

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam B. Braun 5 mg/ml
injekční/infuzní roztok nebo rektální roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: midazolami hydrochloridum.

1 ml roztoku obsahuje: midazolamum 5 mg
to odpovídá: midazolami hydrochloridum 5,56 mg

Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje: midazolamum 5 mg
to odpovídá: midazolami hydrochloridum 5,56 mg

Jedna ampulka s 3 ml roztoku obsahuje: midazolamum 15 mg
to odpovídá: midazolami hydrochloridum 16,68 mg

Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje: midazolamum 50 mg
to odpovídá: midazolami hydrochloridum 55,60 mg

Pomocné látky se známým účinkem: sodík 2,2 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok nebo rektální roztok
Čirý, bezbarvý vodný roztok
(pH 2,9 - 3,7)

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Midazolam B. Braun je krátkodobě působící, spánek vyvolávající léčivý přípravek, který je indikován:

U dospělých

- SEDACE PŘI VĚDOMÍ před a během diagnostických nebo terapeutických postupů s lokální anestézií či bez ní
- ANESTÉZIE
 - Premedikace před úvodem do anestézie,
 - Úvod do anestézie,
 - Jako sedativní složka kombinované anestézie.

- SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

U dětí

- SEDACE PŘI VĚDOMÍ před a během diagnostických nebo terapeutických postupů s lokální anestézií či bez ní
- ANESTÉZIE
 - Premedikace před vyvoláním anestézie
- SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

4.2 Dávkování a způsob podání

STANDARDNÍ DÁVKOVÁNÍ

Midazolam je silné sedativní léčivo, které vyžaduje titraci a pomalé podávání. Titrace se důrazně doporučuje pro bezpečné dosažení požadované úrovně útlumu podle klinických potřeb, fyzického stavu, věku a současné medikace. U dospělých starších 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů a pediatrických pacientů by se dávka měla stanovovat opatrně s přihlédnutím k rizikovým faktorům týkajícím se každého pacienta. Standardní dávky jsou uvedeny v následující tabulce. Doplňující podrobnosti jsou uvedeny v textu za tabulkou.

Indikace	Dospělí < 60 let	Dospělí ≥ 60 let/oslabení či chronicky nemocní	Pediatrickí pacienti
Sedace při vědomí	<i>intravenózně</i> Zahajovací dávka: 2 až 2,5 mg Titrační dávky: 1 mg Celková dávka 3,5 až 7,5 mg	<i>intravenózně</i> Zahajovací dávka: 0,5 až 1 mg Titrační dávky: 0,5 až 1 mg Celková dávka <3,5 mg	<i>intravenózně u pacientů ve věku 6 měsíců - 5 let</i> Zahajovací dávka: 0,05 - 0,1 mg/kg Celková dávka: <6 mg <i>intravenózně u pacientů ve věku 6 - 12 let</i> Zahajovací dávka: 0,025 - 0,05 mg/kg Celková dávka: <10 mg <i>Rektálně u pacientů > 6 měsíců</i> 0,3 - 0,5 mg/kg <i>intramuskulárně u pacientů 1 - 15 let</i> 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedikace při anestézii	<i>intramuskulárně</i> 0,07 - 0,1 mg/kg	<i>Intramuskulárně</i> 0,025 - 0,05 mg/kg	<i>rektálně u pacientů > 6 měsíců</i> 0,3 - 0,5 mg/kg <i>intramuskulárně u pacientů 1 - 15 let</i> 0,08 - 0,2 mg/kg
Vyvolání anestézie	<i>Intravenózně</i> 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 bez premedikace)	<i>Intravenózně</i> 0,1 - 0,2 mg/kg (0,15 - 0,3 bez premedikace)	
Jako sedativní složka v kombinované anestézii.	<i>Intravenózně</i> intermitentní dávky 0,03 - 0,1 mg/kg nebo nepřetržitá infuze 0,03 - 0,1 mg/kg/h	<i>intravenózně.</i> nižší dávky než doporučené pro dospělé < 60 let	

Indikace	Dospělí < 60 let	Dospělí ≥ 60 let/oslabení či chronicky nemocní	Pediatrickí pacienti
Sedace na jednotkách intenzivní péče (JIP)	<i>Intravenózně</i> Zaváděcí dávka: 0,03 - 0,3 mg/kg v přírůstcích po 1 - 2,5 mg Udržovací dávka: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		<i>intravenózně u novorozenců < 32 týdnů gestačního věku</i> 0,03 mg/kg/h <i>intravenózně u novorozenců > 32 týdnů a kojenců do 6 měsíců</i> 0,06 mg/kg/h <i>intravenózně u pacientů > 6 měsíců věku</i> Zaváděcí dávka: 0,05 - 0,2 mg/kg Udržovací dávka: 0,06 - 0,12 mg/kg/h

DÁVKOVÁNÍ U SEDACE PŘI VĚDOMÍ

Pro sedaci při vědomí před diagnostickým nebo chirurgickým výkonem se midazolam podává intravenózně. Dávka musí být individuální a titrovaná a neměla by se podávat rychlou injekcí ani jako jednorázový bolus. Nástup útlumu se může individuálně měnit v závislosti na fyzickém stavu pacienta a podrobných okolnostech dávkování (např. rychlost podání, velikost dávky). Bude-li to nezbytné, lze následně dávky podávat podle individuálních potřeb. Nástup působení je přibližně za 2 minuty po injekci. Maximálního účinku se dosahuje přibližně za 5 až 10 minut.

