

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Midazolam Kalceks 1 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Midazolam Kalceks 5 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Midazolam Kalceks 1 mg/ml

1 ml roztoku obsahuje 1 mg midazolamu (vo forme hydrochloridu).
Jedna ampulka s 5 ml roztoku obsahuje 5 mg midazolamu.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

1 ml roztoku obsahuje 5 mg midazolamu (vo forme hydrochloridu).
Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 5 mg midazolamu.
Jedna ampulka s 3 ml roztoku obsahuje 15 mg midazolamu.
Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje 50 mg midazolamu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Midazolam Kalceks 1 mg/ml
1 ml roztoku obsahuje 3,5 mg sodíka.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml
1 ml roztoku obsahuje 3,15 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.
Číry, bezfarebný roztok.
pH 2,9-3,7
Osmolalita: 275-305 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Midazolam je krátkodobo pôsobiace hypnotikum používané v nasledujúcich indikáciách:

Dospelí

- SEDÁCIA PRI VEDOMÍ s lokálnou anestéziou alebo bez nej pred alebo počas diagnostických alebo terapeutických výkonov
- ANESTÉZIA
 - premedikácia pred indukciou anestézie
 - indukcia anestézie
 - ako sedatívna zložka pri kombinovanej anestézii.
- SEDÁCIA NA JEDNOTKE INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

Deti

- SEDÁCIA PRI VEDOMÍ s lokálnou anestéziou alebo bez nej pred alebo počas diagnostických alebo terapeutických výkonov
- ANESTÉZIA
 - premedikácia pred indukciou anestézie
- SEDÁCIA NA JEDNOTKE INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

4.2 Dávkovanie a spôsob podávaniaDávkovanie**ŠTANDARDNÉ DÁVKOVANIE**

Midazolam je silné sedatívum vyžadujúce pomalé podávanie a titráciu. Titrácia je dôrazne odporúčaná na bezpečné dosiahnutie požadovanej úrovne sedácie, ktorá zodpovedá klinickej potrebe, fyzickému stavu, veku pacienta a sprievodnej liečbe. U pacientov starších ako 60 rokov, oslabených alebo chronicky chorých pacientov a u detí sa má liek podávať opatrne a individuálne sa majú vziať do úvahy rizikové faktory každého pacienta. Štandardné dávkovanie je uvedené v nasledujúcej tabuľke, ďalšie informácie potom v texte ďalej.

Indikácia	Dospelí vo veku <60 rokov	Dospelí vo veku ≥60 rokov / oslabení alebo chronicky chorí pacienti	Deti
Sedácia pri vedomí	i.v. Úvodná dávka: 2-2,5 mg Titračné dávky: 1 mg Celková dávka: 3,5-7,5 mg	i.v. Úvodná dávka: 0,5-1 mg Titračné dávky: 0,5-1 mg Celková dávka: <3,5 mg	i.v. u pacientov vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov Úvodná dávka: 0,05-0,1 mg/kg Celková dávka: <6 mg i.v. u pacientov vo veku 6-12 rokov Úvodná dávka: 0,025-0,05 mg/kg Celková dávka: <10 mg Rektálne podanie u detí starších ako 6 mesiacov 0,3-0,5 mg/kg i.m. u detí vo veku 1-15 rokov 0,05-0,15 mg/kg
Premedikácia pred anestéziou	i.v. 1-2 mg opakovane i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Úvodná dávka: 0,5 mg V prípade potreby zvyšovanie pomalou titráciou. i.m. 0,025-0,05 mg/kg	Rektálne podanie u detí starších ako 6 mesiacov 0,3-0,5 mg/kg i.m. u detí vo veku 1-15 rokov 0,08-0,2 mg/kg
Indukcia anestézie	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg bez premedikácie)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg bez premedikácie)	
Sedatívna zložka pri kombinovanej anestézii	i.v. intermitentné dávky 0,03-0,1 mg/kg alebo kontinuálna infúzia 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. dávky nižšie ako je odporúčané pre dospelých vo veku do 60 rokov	

