

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Midazolam hameln 1 mg/ml injekčný/infúzny roztok  
Midazolam hameln 2 mg/ml injekčný/infúzny roztok  
Midazolam hameln 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml lieku Midazolam hameln 1 mg/ml obsahuje:

Midazolámium-chlorid 1,11 mg, čo zodpovedá 1 mg midazolamu.

Každá 2 ml, 5 ml, 10 ml a 50 ml ampulka/injekčná liekovka obsahuje 2 mg, 5 mg, 10 mg a 50 mg midazolamu.

1 ml lieku Midazolam hameln 2 mg/ml obsahuje:

Midazolámium-chlorid 2,22 mg, čo zodpovedá 2 mg midazolamu.

Každá 5 ml, 25 ml a 50 ml ampulka/injekčná liekovka obsahuje 10 mg, 50 mg, 100 mg midazolamu.

1 ml lieku Midazolam hameln 5 mg/ml obsahuje:

Midazolámium-chlorid 5,56 mg, čo zodpovedá 5 mg midazolamu.

Každá 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml a 18 ml ampulka obsahuje 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg a 90 mg midazolamu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Liek je číry a bezfarebný roztok.

pH 2,9 - 3,7

Osmolalita 275 – 305 mOsmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Midazolam hameln je krátkodobo pôsobiaci liek navodzujúci spánok, ktorý je indikovaný:

U dospelých:

- SEDÁCIA PRI VEDOMÍ pred a počas diagnostických alebo terapeutických úkonov s lokálnou anestéziou alebo bez nej.
- ANESTÉZIA
  - premedikácia pred indukciou anestézie,
  - indukcia anestézie,

– ako sedatívna zložka pri kombinovanej anestézii.

- SEDÁCIA NA JEDNOTKÁCH INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

U detí:

- SEDÁCIA PRI VEDOMÍ pred a počas diagnostických alebo terapeutických úkonov s lokálnou anestéziou alebo bez nej.
- ANESTÉZIA
  - premedikácia pred indukciou anestézie.
- SEDÁCIA NA JEDNOTKÁCH INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### ŠTANDARDNÉ DÁVKOVANIE

Midazolam je silné sedatívum, ktoré vyžaduje titráciu a pomalé podávanie. Titrácia sa dôrazne odporúča na bezpečné dosiahnutie potrebnej úrovne sedácie podľa klinickej potreby, fyzického stavu, veku a sprievodnej liečby. U dospelých nad 60 rokov, u oslabených alebo chronicky chorých pacientov a u pediatrických pacientov sa má dávka určiť opatrne a do úvahy sa majú vziať rizikové faktory každého pacienta. Štandardné dávkovanie je uvedené v nasledujúcej tabuľke. Ďalšie podrobnosti sú uvedené v texte, ktorý nasleduje za tabuľkou.

Indikácia	Dospelí < 60 rokov	Dospelí ≥ 60 rokov/oslabení alebo chronicky chorí	Deti
Sedácia pri vedomí	<b>i.v.</b> Počiatočná dávka: 2 – 2,5 mg Titračné dávky: 1 mg Celková dávka: 3,5 – 7,5 mg	<b>i.v.</b> Počiatočná dávka: 0,5 – 1 mg Titračné dávky: 0,5 – 1 mg Celková dávka: < 3,5 mg	<b>i.v. u pacientov od 6 mesiacov do 5 rokov</b> Počiatočná dávka: 0,05 – 0,1 mg/kg Celková dávka: < 6 mg <b>i.v. u pacientov od 6 do 12 rokov</b> Počiatočná dávka: 0,025 – 0,05 mg/kg Celková dávka: < 10 mg <b>rektálne &gt; 6 mesiacov</b> 0,3 – 0,5 mg/kg <b>i.m. od 1 do 15 rokov</b> 0,05 – 0,15 mg/kg
Premedikácia pred anestéziou	<b>i.v.</b> 1 – 2 mg opakovane <b>i.m.</b> 0,07 – 0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Počiatočná dávka: 0,5 mg Podľa potreby pomalé zvyšovanie titrácie <b>i.m.</b> 0,025 – 0,05 mg/kg	<b>rektálne &gt; 6 mesiacov</b> 0,3 – 0,5 mg/kg <b>i.m. od 1 do 15 rokov</b> 0,08 – 0,2 mg/kg
Indukcia anestézie	<b>i.v.</b> 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 bez premedikácie)	<b>i.v.</b> 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 bez premedikácie)	

Sedatívna zložka pri kombinovanej anestézii	<b>i.v.</b> intermitentné dávky 0,03 – 0,1 mg/kg alebo kontinuálna infúzia 0,03 – 0,1 mg/kg/h	<b>i.v.</b> nižšie dávky ako je odporúčané pre dospelých < 60 rokov	
Sedácia na JIS	<b>i.v.</b> Nasycovacia dávka: 0,03 – 0,3 mg/kg so zvyšovaním po 1 – 2,5 mg Udržiavacia dávka: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		<b>i.v. u novorodencov &lt; 32 týždňov gestačného veku</b> 0,03 mg/kg/h <b>i.v. u novorodencov &gt; 32 týždňov a u detí do 6 mesiacov</b> 0,06 mg/kg/h <b>i.v. u pacientov &gt; 6 mesiacov</b> Nasycovacia dávka: 0,05 – 0,2 mg/kg Udržiavacia dávka: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Spôsob podávania**DÁVKOVANIE NA DOSIAHNUTIE SEDÁCIE PRI VEDOMÍ**

Na dosiahnutie sedácie pri vedomí pred diagnostickým alebo chirurgickým zákrokom sa midazolam podáva intravenózne. Dávka sa musí individualizovať a titrovať a nemá sa podávať formou rýchlej alebo jednorazovej bolusovej injekcie. Nástup sedácie sa môže individuálne líšiť v závislosti od fyzického stavu pacienta a od konkrétnych spôsobov dávkovania (napr. od rýchlosti podávania, od množstva dávky). Ak je to potrebné, môžu sa podať ďalšie dávky podľa individuálnej potreby. Účinok sa prejaví asi do 2 minút po injekcii. Maximálny účinok sa dosiahne približne po 5 až 10 minútach.

*Dospelí*

Intravenózna injekcia midazolamu sa má podávať pomaly, rýchlosťou približne 1 mg za 30 sekúnd. U *dospelých do 60 rokov* je počiatočná dávka 2 až 2,5 mg, podáva sa 5 až 10 minút pred začiatkom zákroku. Ak je to potrebné, môžu sa podať ďalšie 1 mg dávky. Zistilo sa, že priemerné celkové dávky sú v rozsahu 3,5 až 7,5 mg. Celková dávka vyššia ako 5 mg zvyčajne nie je potrebná.

U *dospelých vo veku nad 60 rokov*, oslabených alebo chronicky chorých pacientov sa počiatočná dávka musí znížiť na 0,5 až 1 mg a podáva sa 5 až 10 minút pred začiatkom zákroku. Ak je to potrebné, môžu sa podať ďalšie 0,5 až 1 mg dávky. Keďže sa maximálny účinok u týchto pacientov môže dostaviť neskôr, ďalší midazolam sa má titrovať veľmi pomaly a opatrne. Celková dávka vyššia ako 3,5 mg zvyčajne nie je potrebná.

*Pediatrická populácia*

Intravenózne podanie: midazolam je potrebné titrovať pomaly až do dosiahnutia potrebného klinického účinku. Počiatočná dávka midazolamu sa má podávať 2 až 3 minúty. Je potrebné počkať ďalších 2 až 5 minút, kým sa úplne zhodnotí sedatívny účinok pred začiatkom zákroku alebo kým sa dávka zopakuje. Ak je potrebná ďalšia sedácia, pokračuje sa v titracii malými prídavkami, až kým sa dosiahne potrebný sedatívny účinok. Dojčatám a deťom do 5 rokov je zvyčajne nutné podávať výrazne vyššie dávky (mg/kg) ako starším deťom, či adolescentom.

