

- Do wywoływania SEDACJI Z ZACHOWANIEM ŚWIADOMOŚCI przed i w trakcie zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego.
- ZNIECZULENIE
– premedykacja przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego.
- W SEDACJI chorych leczonych w ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ (OIOM).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

DAWKOWANIE STANDARDOWE

Midazolam jest silnie działającym produktem uspokajającym, który wymaga stopniowego zwiększania dawki oraz powolnego podawania. Bezwzględnie zaleca się stopniowe zwiększanie dawki, aby uzyskać poziom sedacji odpowiedni do potrzeb klinicznych, stanu fizycznego pacjenta, jego wieku oraz innych stosowanych przez niego produktów leczniczych. U osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u osób 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 szczegółowe informacje podano w tekście znajdującym się pod tabelą.

Wskazanie	Dorośli <60 lat	Dorośli ≥60 lat oraz pacjenci osłabieni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Sedacja z zachowaniem świadomości	Podanie dożylne Dawka początkowa: 2,0-2,5 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 1 mg Dawka całkowita: 3,5-7,5 mg	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5-1 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 0,5-1 mg Dawka całkowita: <3,5 mg	Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat Dawka początkowa: 0,05-0,1 mg/kg mc. Dawka całkowita: <6 mg Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat Dawka początkowa: 0,025-0,05 mg/kg mc. Dawka całkowita: <10 mg Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku >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 wprowadzenie m do znieczulenia ogólnego	Podanie dożylne 1-2 mg w dawkach powtarzanych Podanie domięśniowe 0,07-0,1 mg/kg mc.	Podanie dożylne Dawka początkowa: 0,5 mg Jeśli konieczne, dawkę można powoli zwiększać. Podanie domięśniowe 0,025-0,05 mg/kg mc.	Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku >6 miesięcy 0,3-0,5 mg/kg mc. Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 do 15 lat 0,08-0,2 mg/kg mc.
Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego	Podanie dożylne 0,15-0,2 mg/kg mc. (0,3-0,35 bez premedykacji)	Podanie dożylne 0,05-0,15 mg/kg mc. (0,15-0,3 bez premedykacji)	
Jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu złożonym	Podanie dożylne Dawki przerywane wynoszące 0,03-0,1 mg/kg mc. lub wlew ciągły w dawce 0,03-0,1 mg/kg mc./h	Podanie dożylne Niższe dawki niż dawki zalecane dla dorosłych w wieku <60 lat	
Sedacja w oddziałach intensywnej opieki medycznej	Podanie dożylne Dawka wysycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc. zwiększana każdorazowo o 1,0-2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03-0,2 mg/kg mc./h	Podanie dożylne u wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży 0,03 mg/kg mc./h Podanie dożylne u noworodków urodzonych po 32. tygodniu ciąży oraz u dzieci w wieku do 6 miesięcy 0,06 mg/kg mc./h Podanie dożylne u pacjentów w wieku >6 miesięcy Dawka wysycająca: 0,05-0,2 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,06-0,12 mg/kg mc./h	

Sposób podawania

DAWKOWANIE W SEDACJI Z ZACHOWANIEM ŚWIADOMOŚCI

W celu uzyskania sedacji z zachowaniem świadomości przed interwencją diagnostyczną lub chirurgiczną, midazolam podawany jest dożylnie. Dawka musi być indywidualnie dobrana i w razie potrzeby stopniowo zwiększana – nie powinna być podawana szybko ani w postaci pojedynczego bolusu. Początek działania sedacyjnego produktu leczniczego ujawnia się w różnym czasie po podaniu – zależnie od stanu fizycznego pacjenta oraz szczegółów dawkowania (np. szybkości, z jaką produkt

lecniczy podano, wielkości dawki). Jeśli konieczne, można podać kolejne dawki produktu leczniczego zależnie od indywidualnych potrzeb. Produkt leczniczy zaczyna działać po około 2 minutach od wstrzyknięcia. Maksymalne działanie uzyskiwane jest w ciągu około od 5 do 10 minut.

Dorośli

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

U osób dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi od 2,0 do 2,5 mg podawane od 5 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można podawać kolejne dawki po 1 mg. Stwierdzono, że średnia dawka całkowita wynosi od 3,5 do 7,5 mg. Zazwyczaj nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej przekraczającej 5 mg.

U osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów osłabionych lub przewlekłe chorych, dawkę początkową należy zmniejszyć do 0,5-1 mg podawanego 5-10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie potrzeby można dodawać kolejne dawki po od 0,5 do 1 mg. Ponieważ u tych pacjentów efekt maksymalny może być osiągany wolniej, dodatkowe dawki midazolamu należy podawać bardzo wolno i z zachowaniem ostrożności. Zazwyczaj nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej przekraczającej 3,5 mg.