Dospělí

Midazolam by se měl podávat intravenózní injekcí pomalu rychlostí přibližně 1 mg za 30 sekund. U dospělých mladších 60 let se podává počáteční dávka 2 až 2,5 mg 5 až 10 minut před zahájením výkonu. Další dávky 1 mg lze podávat podle potřeby. Bylo zjištěno, že se celkové průměrné dávky pohybují v rozmezí od 3,5 do 7,5 mg. Celková dávka větší než 5 mg obvykle není nutná. U dospělých starších 60 let, kteří jsou oslabení či chronicky nemocní, se začíná podáváním dávky 0,5 až 1 mg. Další dávky 0,5 až 1 mg mohou být podávány podle potřeby. Obvykle není zapotřebí celkové dávky vyšší než 3,5 mg.

Pediatrickí pacienti

Intravenózní podání: Midazolam by se měl titrovat pomalu až do požadovaného klinického účinku. Počáteční dávka midazolamu by se měla podávat 2 až 3 minuty. Musíte počkat další 2 až 5 minut, aby se sedativní účinek před zahájením výkonu nebo opakováním dávky plně vyhodnotil. Pokud bude nezbytná další sedace, titrace by měla pokračovat dílčími dávkami, dokud nebude dosaženo odpovídající úrovně útlumu. Novorozenci a mladší děti ve věku do 5 let mohou vyžadovat významně vyšší dávky (mg/kg) než starší děti a dospívající.

- Pediatrickí pacienti mladší 6 měsíců: Pediatrickí pacienti mladší 6 měsíců jsou mimořádně citliví na obstrukci dýchacích cest a nedostatečnou ventilaci. Z tohoto důvodu se nedoporučuje použití pro sedaci při vědomí u kojenců mladších 6 měsíců.
- Pediatrickí pacienti ve věku od 6 měsíců do 5 let: Počáteční dávka 0,05 až 0,1 mg/kg. Celková dávka až do 0,6 mg/kg může být nezbytná pro dosažení požadovaného účinku, ale celková dávka by neměla překročit 6 mg. S vyššími dávkami může být spojován prodloužený útlum a riziko nedostatečné ventilace.
- Pediatrickí pacienti ve věku od 6 do 12 let: Počáteční dávka 0,025 až 0,05 mg/kg. Může být nezbytná celková dávka až od 0,4 mg/kg do maxima 10 mg. S vyššími dávkami může být spojován prodloužený útlum a riziko nedostatečné ventilace.

- **Pediatrickí pacienti ve věku od 12 do 16 let:** měli by dostávat dávku jako dospělí.

Rektální podání: Celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje v rozpětí od 0,3 do 0,5 mg/kg. Rektální podání roztoku z ampulky se provádí pomocí plastického aplikátoru připevněného ke konci injekční stříkačky. Pokud je objem, jenž se má podávat, příliš malý, může být přidána voda až do celkového objemu 10 ml. Celková dávka by se měla podat jednorázově a nemělo by se provádět opakované rektální podání. Použití u kojenců mladších 6 měsíců se nedoporučuje, protože dostupné údaje o této populaci jsou omezené.

Intramuskulární podání: Dávky se pohybují v rozmezí od 0,05 do 0,15 mg/kg. Celková dávka větší než 10,0 mg obvykle není nutná. Tento způsob podání by se měl použít pouze ve výjimečných případech. Rektálnímu podání by se měla dávat přednost, protože intramuskulární injekce je bolestivá.

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 15 kg se nedoporučují roztoky midazolamu s koncentracemi vyššími než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace by se měly naředit na 1 mg/ml.

DÁVKOVÁNÍ PŘI ANESTÉZII

PREMEDIKACE

Premedikace s midazolamem podaným krátce před výkonem vyvolává sedaci (navození ospalosti nebo netečnosti a snížení obav) a eliminaci nepříjemných vzpomínek na předoperační období. Midazolam lze také podávat v kombinaci s anticholinergiky. U této indikace by se měl midazolam podávat intramuskulárně, hluboko do velké svalové hmoty 20 až 60 minut před zahájením anestézie nebo u dětí lépe rektální cestou (viz dále). Při podávání je nezbytné zajistit odpovídající sledování pacienta po podání premedikace, protože citlivost jednotlivých pacientů se liší a mohou se objevit příznaky předávkování.

Dospělí

Pro předoperační sedaci a k eliminaci nepříjemných vzpomínek na předoperační období je pro dospělé s dobrou fyzickou kondicí (ASA I a II), mladší 60 let, doporučená dávka 0,07 až 0,1 mg/kg intramuskulárně. Dávka se musí snížit a individualizovat, když se midazolam podává dospělým starším 60 let, oslabeným nebo chronicky nemocným pacientům. V těchto případech se doporučuje podání dávky 0,025 až 0,05 mg/kg intramuskulárně. Obvyklá dávka je 2 až 3 mg.

Pediatrickí pacienti

Rektální podání: Celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje od 0,3 do 0,5 mg/kg a měla by být podána 15 – 30 minut před zahájením anestézie. Roztok se aplikuje rektálně za pomoci plastického aplikátoru připevněného ke stříkačce. Pokud je množství podávané látky příliš malé, může být doplněno vodou do celkového objemu 10 ml.