- **Pediatrickí pacienti do 6 mesiacov:** sú obzvlášť náchylní na obštrukciu dýchacích ciest a hypoventiláciu. Z tohto dôvodu sa neodporúča použiť liek na dosiahnutie sedácie pri vedomí u detí do 6 mesiacov.

- Pediatrickí pacienti od 6 mesiacov do 5 rokov: počiatočná dávka 0,05 až 0,1 mg/kg. Na dosiahnutie potrebného účinku môže byť nevyhnutná celková dávka až 0,6 mg/kg, ale celková dávka nemá prekročiť 6 mg. S vyššími dávkami môže byť spojená predĺžená sedácia a riziko hypoventilácie.
- Pediatrickí pacienti od 6 do 12 rokov: počiatočná dávka 0,025 až 0,05 mg/kg. Môže byť potrebná celková dávka až 0,4 mg/kg, maximálne 10 mg. S vyššími dávkami môže byť spojená predĺžená sedácia a riziko hypoventilácie.
- Pediatrickí pacienti od 12 do 16 rokov: odporúčané je rovnaké dávkovanie ako u dospelých.

Rektálne podávanie: celková dávka midazolamu je zvyčajne v rozsahu 0,3 až 0,5 mg/kg. Rektálne podanie roztoku z ampulky/injekčnej liekovky sa robí pomocou plastového aplikátora pripevneného na hrot injekčnej striekačky. Ak je objem, ktorý sa má podať, príliš malý, môže sa doplniť vodou do celkového objemu 10 ml. Celková dávka sa má podať naraz, pričom sa má vyhnúť opakovanému rektálnemu podaniu. Tento spôsob podania u detí do 6 mesiacov sa neodporúča, pretože dostupné údaje o tejto populácii sú obmedzené.

Intramuskulárne podávanie: použité dávky sú v rozsahu 0,05 až 0,15 mg/kg. Celková dávka vyššia ako 10,0 mg zvyčajne nie je potrebná. Tento spôsob podávania sa má použiť len vo výnimočných prípadoch. Malo by sa uprednostniť rektálne podávanie pretože i.m. injekcia je bolestivá.

U detí do 15 kg telesnej hmotnosti sa roztoky midazolamu s koncentráciami vyššími ako 1 mg/ml neodporúčajú. Vyššie koncentrácie sa majú riediť na 1 mg/ml.

## DÁVKOVANIE PRI ANESTÉZII

### PREMEDIKÁCIA

Premedikácia midazolamom, ktorý sa podáva krátko pred zákrokom, vedie k sedácii (navodenie spánku alebo ospalosti a útlm vnímania) a eliminuje nepríjemné spomienky pred zákrokom. Midazolam sa môže podávať tiež v kombinácii s anticholinergikami. V tejto indikácii sa má midazolam podávať intravenózne alebo intramuskulárne (hlboko do veľkej svalovej hmoty 20 až 60 minút pred indukciou anestézie), u detí sa prednostne podáva rektálne (pozri ďalej). Primerané sledovanie pacienta po premedikácii je povinné, pre interindividuálnu senzitivitu a možný výskyt abstinenčných symptómov.

### *Dospelí*

Na predoperačnú sedáciu a na útlm pamäte na predoperačné udalosti u dospelých do 60 rokov, vo fyzickom stave ASA I a II, sa odporúča dávka 1 až 2 mg, podaná intravenózne a s opakovaním podľa potreby, resp. dávka 0,07 až 0,1 mg/kg, podaná intramuskulárne. Ak sa midazolam podáva dospelým nad 60 rokov, oslabeným alebo chronicky chorým pacientom, dávka musí byť znížená a individualizovaná. Odporúčaná počiatočná intravenózna dávka je 0,5 mg, ktorá sa má podľa potreby titrovať pomaly. V prípade hlbokého i.m. podania sa odporúča dávka 0,025 až 0,05 mg/kg. Pri súbežnom podávaní narkotík sa dávka midazolamu musí znížiť. Zvyčajná dávka je 2 až 3 mg.

### *Pediatrická populácia*

Novorodenci a deti do 6 mesiacov:

Použitie u detí do 6 mesiacov sa neodporúča, pretože dostupné údaje o tejto populácii sú obmedzené.

Deti od 6 mesiacov:

Rektálne podávanie: Celková dávka midazolamu je zvyčajne v rozsahu 0,3 až 0,5 mg/kg a má sa podať 15 až 30 minút pred indukciou anestézie. Rektálne podanie roztoku z ampulky/injekčnej liekovky sa robí pomocou plastového aplikátora pripevneného na hrot injekčnej striekačky. Ak je objem, ktorý sa má podať príliš malý, môže sa doplniť vodou do celkového objemu 10 ml.

Intramuskulárne podávanie: Keďže i.m. injekcia je bolestivá, tento spôsob podávania sa má používať len vo výnimočných prípadoch. Má sa uprednostniť rektálne podávanie. Dokázalo sa, že účinná a bezpečná dávka je v rozsahu 0,08 až 0,2 mg/kg midazolamu, podávaného i.m. U detí vo veku od 1 do 15 rokov sú v pomere k telesnej hmotnosti potrebné proporcionálne vyššie dávky ako u dospelých.

U detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg sa neodporúča podávať roztoky midazolamu s koncentráciami vyššími ako 1 mg/ml. Vyššie koncentrácie sa majú riediť na 1 mg/ml.

## INDUKCIA

### *Dospelí*

Ak sa midazolam používa na indukciu anestézie pred podaním iných anestetík, individuálna odpoveď je rôzna. Dávka sa má titrovať až do dosiahnutia potrebného účinku, s ohľadom na vek a klinický stav pacienta. Ak sa má midazolam použiť pred podaním iných intravenózných alebo inhalačných liekov na indukciu anestézie alebo v kombinácii s nimi, počiatočná dávka každého lieku sa má výrazne znížiť, v niektorých prípadoch dokonca až na 25 % zvyčajnej počiatočnej dávky.

Požadovaná úroveň anestézie sa dosiahne postupnou titráciou. Intravenózna indukčná dávka midazolamu sa má podávať pomaly a v oddelených dávkach. Jednotlivé dávky, maximálne do 5 mg, sa majú aplikovať 20 až 30 sekúnd, s dvojminútovou prestávkou medzi jednotlivými dávkami.

- U premedikovaných dospelých vo veku do 60 rokov je obvykle postačujúca dávka 0,15 až 0,2 mg/kg. U nepremedikovaných dospelých vo veku do 60 rokov môže byť dávka vyššia (0,3 až 0,35 mg/kg i.v.). Ak je to potrebné na dokončenie indukcie, môžu sa použiť prídavky približne 25 % počiatočnej dávky pacienta. Indukciu je možné namiesto toho dokončiť inhalačnými anestetikami. V rezistentných prípadoch sa na indukciu môže použiť celková dávka až 0,6 mg/kg, ale takéto vyššie dávky môžu predĺžiť zotavovanie.
- U premedikovaných dospelých vo veku nad 60 rokov, oslabených alebo chronicky chorých pacientov sa má dávka významne znížiť, napr. na 0,05 - 0,15 mg/kg, podávať intravenózne počas 20 – 30 sekúnd a počkať na odozvu liečby 2 minúty. Nepremedikovaní dospelí vo veku nad 60 rokov zvyčajne potrebujú na indukciu viac midazolamu; odporúča sa počiatočná dávka 0,15 až 0,3 mg/kg. Pacienti bez premedikácie so závažným systémovým ochorením alebo iným oslabením zvyčajne vyžadujú na indukciu nižšie dávky midazolamu. Spravidla postačí počiatočná dávka 0,15 až 0,25 mg/kg.

## SEDATÍVNA ZLOŽKA PRI KOMBINOVANEJ ANESTÉZII

### *Dospelí*

Midazolam sa môže podávať ako sedatívna zložka pri kombinovanej anestézii formou ďalších postupných malých i.v. dávok (v rozsahu 0,03 až 0,1 mg/kg) alebo formou kontinuálnej i.v. infúzie midazolamu (v rozsahu 0,03 až 0,1 mg/kg/hod), zvyčajne v kombinácii s analgetikami. Dávka a intervaly medzi jednotlivými podaniami sa menia v závislosti od individuálnej reakcie pacienta.