Dzieci i młodzież

Podanie dożylnie. Dawkę midazolamu należy zwiększać powoli do uzyskania pożądanego działania klinicznego. Dawkę początkową midazolamu należy podawać od 2 do 3 minut. Z oceną pełnego działania sedacyjnego przed rozpoczęciem zabiegu lub podaniem kolejnej dawki należy odczekać dodatkowe od 2 do 5 minut. Jeśli będzie konieczna głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę małymi krokami do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji. Niemowlęta i małe dzieci w wieku poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie 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 obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Z tego względu nie zaleca się stosowania midazolamu w sedacji z zachowaniem świadomości u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: dawka początkowa wynosi 0,05-0,1 mg/kg mc. W celu osiągnięcia pożądanego efektu może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej 0,6 mg/kg mc., ale dawka całkowita nie powinna 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 od 0,025 do 0,05 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej sięgającej 0,4 mg/kg mc., maksymalnie 10 mg. Ze stosowaniem większych dawek może wiązać się przedłużona sedacja i ryzyko hipowentylacji.
- Młodzież od w wieku od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Podanie doodbytnicze. Dawka całkowita midazolamu zazwyczaj mieści się w zakresie od 0,3 do 0,5 mg/kg mc. Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki/fiolki powinno być wykonywane 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 od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. Zazwyczaj nie jest konieczne stosowanie dawki całkowitej przekraczającej 10 mg/kg mc. Tę drogę podawania należy stosować w wyjątkowych przypadkach. 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 przekraczającym 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczać do stężenia 1 mg/ml.

DAWKOWANIE W ZNIECZULENIU

PREMEDYKACJA

Premedykacja za pomocą midazolamu stosowana zaraz przed zabiegiem wywołuje sedację (uczucie senności i zmniejszenie lęku) oraz zaburzenia pamięci w okresie przedoperacyjnym. Midazolam można też podawać w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi. W tym wskazaniu midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo (w postaci wstrzyknięcia w duży mięsień 20-60 minut przed indukcją znieczulenia) lub preferowaną u dzieci drogą doodbytniczą (patrz poniżej). Po zastosowaniu premedykacji obowiązkowe jest ściśle i ciągle monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na produkt leczniczy 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 od 1 do 2 mg dożylnie, przy czym w razie potrzeby dawkę można powtarzać, lub od 0,07 do 0,1 mg/kg m.c. domięśniowo. Dawkę tę należy zmniejszyć i dopasować indywidualnie, jeśli midazolam podawany jest osobom w wieku powyżej 60 lat, pacjentom osłabionym lub przewlekłe chorym. Zalecana dawka początkowa podawana dożylnie wynosi 0,5 mg i powinna być wolno zwiększana w razie potrzeby. Zaleca się stosowanie dawki od 0,025 do 0,05 mg/kg mc. domięśniowo. W przypadku jednoczesnego podawania leków narkotycznych dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zazwyczaj podaje się dawkę od 2 do 3 mg.

Dzieci i młodzież

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, gdyż dostępne dane na ten temat są ograniczone.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

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

Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki/fioki powinno być wykonywane 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. Ze względu na bolesność podania domięśniowego tę drogę należy wykorzystywać jedynie w wyjątkowych przypadkach. Powinno się preferować podanie doodbytnicze. Wykazano jednak, że midazolam podawany domięśniowo w dawkach z zakresu od 0,08 do 0,2 mg/kg m.c. jest skuteczny i bezpieczny. U dzieci w wieku od 1 do 15 lat konieczne jest stosowanie proporcjonalnie większych dawek niż u dorosłych w przeliczeniu na masę ciała.

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

WPROWADZENIE DO ZNIECZULENIA OGÓLNEGO

Dorośli

Jeśli midazolam jest stosowany w celu wprowadzenia znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, indywidualne reakcje pacjentów na produkt leczniczy mogą być różne. Dawkę należy stopniowo zwiększać do osiągnięcia pożądanego efektu odpowiednio do wieku i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stosowania midazolamu przed lub w skojarzeniu z innymi dożylnymi lub wziewnymi produktami leczniczymi stosowanymi do indukcji znieczulenia, dawka początkowa każdego z nich powinna być znacznie zmniejszona, nawet do 25% zazwyczaj stosowanej dawki początkowej. Pożądaną głębokość znieczulenia osiąga się przez stopniowe zwiększanie dawki. Dawka

midazolamu stosowana dożylnie do indukcji znieczulenia powinna być podawana powoli, małymi krokami. Nie powinno się jej zwiększać o więcej niż 5 mg podanych przez od 20 do 30 sekund z zachowaniem 2 minut odstępu między kolejnymi dawkami.