Intramuskulární podání: Protože je intramuskulární injekce bolestivá, měla by být používána jen ve výjimečných případech. Rektální podání by mělo dostat přednost. Nicméně rozsah dávek midazolamu od 0,08 do 0,2 mg/kg podávaného intramuskulárně se ukázal jako účinný a bezpečný. U pediatrických pacientů ve věku od 1 do 15 let se ve vztahu k tělesné hmotnosti vyžadují vyšší dávky než u dospělých.

Použití u kojenců mladších 6 měsíců se nedoporučuje, protože dostupné údaje jsou omezené.

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 15 kg se nedoporučují roztoky midazolamu s koncentracemi vyššími než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace by se měly naředit na hodnotu 1 mg/ml.

VYVOLÁNÍ ANESTÉZIE

Dospělí

Jestliže se midazolam použije pro vyvolání anestézie před podáním jiných anestetik, individuální odezva bude různá. Dávka by se měla do požadovaného účinku titrovat podle věku a klinického stavu pacienta. Když se midazolam k vyvolání anestézie použije před nebo ve spojení s jinými

intravenózními nebo inhalačními látkami, počáteční dávka každé látky by se měla významně snížit. Požadované úrovně anestézie se dosáhne titrací krok za krokem. Dávka midazolamu podaná intravenózně k vyvolání anestézie by se měla podávat pomalu v dílčích dávkách. Každé dílčí množství vyšší než 5 mg by se měl podávat injekčně 20 až 30 sekund s tím, že se mezi následným dílčím podáním se ponechá interval 2 minut.

- U dospělých mladších 60 let bude obvykle dostatečnou intravenózní dávka 0,15 až 0,2 mg/kg. U dospělých mladších 60 let bez premedikace může být dávka vyšší (0,3 až 0,35 mg/kg intravenózně). Bude-li zapotřebí indukci dokončit, lze použít přírůstky dílčí dávky přibližně ve výši 25 % počáteční dávky pacienta. Indukci lze místo toho dokončit inhalačními anestetiky. U rezistentních případů lze k indukci použít celkovou dávku až 0,6 mg/kg, ale takové větší dávky mohou prodloužit dobu zotavení.
- U dospělých starších 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů se intravenózně podává dávka 0,1 až 0,2 mg/kg. Dospělí starší 60 let, bez premedikace, vyžadují k indukci obvykle více midazolamu; doporučuje se počáteční dávka 0,15 až 0,3 mg/kg. Pacienti bez premedikace se závažným systémovým onemocněním nebo jiným oslabením vyžadují obvykle k indukci méně midazolamu. Počáteční dávka 0,15 až 0,25 mg/kg bude obvykle dostatečnou.

SEDATIVNÍ SLOŽKA PŘI KOMBINOVANÉ ANESTÉZII

Dospělí

Midazolam lze podávat jako sedativní komponentu kombinované anestézie buď formou dalších malých intermitentních intravenózních dávek (v rozsahu od 0,03 do 0,1 mg/kg) nebo kontinuální infúzí intravenózního midazolamu (v rozsahu od 0,03 do 0,1 mg/kg/h) obvykle v kombinaci s analgetiky. Dávka a intervaly mezi dávkami se mění podle individuální reakce pacienta.

U dospělých starších 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů jsou vyžadovány nižší udržovací dávky.

SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

Požadované úrovně tlumení se dosahuje postupnou titrací midazolamu, po níž následuje buď kontinuální infuze, nebo intermitentní bolus podle klinické potřeby, fyzického stavu, věku a současné medikace (viz bod 4.5).

Dospělí

Intravenózní úvodní dávka: 0,03 až 0,3 mg/kg by se mělo podávat pomalu v dílčích dávkách. Každá dílčí dávka 1 až 2,5 mg by se měla podávat injekčně 20 až 30 sekund s tím, že se mezi následnými dávkami ponechá interval 2 minut. U pacientů s hypovolémií, vasokonstrikcí nebo hypotermií by se úvodní dávka měla snížit či vynechat. Když se midazolam podává současně se silným analgetikem, analgetikem by se mělo podávat první tak, aby sedativní účinky midazolamu mohly být bezpečně titrovány nad rámec jakéhokoli útlumu vyvolaného analgetikem.

Intravenózní udržovací dávka: Dávky se mohou pohybovat v rozsahu od 0,03 do 0,2 mg/kg/h. U pacientů s hypovolémií, vasokonstrikcí nebo hypotermií by se měla udržovací dávka snížit. Úroveň utlumení by se měla pravidelně vyhodnocovat. Při dlouhodobé sedaci se může vyvinout tolerance a dávku bude nutné zvýšit.

Pediatričtí pacienti starší 6 měsíců

U intubovaných a ventilovaných pediatrických pacientů by se měla pomalu, v průběhu nejméně 2 až 3 minut podávat úvodní dávka 0,05 až 0,2 mg/kg intravenózně, aby se dosáhlo požadovaného klinického účinku. Midazolam se nemá podávat jako rychlá intravenózní injekce. Po úvodní dávce následuje kontinuální intravenózní infuze o rychlosti 0,06 až 0,12 mg/kg/h (1 až 2 mikrogramů/kg/min). Rychlost infuze lze zvýšit nebo snížit (obecně o 25 % počáteční nebo následné rychlosti infuze) podle potřeby nebo lze pro zvýšení či udržení požadovaného účinku podat doplňující intravenózní dávky midazolamu.