U dospelých vo veku nad 60 rokov, u oslabených alebo chronicky chorých pacientov sa budú vyžadovať nižšie udržiavacie dávky.

## SEDÁCIA NA JEDNOTKÁCH INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

Požadovaná úroveň sedácie sa dosiahne postupnou titráciou midazolamu, po ktorej nasleduje buď kontinuálna infúzia alebo prerušovaný bolus, podľa klinickej potreby pacienta, jeho fyzickom stave a veku a súbežnej liečby (pozri časť 4.5).

### *Dospelí*

Intravenózna nasycovacia dávka: 0,03 až 0,3 mg/kg sa má podávať pomaly v postupných dávkach. Jednotlivé dávky v množstve 1 až 2,5 mg sa majú aplikovať počas 20 až 30 sekúnd, pričom medzi jednotlivými dávkami je dvojminútová prestávka na sledovanie účinku. U hypovolemických, hypotermických pacientov alebo u pacientov s vazokonstrikciou sa má nasycovacia dávka znížiť alebo úplne vynechať. Ak sa midazolam podáva spolu so silnými analgetikami, tieto sa majú podať ako prvé, aby sa sedatívny účinok midazolamu mohol bezpečne vytitrovať až po dosiahnutí maximálneho sedatívneho účinku spôsobeného analgetikom.

Udržiavacia intravenózna dávka: dávky môžu byť v rozsahu 0,03 až 0,2 mg/kg/hod. U hypovolemických, hypotermických pacientov alebo u pacientov s vazokonstrikciou sa má udržiavacia

dávka znížiť. Úroveň sedácie sa má pravidelne hodnotiť. Pri dlhodobej sedácii sa môže vyvinúť tolerancia a dávka sa bude musieť zvyšovať.

#### *Pediatrická populácia*

Novorodenci a deti do 6 mesiacov:

Midazolam sa má podávať vo forme kontinuálnej i.v. infúzie, začínajúc dávkou 0,03 mg/kg/hod (0,5 µg/kg/min) u novorodencov narodených pred 32. týždňom gestačného obdobia, alebo 0,06 mg/kg/hod (1 µg/kg/min) u novorodencov narodených po 32. týždni gestačného obdobia, až do veku 6 mesiacov.

Intravenózne nasycovacie dávky sa neodporúčajú u predčasne narodených detí, novorodencov a detí do 6 mesiacov. Namiesto toho sa má podať infúzia, ktorá je počas prvých hodín rýchlejšia, aby sa v plazme dosiahli terapeutické hladiny. Rýchlosť infúzie sa má pozorne a často prehodnocovať, obzvlášť po prvých 24 hodinách, aby bola podaná čo najnižšia možná účinná dávka a aby sa tak znížila možnosť kumulácie lieku.

Je potrebné pozorne monitorovať dychovú frekvenciu a saturáciu kyslíkom.

Deti od 6 mesiacov:

U intubovaných a ventilovaných pediatrických pacientov sa má nasycovacia i.v. dávka 0,05 až 0,2 mg/kg podávať pomaly, najmenej 2 až 3 minúty, aby sa stanovil potrebný klinický účinok. Midazolam sa nemá podávať formou rýchlej intravenózne dávky. Po nasycovacej dávke nasleduje kontinuálna i.v. infúzia 0,06 až 0,12 mg/kg/hod (1 až 2 µg/kg/min). Rýchlosť infúzie sa môže podľa potreby zvýšiť alebo znížiť (zvyčajne o 25 % úvodnej alebo následnej rýchlosti infúzie) alebo sa môžu podať doplnkové i.v. dávky midazolamu, aby sa zvýšil alebo udržal potrebný účinok.

Pri zavedení infúzie midazolamu u pacientov s hemodynamickou poruchou sa má zvyčajná nasycovacia dávka titrovať pomocou postupných dávok, pričom pacient sa má sledovať kvôli hemodynamickej nestabilite, napr. kvôli hypotenzii. Takíto pacienti sú tiež citliví na tlmivý účinok midazolamu na dýchaciu sústavu a vyžadujú pozorné monitorovanie dychovej frekvencie a saturácie kyslíkom.

U predčasne narodených novorodencov, novorodencov a detí do 15 kg telesnej hmotnosti sa roztoky midazolamu s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml neodporúčajú. Vyššie koncentrácie sa majú riediť na 1 mg/ml.

#### *Osobitné populácie*

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) môže byť midazolam sprevádzaný výraznejšou a predĺženou sedáciou, ktorá môže zahŕňať klinicky významne, respiračné a kardiovaskulárne depresie. Midazolam sa má preto u tejto populácie pacientov dávkovať opatrne a titrovať pre dosiahnutie požadovaného účinku (pozri časť 4.4). U pacientov so zlyhávaním obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) je farmakokinetika neviazaného midazolamu po podaní jednej i.v. dávky podobná ako u zdravých dobrovoľníkov. Po dlhodobej infúzii u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) sa však priemerné trvanie sedatívneho účinku v populácii so zlyhávaním obličiek značne zvýšilo, najpravdepodobnejšie v dôsledku akumulácie 1'-hydroxymidazolam glukuronidu (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### Porucha funkcie pečene

Pri poruche funkcie pečene sa znižuje klírens intravenózneho midazolamu s následným zvýšením polčasu eliminácie. Klinický účinok u pacientov s poruchou funkcie pečene preto môže byť silnejší a dlhší. Požadovaná dávka midazolamu môže byť znížená a majú sa primerane monitorovať životné funkcie (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Pozri vyššie a časť 4.4.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na benzodiazepíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Použitie tohto lieku na sedáciu pri vedomí u pacientov s ťažkým respiračným zlyhaním alebo akútnou respiračnou depresiou.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Midazolam majú podávať iba skúsení lekári v zariadeniach, ktoré sú plne vybavené na monitorovanie a podporu respiračných a kardiovaskulárnych funkcií, alebo osoby, ktoré sú špeciálne vyškolené na rozpoznávanie a zvládanie očakávaných nežiaducich reakcií, vrátane respiračnej a kardiálnej resuscitácie. Boli hlásené závažné kardiorespiračné nežiaduce udalosti, ktoré okrem iného zahŕňali aj respiračnú tieseň, apnoe, zástavu dýchania a/alebo zástavu srdca. Takéto život ohrozujúce prípady sú pravdepodobnejšie pri príliš rýchлом podaní injekcie alebo pri podaní vysokých dávok (pozri časť 4.8).

Benzodiazepíny sa neodporúčajú na primárnu liečbu psychotických porúch.

Špeciálnu pozornosť je potrebné venovať indikácii sedácie pri vedomí u pacientov s respiračnou nedostatočnosťou.

Pediatrickí pacienti do 6 mesiacov sú obzvlášť náchylní na obštrukciu dýchacích ciest a na hypoventiláciu, a preto na dosiahnutie klinického účinku je nevyhnutná titrácia pomocou postupných malých dávok a dôsledné monitorovanie dychovej frekvencie a saturácie kyslíkom.

Ak sa midazolam používa na premedikáciu, primerané sledovanie pacienta po podaní lieku je povinné, pretože senzitivita sa interindividuálne mení a môžu sa vyskytnúť symptómy predávkovania.

Zvláštna pozornosť sa má venovať pri podávaní midazolamu vysokorizikovým pacientom:

- dospelým nad 60 rokov,
- chronicky chorým alebo oslabeným pacientom, napr.
  - pacientom s chronickou respiračnou nedostatočnosťou,
  - pacientom s chronickým renálnym zlyhávaním,
  - pacientom s poruchou funkcie pečene (benzodiazepíny môžu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene zražať alebo zhoršovať encefalopatiu),
  - pacientom s poruchou funkcie srdca,
  - pediatrickým pacientom, obzvlášť s kardiovaskulárnou nestabilitou.