- U osób dorosłych w wieku poniżej 60 lat, które zostały poddane premedykacji, dawka dożylna od 0,15 do 0,20 mg/kg mc. jest zazwyczaj wystarczająca. U osób dorosłych w wieku poniżej 60 lat, które nie zostały poddane premedykacji, dawka może być większa (od 0,30 do 0,35 mg/kg mc. dożylnie). Jeśli trzeba zakończyć indukcję, można podawać dawki zwiększone o około 25% wartości dawki początkowej podanej danemu pacjentowi. Indukcję można też zakończyć stosując wziewne środki znieczulające. W przypadkach opornych na indukcję można zastosować dawkę całkowitą sięgającą 0,6 mg/kg mc., przy czym należy się liczyć z tym, że tak duże dawki przedłużają proces wybudzania.
- U osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat, które zostały poddane premedykacji, oraz u pacjentów osłabionych lub przewlekłe chorych, dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do dawki w zakresie od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. podanej dożylnie od 20 do 30 sekund z odczekaniem 2 minut na działanie. Osoby dorosłe w wieku powyżej 60 lat, które nie zostały poddane premedykacji, zwykle wymagają większej dawki midazolamu do indukcji znieczulenia. Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej od 0,15 do 0,3 mg/kg mc. Pacjenci niepoddani premedykacji z ciężkimi chorobami układowymi lub osłabieni zwykle wymagają mniejszych dawek midazolamu do indukcji znieczulenia. Zazwyczaj wystarczy dawka od 0,15 do 0,25 mg/kg mc.

ZNIECZULENIE ZŁOŻONE (MIDAZOLAM JAKO SKŁADNIK O DZIAŁANIU SEDACYJNYM)

Dorośli

Midazolam może być stosowany jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu złożonym albo w postaci niewielkich dawek dożylnych (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłego wlewu (w zakresie od 0,03 do 0,1 mg/kg mc./h), z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawka i odstęp między dawkami zależy od reakcji osobniczej pacjenta. U osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz u pacjentów osłabionych lub przewlekłe chorych, konieczne będzie zastosowanie niższych dawek podtrzymujących.

SEDACJA W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

Pożądany stopień 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 produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Dorośli

Dożylna dawka wysycająca: wynosi od 0,03 do 0,3 mg/kg mc. i powinna być podawana powoli w dawkach podzielonych. Każda dawka dodawana, o wielkości od 1,0 do 2,5 mg, powinna być podawana przez od 20 do 30 sekund z 2 minutową przerwą przed podaniem następnej. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią należy zmniejszyć dawkę wysycającą lub ją pominąć. W wypadku podawania midazolamu w skojarzeniu z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi, jako pierwsze powinny zostać podane leki przeciwbólowe. Efekt sedatywny midazolamu nałoży się na sedację wywołaną lekami przeciwbólowymi.

Dożylna dawka podtrzymująca: dawki te mieszczą się w zakresie od 0,03 do 0,2 mg/kg mc./h. 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.

Dzieci i młodzież

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy

Midazolam należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym, zaczynając od dawki 0,03 mg/kg mc./h (0,5 µg/kg mc./minutę) w przypadku wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży, lub od dawki 0,06 mg/kg mc./h (1 µg/kg mc./minutę) w przypadku wcześniaków urodzonych po 32. tygodniu ciąży oraz dzieci w wieku do 6 miesięcy.

U wcześniaków i dzieci w wieku do 6 miesięcy nie zaleca się stosowania dożylnych dawek wysycających – zamiast tego wlew można przez pierwsze kilka godzin prowadzić z większą szybkością, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne produktu leczniczego w osoczu. Szybkość wlewu należy dokładnie i często kontrolować, szczególnie po upływie pierwszych 24 godzin, tak aby podawać możliwie najmniejszą skuteczną dawkę i zmniejszać ryzyko kumulacji produktu leczniczego w organizmie.

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

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy

U zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie dzieci, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego, dożylną dawkę wysycającą wynoszącą od 0,05 do 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 wysycającej należy rozpocząć ciągły wlew dożylny w dawce od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./h (1-2 µg/kg mc./minutę). 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 hemodynamicznie niewydolnych pacjentów, zwykle stosowana dawka wysycająca powinna być stopniowo zwiększana w niewielkich dawkach, a pacjent monitorowany na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej, np. niedociśnienia tętniczego. Pacjenci ci są również podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

U wcześniaków, noworodków urodzonych o czasie oraz u dzieci o masie ciała poniżej 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.