Při zahájení infuze midazolamu hemodynamicky nestabilním pacientům by se úvodní dávka měla titrovat po malých dílčích dávkách za pečlivé monitorace hemodynamiky pacienta s ohledem např. na hypotenzi. Tito pacienti jsou rovněž citliví na midazolamem způsobenou respirační depresi a vyžadují pečlivé monitorování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

Novorozenci a kojenci mladší 6 měsíců

Midazolam se podává jako kontinuální intravenózní infuze, počínaje 0,03 mg/kg/h (0,5 mikrogramů/kg/min) u novorozenců v gestačním věku < 32 týdnů nebo 0,06 mg/kg/h (1 mikrogram/kg/min) u novorozenců v gestačním věku > 32 týdnů a u kojenců do 6 měsíců.

Intravenózní úvodní dávky se nedoporučují u nedonošených novorozenců, novorozenců a kojenců do 6 měsíců věku, v prvních několika hodinách podávání může být infuze midazolamu zrychlena k dosažení terapeutických koncentrací v plazmě. Rychlost infuze by se měla pečlivě a často přehodnocovat, zejména po prvních 24 hodinách tak, aby se podávala nejnižší možná účinná dávka a snížilo se riziko akumulace léčiva.

Vyžaduje se pečlivé monitorování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

U nedonošených novorozenců, novorozenců a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 15 kg se nedoporučují roztoky midazolamu s koncentrací vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace by se měly naředit na hodnotu 1 mg/ml.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na midazolam, benzodiazepiny nebo na jakoukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Sedace při vědomí u pacientů se závažným respiračním selháním nebo akutní respirační depresí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Midazolam by se měl používat, pouze když jsou k dispozici resuscitační pomůcky odpovídající věku a velikosti pacienta, protože intravenózní podání midazolamu může snížit kontraktilitu myokardu a vyvolat apnoe. Vzácně došlo k závažným kardiopulmonálním nežádoucím příhodám. Mezi ně patří útlum dýchání, apnoe, respirační a/nebo srdeční zástava. Takové život ohrožující příhody jsou více pravděpodobné při příliš rychlém podání injekce anebo při podání příliš vysoké dávky. Pediatřiští pacienti mladší 6 měsíců věku jsou zvláště citliví k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je zásadně nutná titrace dílčími dávkami do dosažení klinického účinku a pečlivě sledovat frekvenci dýchání a saturaci kyslíkem.

Pokud je midazolam používán pro premedikaci, je nutné odpovídající sledování pacienta, protože citlivost u jednotlivých pacientů se liší a mohou se objevit příznaky předávkování.

Zvláště opatrně je třeba postupovat při podávání midazolamu vysoce rizikovým pacientům.

- dospělí starší 60 let věku
- chronicky nemocní či oslabení pacienti, např.
 - pacienti s chronickou respirační nedostatečností,
 - pacienti s chronickým selháním funkce ledvin, zhoršenou funkcí jater nebo zhoršenou hemodynamickou funkcí srdce,
 - pediatričtí pacienti, zvláště pacienti s hemodynamickou nestabilitou.

Tito vysoce rizikovní pacienti vyžadují nižší dávky (viz bod 4.2) a měli by být kontinuálně monitorováni s ohledem na časné známky alterace vitálních funkcí.

Benzodiazepiny by se měly velmi opatrně používat u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo omamných látek.

Jako u jakékoli látky s tlumivým účinkem na centrální nervový systém (CNS) a/nebo svalově relaxačními účinky je třeba věnovat zvláštní pozornost podávání midazolamu pacientům s myastenii gravis.

Snášlivost

Byl hlášen určitý pokles účinnosti při používání midazolamu k dlouhodobé sedaci na jednotkách intenzivní péče.

Závislost

Při podávání midazolamu k dlouhodobé sedaci na jednotkách intenzivní péče je nutno mít na paměti, že na midazolam se může vytvořit fyzická závislost. Riziko vzniku závislosti vzrůstá se zvyšující se dávkou a dobou trvání léčby.

Abstinenční příznaky

Během dlouhodobé léčby midazolamem na jednotkách intenzivní péče se může vytvořit fyzická závislost. Náhlé ukončení léčby bývá provázeno abstinenčními příznaky. Mohou se objevit následující příznaky: bolest hlavy, bolesti svalů, úzkost, napětí, neklid, zmatenost, podrážděnost, znovu se zvyšující nespavost, změny nálady, halucinace a křeče. Protože je riziko abstinenčních příznaků vyšší po náhlém přerušení léčby, doporučuje se snižovat dávky postupně.

Amnézie

Midazolam způsobuje anterográdní amnézii (tento účinek je často velmi žádoucí v situacích před chirurgickými a diagnostickými výkony a během nich), přičemž doba trvání je přímo úměrná podané dávce. Prodloužená amnézie může představovat problémy u ambulantních pacientů, u nichž je po výkonu plánováno propuštění. Po parenterálním podání midazolamu by pacienti měli být propuštěni z nemocnice či ordinace pouze za doprovodu další osoby.