Títo vysokorizikoví pacienti vyžadujú nižšie dávky (pozri časť 4.2) a majú byť nepretržite sledovaní kvôli včasnému rozpoznaniu zmeny vitálnych funkcií.

Tak ako pri všetkých látkach, ktoré spôsobujú útlm CNS a/alebo svalovú relaxáciu, mimoriadna pozornosť sa má venovať podávaniu midazolamu pacientom s ťažkou myasténiou gravis.

#### *Tolerancia*

Určitá strata účinnosti bola hlásená, keď sa midazolam používal na dlhodobú sedáciu na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS).

#### *Závislosť*

Ak sa midazolam používa na dlhodobú sedáciu na JIS, má sa pamätať na to, že môže vzniknúť fyzická závislosť na midazolame. Riziko závislosti sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby a je tiež vyššie u pacientov s anamnézou nadmerného užívania alkoholu alebo užívania drog (pozri časť 4.8).

#### *Abstinenčné symptómy*

Počas dlhodobej liečby midazolamom na JIS môže vzniknúť fyzická závislosť. Preto náhle ukončenie liečby budú sprevádzať abstinenčné symptómy. Môžu sa vyskytnúť nasledujúce symptómy: bolesť hlavy, hnačky, bolesť svalov, úzkosť, napätie, nepokoj, zmätenosť, podráždenosť, nespavosť, zmeny nálady, halucinácie a kŕče. V závažných prípadoch sa môžu vyskytnúť nasledujúce príznaky:

odosobnenie, necitlivosť a mravčenie končatín, precitlivenosť na svetlo, hluk a fyzický kontakt. Keďže riziko abstinenčných symptómov z vysadenia je väčšie po náhlom ukončení liečby, odporúča sa znižovať dávky postupne.

#### *Amnézia*

Anterogradna amnézia sa môže objaviť pri terapeutických dávkach (tento účinok je často žiaduci, ako napríklad pred chirurgickými a diagnostickými zákrokmi a počas nich), dĺžka ktorej je priamo úmerná podanej dávke. Predĺžená amnézia môže predstavovať problém pre ambulantných pacientov, ktorí sú po zákroku prepustení. Pacient má byť po parenterálnom podaní midazolamu prepustený z nemocnice alebo z ordinácie iba v sprievode ďalšej osoby.

#### *Paradoxné reakcie*

Paradoxné reakcie ako nepokoj, agitácia, podráždenosť, mimovoľné pohyby (vrátane tonických/klonických kŕčov a svalového tremoru), hyperaktivita, nepriateľstvo, bludy, hnev, agresivita, úzkosť, nočné mory, halucinácie, psychózy, neprimerané správanie a ďalšie nepriaznivé účinky na správanie, paroxymálne vzrušenie a násilnosti, boli hlásené v spojitosti s midazolamom. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť pri vysokých dávkach a/alebo príliš rýchlom podaní i.v. injekcie. Najvyšší výskyt takýchto reakcií bol hlásený u detí a starších pacientov. V prípade týchto reakcií je potrebné zvážiť prerušenie liečby.

#### *Oneskorená eliminácia midazolamu*

Eliminácia midazolamu môže byť zmenená u pacientov, ktorí dostávajú zlúčeniny inhibujúce alebo indukujúce CYP3A4, a preto v týchto prípadoch môže byť potrebné upraviť dávku midazolamu (pozri časť 4.5).

Eliminácia midazolamu môže byť oneskorená tiež u pacientov s dysfunkciou pečene, so slabou výkonnosťou srdca a u novorodencov (pozri časť 5.2).

#### *Spánkové apnoe*

Midazolam sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov so syndrómom spánkového apnoe a pacienti sa majú pravidelne monitorovať.

#### *Predčasne narodené deti a novorodenci:*

Mimoriadna pozornosť sa má venovať pri podávaní lieku nezaintubovaným novorodencom a predčasne narodeným deťom pre zvýšené riziko apnoe. Je potrebné pozorne monitorovať dychovú frekvenciu a saturáciu kyslíkom. Novorodencom sa nemá podávať rýchla injekcia.

Novorodenci majú zníženú a/alebo ešte nedostatočnú funkciu orgánov a sú tiež náchylní na tlmivé účinky midazolamu na respiračný systém.

U pediatrických pacientov s kardiovaskulárnou nestabilitou boli hlásené nežiaduce hemodynamické udalosti; u tejto populácie sa má vyhnúť rýchlemu intravenóznemu podávaniu.

#### *Pediatrickí pacienti mladší ako 6 mesiacov:*

V tejto populácii je midazolam indikovaný len pre sedáciu na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Pediatrickí pacienti do 6 mesiacov sú obzvlášť náchylní na obštrukciu dýchacích ciest a na hypoventiláciu. Preto na dosiahnutie klinického účinku je nevyhnutná titrácia pomocou postupných malých dávok a pozorné monitorovanie dychovej frekvencie a saturácie kyslíkom (pozri vyššie uvedenú časť „Predčasne narodené deti a novorodenci“).

#### *Súbežné požívanie alkoholu/liekov tlmiacich CNS:*

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu midazolamu s alkoholom alebo/a liekmi tlmiacimi CNS. Takéto súbežné užívanie potenciálne zvyšuje klinické účinky midazolamu vrátane možnej závažnej sedácie alebo klinicky významnej respiračnej tiesne (pozri časť 4.5).

#### *Zneužívanie alkoholu a drog v anamnéze*



U pacientov s anamnézou zneužívania alkoholu alebo drog sa má vyhnúť užívaniu midazolamu ako aj benzodiazepínom.

*Riziko súbežného používania s opioidmi:*

Súbežné používanie Midazolamu hameln a opioidov môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká sa má súbežné predpisovanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, ako je Midazolam hameln s opioidmi, vyhradiť pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať Midazolam hameln súbežne s opioidmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia (pozri tiež všeobecné odporúčania dávkovania v časti 4.2).

U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov (kde sa to vzťahuje) o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

*Podmienky prepustenia*

Pacient má byť po podaní midazolamu prepustený z nemocnice alebo z ordinácie iba po schválení ošetrovateľom a v sprievode ďalšej osoby. Odporúča sa, aby pacienta pri návrate domov po prepustení niekto sprevádzal.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Farmakokinetické interakcie

Midazolam je metabolizovaný s CYP3A4 a CYP3A5.

Inhibítory a induktory izoenzýmu CYP3A môžu zvyšovať a znižovať plazmatickú hladinu midazolamu, čo má vplyv na účinok midazolamu a môže vyžadovať úpravu dávkovania.

Farmakokinetické interakcie s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 sa týkajú skôr perorálne podávaného midazolamu než intravenózne podávaného midazolamu, a to najmä preto, že CYP3A4 sa vyskytuje aj v hornom gastrointestinálnom trakte. Z toho dôvodu, pri perorálnom podaní sa zmení systémový klírens aj dostupnosť, kým pri parenterálnom podaní sa prejaví len zmena v systémovej klírense.

Po jednorazovom intravenóznom podaní midazolamu budú dôsledky na maximálny klinický účinok v dôsledku inhibície CYP3A4 menšie, ale trvanie účinku sa môže predĺžiť. Po predĺženom podávaní midazolamu sa v prítomnosti inhibície CYP3A4 môže zvýšiť veľkosť aj trvanie účinku.

Štúdie o účinkoch CYP3A4 na farmakokinetiku midazolamu po jeho rektálnom a intramuskulárnom podaní nie sú k dispozícii. Očakáva sa, že pri rektálnom podaní sa tieto interakcie budú prejavovať menej než pri perorálnom podaní, pretože sa obchádza gastrointestinálny trakt, kým po intramuskulárnom podaní sa účinky CYP3A4 nebudú významne líšiť od účinkov pozorovaných pri intravenóznom podaní midazolamu.