Stosowanie produktu leczniczego w populacjach szczególnych

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/minutę) midazolam może powodować bardziej nasiloną i przedłużoną sedację, z możliwością wystąpienia klinicznie istotnej depresji oddechowej i krążeniowej. Z tego względu midazolam należy stosować u pacjentów w tej populacji ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę, aż do uzyskania pożądanego działania (patrz punkt 4.4). U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/minutę) farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu po jednokrotnym podaniu dożylnym jest podobna do odnotowywanej u zdrowych ochotników. Jednak w przypadku długotrwałego wlewu u pacjentów w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) działanie sedatywne w populacji pacjentów z niewydolnością nerek było bardziej nasilonie, najprawdopodobniej z powodu kumulacji glukuronidu 1'-hydroksymidazolamu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzona czynność wątroby zmniejsza klirens podanego dożylnie midazolamu, wydłużając okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Może to zatem powodować nasilenie i wydłużenie klinicznych skutków działania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami wątroby. Może być konieczne zmniejszenie wymaganej dawki midazolamu oraz należy odpowiednio monitorować parametry życiowe (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Patrz powyżej oraz patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na midazolam, benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu leczniczego w sedacji z zachowaniem świadomości u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową lub ostrą depresją oddechową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Midazolam powinien być podawany wyłącznie przez doświadczonych lekarzy w placówce wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania układu oddechowego i krążenia oraz przez osoby przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu oczekiwanych zdarzeń niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej. Istnieją doniesienia o poważnych zdarzeniach niepożądanych dotyczących układu krążenia i oddechowego. Zdarzenia te obejmowały depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Ryzyko tego typu incydentów zagrażających życiu jest większe w razie zbyt szybkiego wykonywania wstrzyknięcia lub stosowania zbyt dużych dawek (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w leczeniu podstawowym zaburzeń psychiatrycznych.

Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności w wypadku stosowania sedacji z zachowaniem świadomości u pacjentów z upośledzoną czynnością układu oddechowego.

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

Po podaniu midazolamu w ramach premedykacji obowiązkowe jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, ponieważ z powodu zróżnicowanej wrażliwości osobniczej mogą wystąpić objawy przedawkowania.

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

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

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

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

Tolerancja

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

Uzależnienie

Nie wolno zapominać, że kiedy midazolam jest stosowany do długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), u pacjentów tych może dochodzić do rozwoju uzależnienia. Ryzyko rozwoju uzależnienia rośnie z dawką i czasem stosowania produktu leczniczego – jest ono również większe u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu i (lub) produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Objawy odstawienia

Podczas długotrwałego stosowania midazolamu u pacjentów przebywających na OIOM-ie może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. Z tego powodu nagłe odstawienie produktu leczniczego może wywołać objawy odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy odstawienia: bóle głowy, biegunka, ból mięśni, bardzo silny lęk, napięcie, niepokój psychoruchowy, splątanie, drażliwość, zaburzenia snu, zmiany nastroju, omamy i drgawki. W bardzo ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: depersonalizacja, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny. Ponieważ ryzyko objawów odstawienia jest większe po nagłym odstawieniu produktu leczniczego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Niepamięć

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

Reakcje paradoksalne

Istnieją doniesienia o występowaniu po podaniu midazolamu reakcji paradoksalnych, takich jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), nadpobudliwość, wrogość, urojenia, złość, napady agresji, lęk, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niepożądane efekty behawioralne, napadowe pobudzenie i akty przemocy. Reakcje te mogą występować po zastosowaniu dużych dawek i (lub) w przypadku szybkiego wstrzyknięcia. Największą częstość tego typu reakcji odnotowano u dzieci i u osób w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Wpływ na eliminację midazolamu

Na eliminację midazolamu może mieć wpływ podawanie związków hamujących lub indukujących CYP3A4, w związku z czym może zająć konieczność odpowiedniego zmodyfikowania dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

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

Bezdech senny

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

Wcześnieiki i noworodki

Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie niewykazujących już cech wcześniactwa. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem. U noworodków należy unikać szybkiego wstrzykiwania produktu leczniczego.

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

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 w warunkach OIOM-u. Pacjenci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatni na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, w związku z czym niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi krokami do osiągnięcia odpowiedniego efektu klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem (patrz również powyżej „Wcześnieiki i noworodki”).

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 skutki działania midazolamu, również z możliwością silnej sedacji (która może prowadzić do śpiączki lub zgonu) lub klinicznie istotnej depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

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

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków opioidowych:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Midazolam hameln i leków opioidowych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny, lub podobnych, takich jak Midazolam hameln, powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Midazolam hameln jednocześnie z lekami opioidowymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenie dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

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

Kryteria wypisania pacjenta do domu

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

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam jest metabolizowany przy udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5.

Substancje hamujące lub indukujące CYP3A mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie produktu leczniczego w osoczu, co w konsekwencji wymaga odpowiedniego zmodyfikowania jego dawki .

Interakcje farmakokinetyczne midazolamu z substancjami hamującymi lub indukującymi CYP3A4 są silniej wyrażone po podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym, zwłaszcza że CYP3A4 występuje też w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Przyczyną jest fakt, że po podaniu doustnym zmienia się zarówno klirens, jak i biodostępność, zaś po podaniu pozajelitowym zmienia się jedynie klirens ogólnoustrojowy.