Paradoxní reakce

Při podávání midazolamu byl hlášen výskyt paradoxních reakcí, jako jsou agitovanost, mimovolní pohyby (včetně tonicko/klonických křečí a svalového třesu), hyperaktivita, hostilita, návaly vzteku, agresivita, paroxysmální podrážděnost a návaly násilného chování. Tyto reakce mohou nastat po vysokých dávkách a/nebo při příliš rychlém injekčním podání. Vyšší incidence takových reakcí byla hlášena u dětí a starších pacientů.

Prodloužená eliminace midazolamu

Odbourávání midazolamu může být alterováno u pacientů, kteří dostávají látky inhibující nebo indukující CYP3A4 (viz bod 4.5).

Odbourávání midazolamu může být rovněž prodlouženo u pacientů s jaterní dysfunkcí, nízkým srdečním výdejem a u novorozenců (viz bod 5.2).

Nedonošení novorozenci a novorozenci

Kvůli zvýšenému riziku apnoe se zvláštní opatrnost doporučuje při sedaci předčasně narozených novorozenců a dříve předčasně narozených pacientů. Vyžaduje se pečlivé monitorování dechové frekvence a saturace kyslíkem. U novorozenců je třeba zabránit rychlému injekčnímu podání.

Funkce orgánů u novorozenců je snižena a/nebo ještě nezralá a novorozenci jsou rovněž citliví na hluboké a/nebo prolongované účinky midazolamu na dýchání.

U pediatrických pacientů s kardiovaskulární instabilitou byly hlášeny nežádoucí hemodynamické účinky; v této populaci je třeba se vyhnout rychlému intravenóznímu podání.

Injekční roztok midazolam B. Braun 5 mg/ml obsahuje 2,2 mg sodíku na mililitr. Při aplikaci větších množství roztoku (např. více než 10,2 ml, což odpovídá více než 1 mmol sodíku) se to musí vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus midazolamu je téměř výlučně zprostředkován izoenzymem CYP3A4 cytochromu P450 (CYP450). Inhibitory a induktory CYP3A4 (viz bod 4.4), ale rovněž další léčivé látky (viz níže) mohou s midazolamem vyvolat interakce typu léčivo - léčivo.

Protože midazolam podléhá významnému „first-pass“ účinku, byl parenterálně podávaný midazolam teoreticky méně ovlivněn metabolickými interakcemi a klinicky významné následky by měly být omezené.

Intrakonazol, flukonazol a ketokonazol

Současné perorální podávání midazolamu a některých azolových antimykotik (itakonazol, flukonazol, ketokonazol) význačně zvyšuje plazmatické hladiny midazolamu a prodloužuje jeho eliminační poločas, což vede k velkému narušení psychosedativních testů. Eliminační poločasy se prodlužují přibližně o 3 až 8 hodin.

Pokud je ke krátkodobé sedaci podána ojedinelá dávka midazolamu jako bolus, účinek midazolamu nebyl itakonazolem klinicky významně zesílen ani prodloužen a proto nevyžaduje snížení dávky. Podání vysokých dávek anebo dlouhodobých infúzí midazolamu pacientům užívajícím itakonazol, flukonazol nebo ketokonazol, např. během léčby na jednotce intenzivní péče však může vést k dlouhotrvajícím hypnotickým účinkům, prodloužené době zotavení a dechové depresi, což vyžaduje úpravu dávky.

Verapamil a diltiazem

U intravenózně podávaného midazolamu a verapamilu nebo diltiazemu nejsou k dispozici žádné interakční studie *in vivo*.

Ovšem podle očekávání se farmakokinetika perorálně podávaného midazolamu klinicky významně změnila v případě kombinace s těmito blokátory kalciového kanálu. Především se téměř zdvojnásobí hodnoty poločasu a maximální plazmatické koncentrace, což vede k významně sníženému výkonu v testech koordinace a kognitivních funkcí, přičemž dochází k prohloubení útlumu. Pokud se midazolam používá perorálně, je obvykle doporučena úprava dávky. Přestože se u midazolamu použitého ke krátkodobé sedaci neočekává žádná klinicky významná interakce, je třeba při současném podání intravenózního midazolamu s verapamilem nebo diltiazemem postupovat opatrně.

Makrolidová antibiotika: erytromycin a klaritromycin

Současné perorální podání midazolamu a erytromycinu nebo klaritromycinu podle výsledku studie významně (přibližně čtyřikrát) zvyšuje AUC midazolamu a více než dvojnásobně prodloužuje poločas eliminace midazolamu. Byly pozorovány významné změny výsledků psychomotorických testů a perorální dávky midazolamu se doporučuje upravit, vzhledem k možnému prodloužení doby zotavení.

Když byl midazolam podáván pro krátkodobou sedaci dávkou jednorázového bolusu, nebyl erytromycinem účinek midazolamu klinicky významně ani zesílen ani prodloužen, ačkoli bylo pozorováno významné snížení plazmatické clearance. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat současnému intravenóznímu podání midazolamu s erytromycinem nebo klaritromycinem. Neprokázala se žádná klinicky významná interakce midazolamu s jinými makrolidovými antibiotiky.