Pri súbežnom podávaní s inhibítorom CYP3A4 môžu byť klinické účinky midazolamu silnejšie a tiež dlhšie trvajúce a môže byť potrebná nižšia dávka. Preto sa počas podávania midazolamu odporúča starostlivo monitorovať klinické účinky a životné funkcie, ak vezmeme do úvahy, že pri súbežnom podávaní midazolamu a inhibítora CYP3A4 môžu byť účinky silnejšie a dlhšie trvajúce, aj keby k tomu došlo len raz. Je evidentné, že podávanie vysokých dávok alebo dlho trvajúcich infúzií midazolamu pacientom užívajúcim silné inhibítory CYP3A4, napríklad počas intenzívnej starostlivosti, môže viesť k dlhotrvajúcim hypnotickým účinkom, spomaleniu zotavovania a respiračnej depresii, čo si môže vyžadovať úpravu dávky. Účinok midazolamu môže byť slabší a môže trvať kratšie, ak sa podáva súbežne s induktorom CYP3A, a môže byť potrebné podať vyššiu dávku.

Vzhľadom na indukciu by sa malo vziať do úvahy, že tento proces vyžaduje niekoľko dní na dosiahnutie maximálneho účinku a niekoľko dní, kým účinok vymizne. Na rozdiel od niekoľkodňovej liečby induktorom sa očakáva, že krátkodobá liečba vedie k menej očividnej liekovej interakcii s midazolamom. Relevantnú indukciu však v prípade silných induktorov nie je možné vylúčiť ani po krátkodobej liečbe.

Nie je známe, že by midazolam menil farmakokinetiku iných liečiv.

### Lieky, ktoré inhibujú CYP3A

#### *Azolové antimykotiká*

- Ketokonazol zvyšuje plazmatickú hladinu intravenózne podaného midazolamu na päťnásobok a predlžuje jeho polčas eliminácie na trojnásobok. Pri súbežnom podaní midazolamu s ketokonazolom ako silným inhibítorom CYP3A, sa takáto liečba musí vykonávať na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobných zariadeniach, ktoré zabezpečia klinické monitorovanie a primeranú lekársku starostlivosť v prípade respiračnej depresie alebo predĺženej sedácie. Malo by sa zväžiť aj striedavé dávkovanie a upravovanie dávok, a to najmä v prípade intravenózneho podávania viacerých dávok midazolamu. To isté odporúčanie je možné vzťahovať aj na ostatné azolové antimykotiká (pozri nižšie), ak sú hlásené zvýšené sedatívne účinky intravenózneho midazolamu, aj keď v menšej miere.
- Vorikonazol zvyšuje expozíciu (plazmatickú koncentráciu) intravenózne podávaného midazolamu na trojnásobok zatiaľ čo jeho eliminačný polčas sa zvýšil asi trojnásobne.
- Flukonazol a itrakonazol zvyšovali plazmatické koncentrácie intravenózneho midazolamu 2 - 3-násobne, s čím následne súvisí predĺženie polčasu eliminácie na 2,4-násobok pre itrakonazol a 1,5-násobok pre flukonazol.
- Posakonazol zvyšuje plazmatickú hladinu intravenózne podávaného midazolamu na približne dvojnásobok.
- Má sa vziať do úvahy, že v prípade perorálneho podávania midazolamu bude jeho expozícia omnoho vyššia než je uvedené vyššie, a to najmä pri súbežnom podaní ketokonazolu, itrakonazolu alebo vorikonazolu.

**Ampule/injekčné liekovky midazolamu nie sú indikované na perorálne podávanie.**

#### *Makrolidové antibiotiká*

- Erytromycín spôsobuje zvýšenie plazmatickej hladiny intravenózne podaného midazolamu približne 1,6- až dvakrát, čo vedie k predĺženiu polčasu eliminácie midazolamu na 1,5 až 1,8-násobok bežnej hodnoty.
- Klaritromycín zvyšuje plazmatickú hladinu midazolamu až na 2,5-násobok, čo vedie k predĺženiu polčasu eliminácie na 1,5-násobok až dvojnásobok.

Ďalšie informácie o perorálnom podávaní midazolamu

- Telitromycín zvýšil plazmatické hladiny midazolamu šesťnásobne.
- Roxitromycín: v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne informácie o súbežnom podávaní roxitromycínu s intravenóznym midazolamom. Avšak mierne predĺženie polčasu eliminácie perorálne podaného midazolamu (o 30 %) naznačuje, že účinky roxitromycínu na intravenózne podávaný midazolam môžu byť nepatrné.

#### *Intravenózne anestetiká*

Intravenózne propofol zvýšil AUC a polčas intravenózneho midazolamu 1,6-násobne.

#### *Inhibitory proteáz*

- Saquinavir a ďalšie proteázové inhibitory vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV): súbežné podávanie inhibítorov proteáz môže spôsobiť výrazné zvýšenie hladiny midazolamu. Pri súbežnom podaní s ritonavírovým boosterom lopinavírom sa plazmatická hladina intravenózneho midazolamu zvýšila na 5,4-násobok, čo viedlo aj k podobnému predĺženiu polčasu eliminácie. Pri súbežnom

parenterálnom podaní midazolamu s inhibítormi HIV proteáz sa liečba má riadiť podľa popisu vo vyššie uvedenej časti o azolovom antimykotiku ketokonazole.

- Inhibítory proteázy vírusu hepatitídy C (HCV): Boceprevir a telaprevir znižujú klírens midazolamu. Tento účinok viedol k 3,4-násobnému zvýšeniu AUC midazolamu po i.v. podaní a predĺžil jeho eliminačný polčas 4-násobne.

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

Na základe údajov získaných pre iné inhibítory CYP3A4 sa predpokladá, že plazmatická hladina midazolamu bude výrazne vyššia po perorálnom podávaní midazolamu. Inhibítory proteáz sa preto nemajú podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom.

#### Blokátory vápnikových kanálov

- Diltiazem: jedna dávka diltiazemu zvyšuje plazmatickú hladinu intravenózne podaného midazolamu asi o 25 % a predlžuje polčas eliminácie asi o 43 %. To bolo menšie ako štvornásobné zvýšenie pozorované po perorálnom podaní midazolamu.

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

- Verapamil zvyšuje plazmatickú hladinu perorálne podávaného midazolamu trikrát. Polčas eliminácie midazolamu sa zvyšuje o 41 %.

#### Iné lieky/rastlinné lieky

- Atorvastatín vykázal 1,4-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií i.v. midazolamu v porovnaní s kontrolnou skupinou.
- Intravenózne fentanyl je slabým inhibítorom eliminácie midazolamu: AUC a polčas i.v. midazolamu sa v prítomnosti fentanylu zvýšili 1,5-násobne.

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

- Nefazodon zvyšuje plazmatické hladiny perorálne podaného midazolamu 4,6-krát a predlžuje polčas eliminácie 1,6-krát.
- Aprepitant, v závislosti od dávky, zvyšuje plazmatické hladiny perorálne podaného midazolamu 3,3-krát po dávke 80 mg/deň, čo vedie k predĺženiu polčasu eliminácie na asi dvojnásobok.

#### Lieky indukujúce CYP3A

- Rifampicín znížil plazmatické koncentrácie intravenózne podaného midazolamu asi o 60 % po 7 dňoch podávania rifampicínu v dávkach 600 mg o.d. Polčas eliminácie sa skrátil asi o 50 až 60 %.
- Tikagrelor je slabý induktor CYP3A a má iba malý vplyv na expozíciu intravenózne podaného midazolamu (-12 %) a 4-hydroxymidazolamu (-23 %).