Po jednorazowym podaniu dożylnym midazolamu wpływ na maksymalny efekt kliniczny uwarunkowany hamowaniem CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania produktu leczniczego może być wydłużony. Jednakże po długotrwałym stosowaniu midazolamu, zarówno siła jak i czas działania produktu leczniczego będą zwiększone w przypadku zamowienia aktywności CYP3A4.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorem CYP3A4 działanie kliniczne midazolamu może być silniejsze, a także dłużej może się utrzymywać, więc może być wymagana mniejsza dawka. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie skutków klinicznych i parametrów życiowych w trakcie stosowania midazolamu, biorąc pod uwagę, że po jednoczesnym zastosowaniu inhibitora CYP3A4, nawet jednorazowym, mogą one być silniej wyrażone i utrzymywać się dłużej. Podawanie w infuzji midazolamu w dużych dawkach lub przez dłuższy czas pacjentom otrzymującym silnie działające inhibitory CYP3A4, np. w ramach intensywnej terapii, może prowadzić do długotrwałego działania nasennego, przedłużenia okresu wybudzania i depresji oddechowej, dlatego może być konieczne dostosowanie dawki. Działanie midazolamu może być słabsze i trwać krócej, gdy jest podawany jednocześnie z induktorem CYP3A, i może być wymagana większa dawka.

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

Nie jest znany wpływ midazolamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych.

Leki hamujące CYP3A:

Azolowe leki przeciwgrzybicze

- Ketokonazol zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu pięciokrotnie, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około trzykrotnie. Jeśli stosowany pozajelitowo midazolam podawany jest z ketokonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP3A4, powinno to się odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub na podobnym oddziale, gdzie możliwe jest ścisłe monitorowanie kliniczne i zastosowanie odpowiedniego leczenia w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć podawanie rozłożone 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 nie aż tak nasilonym, efekcie 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 do 3 razy zwiększają stężenie w osoczu podawanego dożylnie midazolamu, czemu towarzyszy wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 2,4 razy w przypadku itraconazolu, i 1,5 raza w przypadku flukonazolu.
- Pozakonazol dwukrotnie zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie. Nie wolno zapominać, że po doustnym podawaniu midazolamu, ekspozycja na ten produkt leczniczy będzie dużo wyższa niż ekspozycja na wymienione wyżej leki, szczególnie w przypadku połączeń z ketokonazolem, itraconazolem i worykonazolem.

Midazolam w ampulkach/fiolkach nie jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Antybiotyki makrolidowe

- Erytromycyna zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu o około 1,6-2,0 razy, 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 raza, czemu towarzyszy wydłużenie jego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 1,5-2,0 razy.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Telitromycyna: zwiększa 6-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego doustnie.
- Roksytromycyna: choć nie ma informacji dotyczących stosowania roksytromycyny łącznie z podawanym dożylnie midazolamem, niewielki wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu podawanego w postaci tabletek doustnych (wydłużenie o 30%) wskazuje, że wpływ roksytromycyny na farmakokinetykę midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.

Dożylne leki znieczulające

- Dożylnie podawany propofol zwiększa 1,6-krotnie wartość AUC i okres półtrwania dożylnie podawanego midazolamu.

Inhibitory proteazy

- Sakwinawir i inne inhibitory proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV): jednoczesne stosowanie midazolamu i inhibitorów proteazy może prowadzić do znacznego wzrostu stężenia midazolamu. W wypadku jednoczesnego stosowania dożylnego midazolamu i lopinawiru z dodatkiem rytonawiru stężenie w osoczu midazolamu uległo zwiększeniu o 5,4 razy, czemu towarzyszyło podobne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Jeśli midazolam podawany jest jednocześnie z inhibitorami proteazy HIV, leczenie powinno się odbywać w sposób opisany powyżej dla azolowych leków przeciwgrzybiczych – ketokonazolu.
- Inhibitory proteazy stosowane w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV): boceprewir i telaprewir zmniejszają klirens midazolamu. Powoduje to 3,4-krotne zwiększenie wartości AUC midazolamu podanego dożylnie i 4-krotnie wydłuża jego okres półtrwania.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

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 łącznie stosować inhibitorów proteazy i doustnych postaci midazolamu.

Blokery kanału wapniowego

- Diltiazem – dawka pojedyncza diltiazemu podana pacjentom po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 25% i wydłużała okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 43%. Działanie to było słabsze niż 4-krotne zwiększenie obserwowane po doustnym podaniu midazolamu.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

Werapamil powoduje wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie trzykrotnie. Wydłuża końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji o 41%.

Inne leki/leki 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: w obecności fentanylu wartość AUC i okres półtrwania midazolamu podanego dożylnie zwiększał się 1,5-krotnie.

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/dobę i około 2-krotnie wydłuża jego końcowy okres półtrwania.

Leki indukujące CYP3A

- Ryfampicyna podawana doustnie w dawce 600 mg/dobę przez 7 dni zmniejsza 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 i tylko w niewielkim stopniu wpływa na ekspozycję na dożylnie podawany midazolam (-12%) i na 4-hydroksymidazolam (-23%).