Cimetidin a ranitidin

Současné podání intravenózního midazolamu a cimetidinu (v dávkách rovných nebo vyšších než 800 mg/den) vedlo k mírnému zvýšení koncentrace midazolamu v rovnovážném stavu, což by mohlo vést k prodloužení doby zotavení, zatímco současné podání ranitidinu nemá žádný vliv. Cimetidin a ranitidin neovlivnily farmakokinetiku perorálně podávaného midazolamu. Tyto údaje naznačují, že intravenózně lze midazolam podávat při obvyklých dávkách cimetidinu (tj., 400 mg/den) a ranitidinu bez úpravy dávky.

Saquinavir

Současné podání jediné intravenózní dávky 0,05 mg/kg midazolamu po 3 až 5 dnech podávání saquinaviru (1200 mg třikrát denně) 12 zdravým dobrovolníkům snížilo clearance midazolamu o 56 % a zvýšilo poločas eliminace z 4,1 na 9,5 hodiny. Saquinavir intenzifikoval pouze subjektivní účinky midazolamu (vizuální analogová škála - položka „celkový účinek léčiva“).

Proto lze dávku midazolamu podávat intravenózně jako jednorázový bolus v kombinaci se saquinavirem. Nicméně při déle trvající infúzi midazolamu se doporučuje celkové snížení dávky, aby se předešlo prodloužení doby zotavení (viz bod 4.4).

Další inhibitory proteáz: ritonavir, indinavir, nelfinavir a amprenavir

U intravenózně podávaného midazolamu a dalších inhibitorů proteáz nejsou k dispozici žádné *in vivo* studie interakcí. Na základě toho, že saquinavir má nejnižší inhibiční potenciál CYP3A4 mezi všemi inhibitory proteáz, měla by se dávka midazolamu během kontinuální infuze systematicky snižovat, pokud je podáván současně s jinými inhibitory proteáz než se saquinavirem.

Látky tlumící CNS

Další sedativní léčivé látky mohou potencovat účinky midazolamu.

Farmakologické třídy látek tlumících CNS zahrnují opiáty (pokud jsou používány jako analgetika, antitusika nebo jako substituční léčba), antipsychotika, jiné benzodiazepiny používané jako anxiolytika či hypnotika, fenobarbital, sedativní antidepresiva, antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva.

Pokud je midazolam podáván současně s dalšími sedativními léčivými látkami, je třeba vzít v úvahu zesílení sedativního účinku.

Kromě toho je zvláště třeba monitorovat závažný dechový útlum při současném podávání s opiáty, fenobarbitalem nebo benzodiazepiny.

Alkohol význačně zvyšuje sedativní účinek midazolamu. V případě podání midazolamu se nesmí požívat alkohol.

Třezalka tečkovaná

Dlouhodobé užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) vede k poklesu plazmatické koncentrace midazolamu selektivní indukci CYP3A4. To může způsobit snížení terapeutické aktivity midazolamu. Po intravenózním podání se tento účinek projevuje znatelně méně než po perorálním užití midazolamu.

Interakce s jinými léčivy

Intravenózní podání midazolamu snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik potřebných pro celkovou anestézii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Není k dispozici dostatek údajů o midazolamu pro hodnocení bezpečnosti během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují teratogenní účinek, byla však pozorována fetotoxicita jako u jiných benzodiazepinů. Pro první dva trimestry těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje o podávání látky během těhotenství.

Při podávání vysokých dávek midazolamu v posledním trimestru těhotenství, během porodu nebo jako indukční látky k celkové anestézii při císařském řezu byl hlášen vznik nežádoucích účinků u matky či plodu (riziko aspirace u matky, nepravidelnost srdeční frekvence plodu, hypotonie, slabé sání, hypotermie a dechový útlum novorozence).

Kromě toho se u kojenců narozených matkám, které chronicky užívaly benzodiazepiny během posledního trimestru těhotenství může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období mohou být ohroženi rozvojem abstinčních příznaků.

Proto by midazolam neměl být podáván v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Doporučuje se vyhnout jeho podání rovněž při císařském řezu.

Při podání midazolamu u jakéhokoli chirurgického výkonu v blízkosti termínu porodu je nutné zvážit míru rizika pro novorozence.

Midazolam proniká v malých množstvích do mateřského mléka. Kojícím matkám je třeba oznámit, aby po podání midazolamu na 24 hodin přerušily kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Útlum, amnézie a snížení pozornosti se zhoršenou svalovou koordinací mohou nepříznivě ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Před užíváním midazolamu by měl být pacient upozorněn, aby neřídil a neobsluhoval stroje, dokud nedojde k úplnému ústupu působení léku. Lékař rozhodne, kdy lze takové činnosti obnovit. Doporučuje se, aby pacient po propuštění měl při návratu domů doprovod.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou řazeny s ohledem na frekvenci výskytu podle níže uvedené definice:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Při injekčním podání midazolamu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (velmi vzácné):

Poruchy imunitního systému

Generalizované hypersenzitivní reakce: kožní reakce, kardiovaskulární reakce, bronchospasmus, anafylaktický šok.

Psychiatrické poruchy

Zmatenost, euforie, halucinace

Byl hlášen výskyt paradoxních reakcí, jako jsou agitovanost, hyperaktivita, hostilita, záchvaty vzteku, agresivita, paroxysmální podrážděnost a návaly násilného chování, častěji u dětí a starších pacientů.