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

- Rifampicín znižuje plazmatické hladiny perorálne podávaného midazolamu u zdravých jedincov o 96 % a spôsobuje takmer úplné vymiznutie jeho psychomotorických účinkov.
- Karbamazepín/fenytoín: opakované dávky karbamazepínu alebo fenytoínu vedú k zníženiu plazmatickej hladiny perorálne podávaného midazolamu až o 90 % a k skráteniu polčasu eliminácie o 60 %.
- Veľmi silná indukcia CYP3A4 po mitotane alebo enzalutamide viedla u pacientov s rakovinou k výraznému a dlhotrvajúcemu poklesu hladín midazolamu. AUC orálne podávaného midazolamu sa znížila na 5 %, respektíve 14 % normálnych hodnôt.
- Klobazam a Efavirenz sú slabými induktormi metabolizmu midazolamu a znižujú AUC pôvodnej látky približne o 30 %. Výsledkom je 4- až 5-násobné zvýšenie pomeru aktívneho metabolitu (1'-hydroxymidazolam) k pôvodnej zlúčenine, klinický význam však nie je známy.
- Vermurafenib moduluje izoenzýmy CYP a mierne indukuje CYP3A4: Podanie opakovanej dávky viedlo k priemernému zníženiu expozície midazolamu po perorálnom podaní o 32 % (u jedincov až o 80 %).

### *Rastlinné lieky a jedlo*

- Ľubovník bodkovaný znižuje plazmatické hladiny midazolamu o 20 – 40 %, čo vedie k zníženiu polčasu eliminácie asi o 15 – 17 %. Indukčný účinok na izoenzým CYP3A4 sa môže líšiť v závislosti od konkrétneho extraktu z ľubovníka bodkovaného.

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

Kvercetin (tiež obsiahnutý v ginkgo biloba) a ženšen panax majú slabé enzýmové účinky a znižujú expozíciu midazolamu po jeho perorálnom podaní približne o 20 – 30 %.

### *Akútne vytesnenie bielkovín*

- Kyselina valproová: nemožno vylúčiť zvýšenú koncentráciu voľného midazolamu v dôsledku vytesnenia väzbových miest plazmatických bielkovín kyselinou valproovou, ale klinický význam takejto interakcie nie je známy.

### Farmakodynamické liekové interakcie

Súbežné podávanie midazolamu s inými sedatívami / hypnotikami a látkami tlmiacimi CNS, vrátane alkoholu, môže s veľkou pravdepodobnosťou viesť k prehĺbenej sedácii a kardiorespiračnej depresii. Ako príklady takýchto látok je možné uviesť opiátové deriváty (či už sa používajú ako analgetiká, antitusiká alebo substitučné lieky), antipsychotiká, iné benzodiazepíny používané ako anxiolytiká alebo hypnotiká, barbituráty, propofol, ketamín, etomidát; sedatívne antidepressíva, H1-antihistaminiká a centrálné pôsobiace antihypertenzíva.

Alkohol môže významne zosilniť sedatívny účinok midazolamu. Pri podávaní midazolamu je potrebné striktne sa vyhýbať požívaniu alkoholu (pozri časť 4.4).

Midazolam znižuje minimálnu alveolárnu koncentráciu (MAK) inhalačných anestetík.

### **Opioidy:**

Súbežné používanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, ako je Midazolam hameln s opioidmi zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Dávkovanie a trvanie súbežnej liečby má byť obmedzené (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti midazolamu počas gravidity. Štúdie na zvieratách nenaznačujú teratogénny účinok, ale pozorovala sa fetotoxicita ako pri iných benzodiazepínoch.

Nie sú k dispozícii údaje o gravidných ženách vystavených účinku v prvých dvoch trimestroch gravidity. Predpokladá sa, že užívanie benzodiazepínov počas prvého trimestra gravidity je spojené so zvýšeným rizikom vrodených abnormalít.

Bolo hlásené, že podávanie vysokých dávok midazolamu v poslednom trimestri gravidity, počas pôrodu alebo na indukciu anestézie pri cisárskom reze má nežiaduce účinky na matku alebo plod (riziko inhalácie u matky, nepravidelnosti srdcového rytmu u plodu, hypotónia, slabá scacia schopnosť, hypotermia a depresia dýchania u novorodenca).

Okrem toho sa u detí, ktoré sa narodili matkám dlhodobo užívajúcim benzodiazepíny počas posledného štádia gravidity, môže vyvinúť fyzická závislosť a po narodení môže hroziť určité riziko abstinenčných symptómov.

Preto midazolam sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Pri cisárskom reze sa treba midazolamu vyhnúť.

Pri podávaní midazolamu pri akejkolvek operácii tesne pred pôrodom sa má brať do úvahy riziko pre novorodencov.

#### Dojčenie

Midazolam v malom množstve prechádza do materského mlieka. Dojčiacim matkám sa má odporučiť, aby prerušili dojčenie na 24 hodín po podaní midazolamu.

#### **4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť nežiaduco ovplyvnená sedatívnym účinkom, amnéziou, narušenou pozornosťou a narušenou svalovou funkciou. Pred užitím midazolamu je nutné upozorniť pacienta, aby neriadil motorové vozidlá alebo neobsluhoval stroje, až kým sa celkom nevylieči. O možnosti opätovného vykonávania týchto činností má rozhodnúť lekár. Odporúča sa, aby pacient, pri návrate domov po prepustení, bol sprevádzaný ďalšou osobou.

Ak dôjde k nedostatočnému spánku alebo k požitiu alkoholu, môže sa zvýšiť pravdepodobnosť zhoršenej bdelosti (pozri časť 4.5).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Po podaní midazolamu boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

Frekvencia nežiadúcich účinkov je rozdelená do nasledujúcich kategórii:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$
Neznáme	z dostupných údajov

<i>Poruchy imunitného systému</i>	
frekvencia neznáma	Precitlivosť, angioedém, anafylaktický šok
<i>Psychické poruchy</i>	
frekvencia neznáma	Stav zmätenosti, dezorientácia, emočné poruchy a poruchy nálady, zmeny libida Fyzická závislosť od lieku a abstinčný syndróm Abúzus Paradoxné reakcie* vrátane; nepokoja, vzrušenia, podráždenosti, nervozity, nepriateľstva, hnevu, agresivity, úzkosti, nočnej mory, neobvyklých snov, halucinácii, psychóz, nevhodného správania a ďalších nepriaznivých účinkov na správanie, paroxysmálneho vzrušenia.
<i>Poruchy nervového systému</i>	
frekvencia neznáma	Nedobrovoľné pohyby (vrátane tonických/klonických pohybov a svalového tremoru)*, hyperaktivita* Sedácia (dlhotrvajúca a pooperačná), znížená pozornosť, ospalosť, bolesť hlavy, závraty, ataxia, anterográdna amnézia**, ktorej trvanie priamo súvisí s podanou dávkou U predčasne narodených detí a novorodencov boli hlásené krčovitý záchvaty.

	Kŕčovité záchvaty v dôsledku vysadenia lieku
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
frekvencia neznáma	Zástava srdca, bradykardia
<i>Poruchy ciev</i>	
frekvencia neznáma	Hypotenzia, vazodilatácia, tromboflebitída, trombóza
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
frekvencia neznáma	Respiračná depresia, apnoea, zastavenie dýchania, dyspnoe, laryngospazmus, štikútka
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
frekvencia neznáma	Nauzea, zvracanie, zápcha, sucho v ústach
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
frekvencia neznáma	Vyrážka, urtikária, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
frekvencia neznáma	Vyčerpanosť, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	
frekvencia neznáma	Pády, zlomeniny***
<i>Sociálne podmienky</i>	
frekvencia neznáma	Napadnutie*

\*Tieto paradoxné liekové reakcie boli hlásené najmä u detí a starších pacientov (pozri časť 4.4).

\*\*Na konci postupu môže byť stále prítomná anterográdna amnézia a v niekoľkých prípadoch bola hlásená dlhodobá amnézia (pozri časť 4.4).

\*\*\*Boli hlásené prípady pádov a zlomenín u užívateľov benzodiazepínu. Riziko pádov a zlomenín je vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú sedatíva (vrátane alkoholických nápojov), a u starších pacientov.

#### Závislosť:

Používanie midazolamu (a to aj v terapeutických dávkach) môže viesť k rozvinutiu fyzickej závislosti. Náhle ukončenie dlhodobej i.v. terapie midazolamom môže byť sprevádzané abstinenčnými príznakmi vrátane abstinenčných kŕčov (pozri časť 4.4). Boli hlásené prípady zneužitia lieku.