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Ryfampicyna powoduje spadek stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie o 96% u zdrowych osobników i prawie całkowitą eliminację działań psychomotorycznych.
- Karbamazepina/fenytoina: stosowanie karbamazepiny lub fenytoiny w dawkach wielokrotnych prowadzi do spadku stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie nawet o 90% i skrócenia 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 AUC podanego doustnie midazolamu zmniejszyła się, odpowiednio do 5% i 14% zwykłych wartości.
- Klobazam i efawirenz są słabymi induktorami metabolizmu midazolamu i zmniejszają jego AUC o około 30%. Stwierdza się 4-5-krotne zwiększenie stosunku stężenia czynnego metabolitu (1'-hydroksymidazolamu) do stężenia związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.
- Wermurafenib moduluje aktywność izoenzymów CYP i w niewielkim stopniu indukuje CYP3A4. Wielokrotnie podawany powodował zmniejszenie ekspozycji na midazolam średnio o 32% (u niektórych osób do 80%).

Leki ziołowe i żywność

- Ziele dziurawca powoduje spadek stężenia w osoczu midazolamu o około 20-40%, czemu towarzyszy skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 15-17%. Efekt indukujący CYP3A4 zależy od użytego wyciągu z ziela dziurawca.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

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

Wypieranie z miejsc wiązania z białkami

- Kwas walproinowy: nie można wykluczyć zwiększenia stężenia wolnego midazolamu w wyniku wyparcia go przez kwas walproinowy z miejsc wiązania z białkami. Znaczenie kliniczne takiej interakcji nie jest znane.

Farmakodynamiczne interakcje lekowe

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

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

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

Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) wziewnych środków znieczulających

Leki opioidowe

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobnych, takich jak Midazolam hameln, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy efekt depresyjny na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas jednoczesnego 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 teratogennego, ale inne benzodiazepiny powodowały działanie fetotoksyczne.

Nie ma danych dotyczących ekspozycji na midazolam w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Sugerowano, że stosowanie benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych.

Istnieją doniesienia, że podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub podczas wprowadzenia do znieczulenia w cięciu cesarskim, wywołuje działania niepożądane u matki lub płodu (ryzyko zaburzeń oddychania u matki, nieprawidłowości w rytmie serca u płodu, hipotonia, osłabienie odruchu ssania, hipotermia i depresja oddechowa u noworodka).

Ponadto noworodki matek, które stosowały długotrwale benzodiazepiny pod koniec ciąży, mogą wykazywać objawy uzależnienia fizycznego i mogą być narażone na rozwój objawów odstawienia w okresie poporodowym.

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

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

Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić przerwanie karmienia piersią na 24 godziny po otrzymaniu 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 podaniem midazolamu pacjentów należy przestrzec, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu całkowitego ustąpienia działania produktu leczniczego. O możliwości ponownego podjęcia przez pacjenta tych czynności decyduje lekarz. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

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

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu midazolamu stwierdzono występowanie wymienionych poniżej działań niepożądanych:

Do oceny częstości działań niepożądanych zastosowano następujące kategorie:

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

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Częstość nieznana	Stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, zmiany libido Fizyczne uzależnienie i objawy odstawienne Nadużywanie produktu leczniczego Reakcje paradoksalne*, w tym niepokój, pobudzenie, drażliwość, nerwowość, wrogość, złość, agresja, lęk, koszmary senne, niezwykle sny, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne niepożądane zachowania, napadowe podniecenie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno- kloniczne i drżenie mięśniowe)*, hiperaktywność* Sedacja (przedłużająca się i pooperacyjna), obniżony poziom czuwania, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja, niepamięć następca**, której czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki U wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie obserwowano drgawki. Drgawki związane z odstawieniem 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 oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Częstość nieznana	Wysypka, pokrzywka, świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Częstość nieznana	Zmęczenie, rumień i ból w miejscu wstrzyknięcia
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Częstość nieznana	Upadki, złamania***
<i>Uwarunkowania społeczne</i>	
Częstość nieznana	Akty przemocy*

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

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

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

****szczególnie po podaniu pozajelitowym

Uzależnienie:

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

Opisywano poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane 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 powszechnie powoduje senność, ataksję, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko zagraża życiu, jeśli pacjent nie przyjmuje innych produktów leczniczych, jednak może prowadzić do arefleksji (brak odruchów), bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej i 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, również alkoholu.

Leczenie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i podejmować interwencje wspomagające zależnie od stanu klinicznego pacjenta. W szczególności pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego w przypadku zaburzeń oddechowo-krążeniowych lub zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku podania doustnego należy zapobiec dalszemu wchłanianiu, np. stosując węgiel aktywny w ciągu 1-2 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. U pacjentów wykazujących senność należy

wówczas obowiązkowo zabezpieczyć drogi oddechowe. W razie zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, choć procedura ta nie jest uważana za rutynową.

W przypadku ciężkiej depresji OUN można rozważyć podanie flumazenilu – substancji antagonistycznej działania benzodiazepin.