Poruchy nervového systému

Ospalost a prodloužený útlum, snížení bdělosti, únava, bolest hlavy, závratě, ataxie, pooperační útlum, anterográdní amnézie, jejíž trvání je přímo úměrné podané dávce. Anterográdní amnézie může být přítomna ještě na konci procedury a izolovaně byla hlášena prodloužená amnézie.

Křeče byly častěji pozorovány u nedonošených kojenců a novorozenců.

Použití midazolamu - i v léčebných dávkách - může po kontinuálním intravenózním podání vést ke vzniku fyzické závislosti. Náhlé ukončení léčby může být provázeno abstinenčními příznaky včetně abstinenčních křečí.

Byl hlášen výskyt paradoxních reakcí, jako jsou mimovolní pohyby (včetně tonicko/klonických křečí a svalového třesu) zejména u dětí a starších pacientů.

Srdeční poruchy

Závažné kardiální nežádoucí reakce: srdeční zástava, srdeční arytmie

Cévní poruchy

Hypotenze, vasodilatační účinky

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Závažné respirační nežádoucí reakce: dechový útlum, apnoe, zástava dechu, dušnost, laryngospasmus

Život ohrožující srdeční, cévní a respirační příhody se vyskytují s vyšší pravděpodobností u dospělých nad 60 let věku a u osob s již dříve existující respirační nedostatečností nebo nedostatečností srdce, zejména je-li injekce podána příliš rychle nebo když se podá vysoká dávka (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

Nevolnost, zvracení, škytavka, zácpa a sucho v ústech.

Poruchy kůže a podkoží

Kožní vyrážka, urtikární reakce, pruritus.

Lokální reakce po podání

Zarudnutí a bolestivost v místě vpichu injekce, tromboflebitida, trombóza.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Symptomy předávkování jsou převážně intenzifikací farmakologických účinků: ospalost, zmatenost, letargie a svalová relaxace nebo paradoxní excitace. Závažnějšími příznaky by byly areflexie, hypotenze, kardiopulmonální útlum, apnoe a kóma.

Léčba

Ve většině případů se vyžaduje pouze monitorování vitálních funkcí. Při léčbě předávkování se na jednotce intenzivní péče musí věnovat zvláštní pozornost respiračním a kardiovaskulárním funkcím. V závažných případech intoxikace s kómatem nebo respirační depresí je indikován flumazenil jako benzodiazepinový antagonist. Při použití flumazenilu je v případě předávkování směsí léčiv a u pacientů s epilepsií již léčenou benzodiazepiny třeba zvláštní opatrnosti. Flumazenil by se neměl podávat pacientům léčeným tricyklickými antidepresivy či epileptogenními léčivými přípravky anebo u pacientů s abnormalitami EKG (prodloužení QRS nebo QT).

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotika a sedativa - benzodiazepinové deriváty.
ATC kód: N05C D08.

Midazolam je derivátem imidazobenzodiazepinové skupiny. Volná báze je tvořena lipofilní látkou s nízkou rozpustností ve vodě.

Základní dusík ve 2. poloze systému imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje léčivé látce midazolamu vytvářet soli s kyselinami, které jsou rozpustné ve vodě. Ty tvoří stabilní a dobře snášený injekční roztok.

Farmakologický účinek midazolamu je charakterizován krátkým trváním vzhledem k rychlé metabolické transformaci. Midazolam má výrazný sedativní a spánek vyvolávající účinek. Vyznačuje se rovněž anxiolytickým, antikonvulzivním a myorelaxačním účinkem. Po intramuskulárním nebo intravenózním podání nastává krátkodobá anterográdní amnézie (pacient si nepamatuje události, které nastaly před a během maximálního účinku látky).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce po i.m. injekci

Absorpce midazolamu ze svalové tkáně je rychlá a úplná. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo do 30 minut. Absolutní biologická dostupnost po intramuskulární injekci je přibližně 90 %.

Absorpce po rektálním podání

Po rektálním podání se midazolam rychle absorbuje. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo do 30 minut. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 50%.

Distribuce

Po intravenózním podání midazolamu vykazuje časový průběh plazmatických koncentrací jednu nebo dvě oddělené fáze distribuce látky. Distribuční objem vypočítaný za rovnovážných podmínek kolísá mezi 0,7-1,2 l/kg, 96 - 98 % midazolamu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Hlavní podíl vazby na plazmatické bílkoviny zajišťuje albumin. Midazolam pomalu a nevýznamně proniká do mozkomíšního moku. U lidí se prokázalo, že midazolam prochází pomalu placentou do fetálního krevního oběhu. Malá množství midazolamu se nachází v mateřském mléce.

Biotransformace

Midazolam je téměř úplně eliminován biotransformací. Podíl dávky extrahované játry se odhaduje na 30 až 60 %. Midazolam je hydroxylován isoenzymem 3A4 cytochromu P450 a hlavním metabolitem v moči i v plazmě je alfa-hydroxymidazolam. Plazmatické koncentrace alfa-hydroxymidazolamu představují 12 % koncentrací původní mateřské sloučeniny. Alfa-hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale pouze minimálně (přibližně 10 %) přispívá k celkovému účinku intravenózního midazolamu.