Vyskytli sa závažné nežiaduce kardiorespiračné udalosti. Život ohrozujúce udalosti majú väčšiu pravdepodobnosť výskytu u dospelých vo veku nad 60 rokov a u pacientov s už existujúcou respiračnou nedostatočnosťou alebo s poruchou funkcie srdca, obzvlášť ak sa injekcia podá príliš rýchlo alebo ak sa podá vysoká dávka (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

Podobne ako ostatné benzodiazepíny, aj midazolam bežne spôsobuje ospalosť, ataxiu, dysartriú a nystagmus. Predávkovanie midazolamom je len zriedkavo život ohrozujúce, ale môže viesť k areflexii, apnoe, hypotenzii, kardiorespiračnému útlmu a v zriedkavých prípadoch aj ku kóme. Ak sa vyskytne kóma, zvyčajne trvá niekoľko hodín, ale môže byť predĺžená a cyklická, a to najmä u starších pacientov. Utlmujúci účinok benzodiazepínov na dýchaciu sústavu má vážne dôsledky najmä pre pacientov s respiračným ochorením.

Benzodiazepíny zvyšujú účinky ostatných látok tlmiacich centrálny nervový systém, vrátane alkoholu.

### Liečba

Monitorujte životné funkcie pacienta a prijímajte podporné opatrenia, ktoré sú indikované klinickým stavom pacienta. Pacienti môžu vyžadovať symptomatickú terapiu účinkov na kardiorespiračný alebo centrálny nervový systém.

V prípade perorálneho požitia predchádzajte ďalšej absorpcii použitím vhodných metód, ako je napríklad podanie aktívneho uhlia do 1-2 hodín. Pri podaní aktívneho uhlia je nevyhnutné zabezpečiť dýchacie cesty ospalých pacientov. V prípade zmiešaného požitia je možné zvážiť výplach žalúdka, nie však rutinne.

Ak ide o závažnú depresiu CNS, zvážte použitie flumazenilu ako antagonistu benzodiazepínov.

Má sa podávať iba za prísne kontrolovaných podmienok. Ide o liek s krátkym polčasom eliminácie (asi jednu hodinu), a preto pacientov, medikovaných flumazenilom, je potrebné monitorovať, najmä potom ako flumazenil prestane účinkovať. Flumazenil je potrebné používať so zvýšenou opatrnosťou, ak pacient užíva lieky, ktoré znižujú prah záchvatov (napr. tricyklické antidepresíva). Ďalšie údaje o správnom užívaní flumazenilu nájdete v informáciách o predpisovaní tohto lieku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotiká a sedatíva (deriváty benzodiazepínu),

ATC kód: N05CD08.

### Mechanizmus účinku

Centrálne účinky benzodiazepínov sú sprostredkované zvýšením GABAergickej neurotransmisie v inhibičných synapsách. V prítomnosti benzodiazepínov je afinita receptora GABA k neurotransmitteru zvýšená pozitívnou alosterickou moduláciou, ktorá vedie k zvýšenému účinku uvoľnenej GABA na postsynaptický transmembránový tok chloridových iónov.

Chemicky je midazolam derivátom imidazobenzodiazepínovej skupiny. Aj keď je voľná báza lipofilná látka s nízkou rozpustnosťou vo vode, bázičný dusík v polohe 2 imidazobenzodiazepínového kruhového systému umožňuje účinnej zložke midazolamu vytvárať s kyselinami vo vode rozpustné soli, čím vytvára stabilný a dobre tolerovaný injekčný roztok. To je spolu s rýchlou metabolickou transformáciou dôvodom rýchleho nástupu a krátkeho trvania účinkov. Vďaka svojej nízkej toxicite má midazolam široký terapeutický rozsah.

### Farmakodynamické účinky

Midazolam má hypnotické a sedatívne účinky charakterizované rýchlym nástupom a krátkym trvaním. Tiež má anxiolytické, antikonvulzívne a svalovo-relaxačné účinky. Midazolam zhoršuje psychomotorické funkcie po podaní jednej alebo viacerých dávok, ale spôsobuje minimálne hemodynamické zmeny.

Po intramuskulárnom alebo intravenóznom podaní sa pozoruje krátkodobá anterográdna amnézia (pacient si nepamätá udalosti, ktoré sa stali počas maximálneho účinku látky).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

#### *Absorpcia po i.m. injekcii*

Absorpcia midazolamu zo svalového tkaniva je rýchla a úplná. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 30 minút. Absolútna biologická dostupnosť po i.m. injekcii je vyše 90 %.

#### *Absorpcia po rektálnom podaní*

Midazolam sa po rektálnom podaní absorbuje rýchlo. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne o 30 minút. Absolútna biologická dostupnosť je asi 50 %.

### Distribúcia

Po i.v. podaní midazolamu, krivka plazmatickej koncentrácie v závislosti od času naznačuje jednu alebo dve rôzne fázy distribúcie. Distribučný objem v rovnovážnom stave je 0,7 – 1,2 l/kg.

96 – 98 % midazolamu sa viaže na plazmatické proteíny. Hlavná frakcia väzby na plazmatické proteíny pripadá na albumín. Midazolam pomaly a v malej miere prechádza do cerebrospinálnej tekutiny. Dokázalo sa, že u ľudí midazolam pomaly prechádza cez placentu do krvného obehu plodu. Malé množstvo midazolamu sa zistilo v materskom mlieku.

Midazolam nie je substrátom pre transportéry liekov.

### Biotransformácia

Midazolam sa takmer úplne eliminuje biotransformáciou. Odhaduje sa, že približne 30 – 60 % dávky sa eliminuje prostredníctvom pečene. Midazolam je hydroxylovaný pomocou cytochrómu P450 CYP3A4 a CYP3A5 izoenzýmami a hlavný urinárny a plazmatický metabolit je 1'-hydroxymidazolam (taktiež známy ako alfahydroxymidazolam). Plazmatické hladiny 1'-hydroxymidazolamu predstavujú 12 % koncentrácie pôvodnej zlúčeniny. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky účinný, ale k účinkom intravenózneho midazolamu prispieva len minimálne (asi 10 %).

### Eliminácia

U mladých zdravých dobrovoľníkov je eliminačný polčas midazolamu medzi 1,5 - 2,5 hodinami. Polčas eliminácie metabolitu je kratší ako 1 hodina; preto po podaní midazolamu súčasne klesá koncentrácia pôvodnej zlúčeniny a hlavného metabolitu. Plazmatický klírens je v rozmedzí 300 – 500 ml/min. Metabolity midazolamu sa vylučujú hlavne obličkami (60 – 80 % injekčne podanej dávky) a izolujú sa ako glukurokonjugovaný 1'-hydroxymidazolam. Menej ako 1 % dávky sa vylúči v moči ako nezmenené liečivo. Ak sa midazolam podáva intravenóznou infúziou, jeho kinetika eliminácie sa nelíši od kinetiky eliminácie po podaní bolusu. Opakované podávanie midazolamu neindukuje enzýmy metabolizujúce liečivo, ktoré sa podieľajú na biotransformácii.

### Farmakokinetika u osobitných populácií

#### *Starší ľudia*

Polčas eliminácie sa u dospelých vo veku nad 60 rokov môže predĺžiť až štvornásobne.

#### *Deti*

Miera rektálnej absorpcie u detí je podobná ako u dospelých, ale biologická dostupnosť je nižšia (5 – 18 %). Polčas eliminácie po i.v. a rektálnom podaní je u detí od 3 do 10 rokov kratší (1 – 1,5 hodiny) v porovnaní s dospelými. Tento rozdiel je v zhode so zvýšeným metabolickým klírensom u detí.