Flumazenil powinno się podawać tylko w warunkach ścisłego monitorowania. Flumazenil charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania (około godziny), w związku z czym pacjenci wymagają monitorowania po ustąpieniu działania tego produktu leczniczego. Flumazenil należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów, którzy zażyli leki obniżające próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Szczegółowe informacje na temat prawidłowego stosowania flumazenilu znajdują się w drukach informacyjnych dotyczących tego produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasenne i uspokajające (pochodne benzodiazepiny), kod ATC: N05C D08.

Mechanizm działania

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

Chemicznie midazolam jest pochodną imidazobenzodiazepiny. Wolna zasada jest substancją lipofilną, słabo rozpuszczalną w wodzie. Zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia tworzenie w reakcji z kwasami rozpuszczalnych w wodzie soli midazolamu, co pozwala to na przygotowanie trwałego i dobrze tolerowanego roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. W połączeniu z szybkim metabolizmem powoduje to szybkie i krótkotrwałe działanie. Ze względu na małą toksyczność midazolam ma szeroki zakres terapeutyczny.

Działanie farmakodynamiczne

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Midazolam szybko i całkowicie wchłania się z tkanki mięśniowej. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga w ciągu 30 minut. Całkowita dostępność biologiczna po wstrzyknięciu domięśniowym wynosi około 90%.

Wchłanianie po podaniu doodbytniczym

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

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu midazolamu krzywa zależności stężenia w osoczu od czasu wykazuje jedną lub dwie oddzielne fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 0,7-1,2 l/kg mc. Midazolam wiąże się w 96-98% z białkami osocza. Większość produktu leczniczego wiąże się z albuminami. Midazolam wolno i w nieznacznych ilościach przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykazano, że u ludzi midazolam przenika powoli barierę łożyskową i dostaje się do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu przenikają też do mleka kobiet karmiących piersią. Midazolam nie jest substratem transporterów leków.

Metabolizm

Midazolam jest prawie całkowicie eliminowany w procesach biotransformacji. Około 30-60% dawki jest eliminowane przez wątrobę. Midazolam podlega hydroksylacji przez izoenzym CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P450, a głównym metabolitem w moczu i osoczu jest 1'-hydroksymidazolam (znany również jako alfa-hydroksymidazolam). Stężenie 1'-hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12% stężenia związku macierzystego. 1'-hydroksymidazolam jest farmakologicznie czynny, ale po dożylnym podaniu midazolamu odpowiada w niewielkim tylko stopniu (około 10% efektu) za działanie produktu leczniczego.

Eliminacja

U młodych zdrowych ochotników okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji wynosi 1,5-2,5 godziny. Okres półtrwania metabolitu w fazie eliminacji wynosi poniżej 1 godziny. Z tego względu po podaniu midazolamu jednocześnie zmniejsza się stężenie związku macierzystego i jego głównego metabolitu. Klirens osoczowy midazolamu wynosi 300-500 ml/minutę. Midazolam wydalaný jest głównie przez nerki (60-80% wstrzykniętej dawki) jako sprzężony z kwasem glukuronowym 1'-hydroksymidazolam. Mniej niż 1% produktu leczniczego wydalone jest w moczu w postaci niezmiennionej. Kinetyka eliminacji midazolamu jest taka sama w przypadku infuzji dożylną i po podaniu w postaci bolusa.

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Noworodki

U wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi średnio 6-12 godzin, prawdopodobnie z powodu niedojrzałości wątroby i zmniejszonego klirensu. Noworodki z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek związanymi z asfiksją są narażone na niespodziewanie duże stężenie midazolamu w surowicy na skutek znacznie zmniejszonego i zmiennego klirensu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otyli

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji u pacjentów z marskością wątroby może być wydłużony, a klirens mniejszy niż u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

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 1'-hydroksymidazolamu) o nieznacznej aktywności farmakologicznej, który wydalaný jest przez nerki. Gromadzenie się tego metabolitu powoduje długotrwałą sedację. Z tego względu midazolam należy stosować ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę, aż do uzyskania pożądanego działania (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w stanie krytycznym

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

Pacjenci z niewydolnością serca

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu chlorek
Kwas solny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Należy sprawdzić zgodność przed podaniem, jeśli produkt ma być mieszany z innymi produktami leczniczymi.

Midazolam wytrąca się w roztworach zawierających wodorowęglan. Teoretycznie, roztwór midazolamu do wstrzykiwań może być niestabilny w roztworach o obojętnym lub zasadowym pH. W przypadku zmieszania midazolamu z albuminą, solą sodową amoksycyliny, solą sodową ampicyliny, bumetanidem, deksametazonu sodu fosforanem, dimenhidraminą, solą sodową floksacyliny, furosemidem, hydrokortyzonu sodu bursztynianem, pentobarbitem sodowym, perfenazyną, prochlorperazyny edisylanem, ranitydyną lub tiopentalem sodu lub trimetoprim-sulfametoksazolem, natychmiast wytrąca się biały osad.