Eliminace z organismu

U zdravých dobrovolníků je eliminační poločas midazolamu 1,5 až 2,5 hodiny. Plazmatická clearance je v rozmezí 300 až 500 ml/min. Midazolam je vylučován hlavně močí (60 až 80 % injekčně podávané dávky) jako glukuronid alfa-hydroxymidazolam. Méně než 1 % dávky midazolamu se močí vyloučí v nezměněné podobě. Eliminační poločas alfa-hydroxymidazolamu je kratší než 1 hodina. Kinetika eliminace midazolamu podávaného intravenózní infúzí se neliší od hodnot získaných po podání bolusu.

Farmakokinetika u speciálních skupin pacientů

Starší pacienti

U pacientů starší 60 let se může eliminační poločas prodloužit až čtyřikrát.

Děti

Rychlost rektální absorpce u dětí je podobná rychlosti u dospělých, ale biologická dostupnost je nižší (5 - 18 %). Eliminační poločas po intravenózním a rektálním podání u dětí ve věku 3 - 10 let je kratší (1 - 1,5 hod.) než u dospělých. Tento rozdíl vyplývá ze zvýšené metabolické clearance u dětí.

Novorozenci

U novorozenců je eliminační poločas průměrně 6 až 12 hodin, pravděpodobně jako důsledek nezralosti jater a clearance je snížena (viz bod 4.4).

Obézní

Průměrný poločas je vyšší u obézních než u neobézních pacientů (5,9 versus 2,3 hodiny). Je to způsobeno zvýšením distribučního objemu upraveného podle celkové tělesné hmotnosti přibližně o 50 %. Clearance u obézních a neobézních pacientů se významně neliší.

Pacienti s poruchou funkce jater

Eliminační poločas u pacientů s cirhózou může být delší a clearance nižší v porovnání s poločasy u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Eliminační poločas u pacientů s chronickým selháním ledvin je podobný jako u zdravých dobrovolníků.

Kriticky nemocní pacienti

Eliminační poločas midazolamu je u kriticky nemocných pacientů až šestkrát delší.

Pacienti se srdeční nedostatečností

Eliminační poločas u pacientů s městnavým srdečním selháním je delší v porovnání s poločasy u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a toxicity pro reprodukci neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný,
Kyselina chlorovodíková 10 %,
Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Midazolam B. Braun může být nekompatibilní s alkalickým parenterálními přípravky včetně roztoků pro parenterální výživu s alkalickým pH.

Midazolam se nesmí smíchat s roztoky obsahujícími hydrogenuhličitan nebo jiné alkalické roztoky, aminoglykosidy, amoxicilin, aminofylin, fosfáty nebo fenothiaziny kvůli chemické inkompatibilitě a vzniku sraženin.

Tento léčivý přípravek nesmí být ředěn v roztocích dextransu.

Nesmí se ředit v jiných roztocích než v těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

V literatuře se udává inkompatibilita přípravků midazolamu s injikovatelnými přípravky následujících léčivých látek.

aciclovir	imipenem
albumin	mezlocilin sodný
altepláza (aktivátor humánního plazminogenu)	omeprazol sodný
amoxicilin sodný	fenobarbiton sodný
acetazolamid sodný	fenytoin sodný
bumetanid	perfenazin enantát
dexamethason-21-dihydrogenfosfát	kalium kanrenoát
diazepam	hydrochlorid ranitidinu
dimenhydrinát	natrium hydrokortizon-21-hydrogensukcinát
dinatrium metotrexát	sulbaktam sodný/ampicilin sodný
enoximon	theofylin
flekainid acetát	thiopental sodný
fluorouracil	trimethoprim/sulfamethoxazol
kyselina listová	trometamol
foskarnet sodný	urokináza
furosemid sodný	

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti léčivého přípravku v balení určeném k prodeji

Skleněné ampulky: 3 roky.

Polyethylenové ampulky: 2 roky.

Doba použitelnosti po otevření

Tento léčivý přípravek musí být použit okamžitě po otevření.

Doba použitelnosti po naředění podle pokynů

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě a na dobu 3 dnů při 5 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovatelných a validovatelných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání otevřeného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- ampulky z bezbarvého skla typ I o obsahu 1 ml,
Velikost balení: 10 x 1 ml inj.sol.
- ampulky z bezbarvého skla typ I o obsahu 3 ml
Velikost balení: 10 x 3 ml inj.sol.
- ampulky z bezbarvého skla typ I o obsahu 10 ml
Velikost balení: 5 x 10 ml inj.sol.
10 x 10 ml inj.sol.
- průhledného LDPE ampulky o obsahu 10 ml
Velikost balení: 4 x 10 ml inj.sol.
10 x 10 ml inj.sol.

20 x 10 ml inj.sol.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Ampulky Midazolam B. Braun jsou pouze k jednorázovému použití. Doba použitelnosti po otevření nebo naředění viz bod 6.3.

Veškerý nepoužitý obsah nebo odpad otevřených ampulek musí být okamžitě zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Před použitím musí být roztok vizuálně zkontrolován. Roztok použijte pouze v případě, že je čirý, bezbarvý a prostý viditelných částic.

Midazolam B. Braun může být ředěn roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 5 % roztokem glukózy, Ringerovým roztokem a Hartmannovým roztokem na výslednou koncentraci 15 mg midazolamu na 100 až 1000 ml infuzního roztoku.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Německo

Poštovní adresa:
34209 Melsungen, Německo

Tel.: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

57/011/07-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.1.2007

Datum posledního prodloužení registrace: 12.1.2012

10 DATUM REVIZE TEXTU

5.12.2014