#### *Novorodenci*

U novorodencov je polčas eliminácie v priemere 6 – 12 hodín, pravdepodobne v dôsledku nezrelosti pečene, a klírens je znížený. Novorodenci s poruchou funkcie pečene a obličiek spojenou s asfyxiou sú vystavení riziku neočakávane vysokej koncentrácie midazolamu v sére z dôvodu významne zníženého a premenlivého klírnsu (pozri časť 4.4).



#### *Obézni ľudia*

Priemerný polčas u obéznych pacientov je vyšší v porovnaní s pacientmi s normálnou hmotnosťou (5,9 hod v porovnaní s 2,3 hod). To je spôsobené zvýšením distribučného objemu, ktorý je upravený na celkovú telesnú hmotnosť, približne o 50 %. Klírens u obéznych pacientov v porovnaní s pacientmi s normálnou hmotnosťou nie je výrazne odlišný.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Polčas eliminácie u pacientov s cirhózou pečene môže byť dlhší a klírens kratší v porovnaní s hodnotami u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Farmakokinetika neviazaného midazolamu sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nemení. Farmakologicky mierne aktívny hlavný metabolit midazolamu, 1'-hydroxymidazolam glukuronid, ktorý sa vylučuje obličkami, sa hromadí u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Táto akumulácia vedie k predĺženej sedácii. Midazolam sa má preto podávať opatrne a titrovať na požadovaný účinok (pozri časť 4.4).

#### *Závažne chorí pacienti*

Polčas eliminácie midazolamu u závažne chorých pacientov je predĺžený až šesťnásobne.

#### *Pacienti s nedostatočnosťou srdca*

Polčas eliminácie u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca je dlhší v porovnaní so zdravými jedincami (pozri časť 4.4).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Pre lekárov predpisujúcich liek nie sú dostupné žiadne ďalšie významné predklinické údaje okrem tých, ktoré sú už zahrnuté do iných častí SPC.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Voda na injekcie  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Ak sa má miešať s inými liekmi, musí sa pred podaním skontrolovať kompatibilita.

Midazolam sa vyzráža v roztokoch obsahujúcich hydrogenuhličitan. Je pravdepodobné, že injekčný roztok midazolamu je nestabilný v roztokoch s neutrálnym alebo zásaditým pH. Ak sa midazolam zmieša s albumínom, sodnou soľou amoxicilínu, sodnou soľou ampicilínu, bumetanidom, dexametazón-fosfátom disodným, dimenhydrinátom, sodnou soľou floxacilínu, furosemidom, sodnou soľou hydrokortizón-sukcinátu, sodnou soľou pentobarbitalu, perfenazínom, prochlorperazínium-edisylátom, ranitidínom alebo sodnou soľou tiopentalu alebo trimetoprim-sulfametoxazolom okamžite vytvára bielu zrazeninu.

Okamžite sa vytvorí zákal, po ktorom nasleduje biela zrazenina so sodnou soľou nafcilínu. S ceftazidímom sa vytvára zákal.

So sodnou soľou metotrexátu sa vytvorí žltá zrazenina. S klonidíniom-chloridom sa vytvorí oranžové sfarbenie. So sodnou soľou omeprazolu sa vytvorí hnedé sfarbenie, po ktorom nasleduje hnedá zrazenina. S foscarnetom sodným vytvára plyn.

Midazolam sa ďalej nemá miešať s aciklovirom, albumínom, alteplázou, acetazolamom disodným, diazepamom, enoximónom, flekainídiom-acetátom, fluórouracilom, imipenémom, sodnou soľou mezlocilínu, sodnou soľou fenobarbitalu, sodnou soľou fenytoínu, kanrenoátom draselným, sodnou soľou sulbaktámu, teofylínom, trometamolom, urokinázou.

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Čas použiteľnosti pred prvým otvorením

3 roky

#### Čas použiteľnosti po prvom otvorení

Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml alebo 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok je určený na jednorazové použitie. Nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

#### Čas použiteľnosti po riedení

Chemická a fyzikálna stabilita riedených roztokov (pozri časť 6.6) bola preukázaná počas 72 hodín pri 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Midazolam hameln 1 mg/ml injekčný/infúzny roztok

Bezfarebné sklenené ampulky (typu I) obsahujúce 2, 5 alebo 10 ml roztoku.

Množstvo v balení: Balenie - 5 amp. po 2 ml  
- 10 amp. po 2 ml  
- 25 amp. po 2 ml  
- 50 amp. po 2 ml  
- 100 amp. po 2 ml  
Balenie - 5 amp. po 5 ml  
- 10 amp. po 5 ml  
- 25 amp. po 5 ml  
- 50 amp. po 5 ml  
- 100 amp. po 5 ml  
Balenie - 5 amp. po 10 ml  
- 10 amp. po 10 ml  
- 25 amp. po 10 ml  
- 50 amp. po 10 ml  
- 100 amp. po 10 ml

Injekčné liekovky z bezfarebného skla (typu I) obsahujúce 50 ml roztoku, uzatvorené brombutylovou gumovou zátkou.

Množstvo v balení: Balenie - 1 injekčná liekovka po 50 ml  
- 5 injekčných liekoviek po 50 ml  
- 10 injekčných liekoviek po 50 ml

Midazolam hameln 2 mg/ml injekčný/infúzny roztok

Bezfarebné sklenené ampulky (typu I) obsahujúce 5 alebo 25 ml roztoku.

Množstvo v balení: Balenie - 5 amp. po 5 ml  
- 10 amp. po 5 ml  
- 25 amp. po 5 ml  
- 50 amp. po 5 ml  
- 100 amp. po 5 ml  
Balenie - 5 amp. po 25 ml  
- 10 amp. po 25 ml  
- 10x5 amp. po 25 ml  
- 5x10 amp. po 25 ml

Injekčné liekovky z bezfarebného skla (typu I) obsahujúce 50 ml roztoku.

Množstvo v balení: Balenie - 1 injekčná liekovka po 50 ml  
- 5 injekčných liekoviek po 50 ml  
- 10 injekčných liekoviek po 50 ml

Midazolam hameln 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok

Bezfarebné sklenené ampulky (typu I) obsahujúce 1, 2, 3, 5, 10 alebo 18 ml roztoku.

Množstvo v balení: Balenie - 5 amp. po 1 ml  
- 10 amp. po 1 ml  
- 25 amp. po 1 ml  
- 50 amp. po 1 ml  
- 100 amp. po 1 ml  
Balenie - 5 amp. po 2 ml  
- 10 amp. po 2 ml  
- 25 amp. po 2 ml  
- 50 amp. po 2 ml  
- 100 amp. po 2 ml  
Balenie - 5 amp. po 3 ml  
- 10 amp. po 3 ml  
- 25 amp. po 3 ml  
- 50 amp. po 3 ml  
- 100 amp. po 3 ml  
Balenie - 5 amp. po 5 ml  
- 10 amp. po 5 ml  
- 25 amp. po 5 ml  
- 50 amp. po 5 ml  
- 100 amp. po 5 ml  
Balenie - 5 amp. po 10 ml  
- 10 amp. po 10 ml  
- 25 amp. po 10 ml  
- 50 amp. po 10 ml  
- 100 amp. po 10 ml  
Balenie - 5 amp. po 18 ml  
- 10 amp. po 18 ml  
- 25 amp. po 18 ml  
- 50 amp. po 18 ml  
- 100 amp. po 18 ml

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Midazolam je kompatibilný s nasledujúcimi infúznymi roztokmi:

- 0,9 % roztok chloridu sodného
- 5 % roztok glukózy
- 10 % roztok glukózy
- Ringerov roztok.

Tieto roztoky sú stabilné 3 dni pri izbovej teplote.

Aby sa zabránilo nekompatibilitate s inými roztokmi, Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml alebo 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi, okrem tých, ktoré sú uvedené vyššie (pozri 6.2 Inkompatibility).

Injekčný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť iba roztoky bez viditeľných častíc.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Nemecko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Midazolam hameln 1 mg/ml: 57/0196/21-S  
Midazolam hameln 2 mg/ml: 57/0197/21-S  
Midazolam hameln 5 mg/ml: 57/0198/21-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021