Natychmiast tworzy się zmętnienie, z którego wytrąca się biały osad z solą sodową nafcyliny. Również w przypadku ceftazydymu tworzy się zmętnienie.

Z metotreksatem sodu tworzy się żółty osad. W przypadku chlorowodoru klonidyny tworzą się pomarańczowe przebarwienie. W przypadku soli sodowej omeprazolu tworzą się brązowe przebarwienie, z których następnie wytrąca się brązowy osad. Z foskarnetem sodu tworzy się gaz.

Ponadto midazolamu nie należy mieszać z acyklowirem, albuminą, alteplazą, disodu acetazolamem, diazepamem, enoksymonem, octanem flekainidu, fluorouracylem, imipenemem, sodu mezlocyliną, sodu fenobarbitalem, sodu fenytoiną, potasu kanreininem, solą sodową sulbaktamu, teofiliną, trometamolem, urokinazą.

6.3 Okres ważności

Okres ważności:

3 lata.

Okres ważności po otwarciu:

Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml lub 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest przeznaczony do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Roztwór zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) przez 72 godzin w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast zużyć, chyba, że można wykluczyć ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych podczas otwierania/ rozcieńczania. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Midazolam hameln, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Dostępny w ampułkach z bezbarwnego szkła (szkło typu I) zawierających po 2, 5 lub 10 ml roztworu.

Wielkość opakowań:

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampułek po 2 ml
10 ampułek po 2 ml
25 ampułek po 2 ml
50 ampułek po 2 ml
100 ampułek po 2 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampułek po 5 ml
10 ampułek po 5 ml
25 ampułek po 5 ml
50 ampułek po 5 ml
100 ampułek po 5 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampułek po 10 ml

10 ampulek po 10 ml
25 ampulek po 10 ml
50 ampulek po 10 ml
100 ampulek po 10 ml

Dostępny w fiolkach z bezbarwnego szkła (szkło typu I) zawierających 50 ml roztworu, zamkniętych korkiem z gumy bromobutyłowej.

Wielkość opakowań:

Opakowanie tekturowe zawierające:

1 fiolkę po 50 ml
5 fiolek po 50 ml
10 fiolek po 50 ml

Midazolam hameln, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Dostępny w ampulkach z bezbarwnego szkła (szkło typu I) zawierających po 5 lub 25 ml roztworu.

Wielkość opakowań:

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 5 ml
10 ampulek po 5 ml
25 ampulek po 5 ml
50 ampulek po 5 ml
100 ampulek po 5 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 25 ml
10 ampulek po 25 ml
10x5 ampulek po 25 ml
5x10 ampulek po 25 ml

Dostępny w fiolkach z bezbarwnego szkła (szkło typu I) zawierających 50 ml roztworu, zamkniętych korkiem z gumy bromobutyłowej.

Wielkość opakowań:

Opakowanie tekturowe zawierające:

1 fiolkę po 50 ml
5 fiolek po 50 ml
10 fiolek po 50 ml

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

Dostępny jest w ampulkach z bezbarwnego szkła (szkło typu I) zawierających po 1, 2, 3, 5, 10 lub 18 ml roztworu.

Wielkość opakowań:

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 1 ml
10 ampulek po 1 ml
25 ampulek po 1 ml
50 ampulek po 1 ml
100 ampulek po 1 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 2 ml
10 ampulek po 2 ml
25 ampulek po 2 ml
50 ampulek po 2 ml
100 ampulek po 2 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 3 ml
10 ampulek po 3 ml
25 ampulek po 3 ml
50 ampulek po 3 ml
100 ampulek po 3 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 5 ml
10 ampulek po 5 ml
25 ampulek po 5 ml
50 ampulek po 5 ml
100 ampulek po 5 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 10 ml
10 ampulek po 10 ml
25 ampulek po 10 ml
50 ampulek po 10 ml
100 ampulek po 10 ml

Opakowanie tekturowe zawierające:

5 ampulek po 18 ml
10 ampulek po 18 ml
25 ampulek po 18 ml
50 ampulek po 18 ml
100 ampulek po 18 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

- 0,9% roztworem chlorku sodu
- 5% roztworem dekstrozy
- 10% roztworem dekstrozy
- roztworem Ringera,

Roztwory te pozostają stabilne przez 3 dni w temperaturze pokojowej.

W celu uniknięcia niezgodności z innymi roztworami, Midazolam hameln, 1 mg/ml, 2 mg/ml lub 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/infuzji nie może być mieszany z innymi roztworami do infuzji (patrz punkt: 6.2 Niezgodności farmaceutyczne).

Roztwór do wstrzykiwań należy obejrzeć przed podaniem. Należy używać tylko roztworów bez widocznych cząstek stałych.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Midazolam hameln, 1 mg/ml:
Midazolam hameln, 2 mg/ml:
Midazolam hameln, 5 mg/ml:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-06-03

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

2023-07-20