Sedácia na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS)	i.v. Nasycovacia dávka: 0,03-0,3 mg/kg v čiastkových dávkach po 1-2,5 mg Udržiavacia dávka: 0,03-0,2 mg/kg/h	i.v. u novorodencov s gestačným vekom <32 týždňov 0,03 mg/kg/h i.v. u novorodencov s gestačným vekom >32 týždňov a detí vo veku do 6 mesiacov 0,06 mg/kg/h i.v. u detí vo veku >6 mesiacov Nasycovacia dávka: 0,05-0,2 mg/kg Udržiavacia dávka: 0,06-0,12 mg/kg/h
--	---	---

DÁVKOVANIE PRI SEDÁCII PRI VEDOMÍ

Na dosiahnutie sedácie pri vedomí u diagnostických a chirurgických výkonov sa midazolam podáva intravenózne. Príslušná dávka sa stanovuje individuálne. Liek nesmie byť podávaný rýchlo alebo bolusovou injekciou, ale veľkosť dávky sa musí titrovať. Nástup sedácie sa môže individuálne meniť v závislosti od fyzického stavu pacienta a použitého spôsobu dávkovania (napr. rýchlosť podania, veľkosť dávky). Ak je to potrebné, môžu sa podľa individuálnej potreby podať ďalšie dávky. Nástup účinku sa prejaví asi 2 minúty po podaní injekcie. Maximálny účinok sa dosiahne približne do 5-10 minút.

Dospelí

Midazolam sa má podávať pomaly ako intravenózna injekcia rýchlosťou približne 1 mg za 30 sekúnd. U dospelých do 60 rokov sa úvodná dávka 2-2,5 mg podáva 5 až 10 minút pred začiatkom výkonu. Ak je to potrebné, môžu sa po úvodnej dávke podať ďalšie 1 mg dávky midazolamu. Priemerná celková dávka je 3,5-7,5 mg. Podanie celkovej dávky vyššej ako 5 mg zvyčajne nie je potrebné. U dospelých nad 60 rokov, oslabených alebo chronicky chorých pacientov je úvodná dávka 0,5-1 mg podaná 5 až 10 minút pred začiatkom výkonu. Ak je to potrebné, môžu sa podať ďalšie dávky 0,5-1 mg midazolamu. Keďže sa maximálny účinok u týchto pacientov môže dostaviť neskôr, musia byť ďalšie dávky midazolamu titrované veľmi pomaly a opatrne. Podanie celkovej dávky vyššej ako 3,5 mg zvyčajne nie je potrebné.

Pediatrická populácia

Intravenózne podanie: Dávky midazolamu sa titrujú pomaly až do dosiahnutia potrebného klinického účinku. Úvodná dávka sa má podávať 2-3 minúty. Pred začiatkom zákroku alebo podaním ďalšej dávky je potrebné počkať ďalších 2-5 minút, kým sa úplne zhodnotí sedatívny účinok. Ak je potrebné zvýšiť sedatívny účinok, pokračuje sa podaním ďalších malých dávok, až kým sa dosiahne potrebná úroveň sedácie. Dojčatá a deti do 5 rokov môžu vyžadovať podstatne vyššie dávky (mg/kg) ako staršie deti alebo adolescenti.

- Deti vo veku do 6 mesiacov: deti mladšie ako 6 mesiacov sú obzvlášť náchylné k rozvoju obštrukcie dýchacích ciest a hypoventilácii. Z tohto dôvodu sa sedácia pri vedomí u detí vo veku do 6 mesiacov neodporúča.
- Pacienti vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov: úvodná dávka je 0,05-0,1 mg/kg. Na dosiahnutie potrebného účinku môže byť nevyhnutné podať dávku až do 0,6 mg/kg, ale celková dávka nemá prekročiť 6 mg. Vyššie dávky môžu spôsobiť predĺženú sedáciu a riziko hypoventilácie.
- Deti vo veku 6-12 rokov: úvodná dávka je 0,025-0,05 mg/kg. Môže byť potrebné podať celkovú dávku 0,4 mg/kg (10 mg ako maximálnu dávku). Vyššie dávky môžu spôsobiť predĺženú sedáciu a riziko hypoventilácie.
- Deti vo veku 12-16 rokov: použije sa dávkovanie odporúčané pre dospelých.

Rektálne podanie: Celková dávka midazolamu je zvyčajne 0,3-0,5 mg/kg. Roztok z ampulky sa podáva rektálne pomocou plastového aplikátora pripojeného k injekčnej striekačke. Ak je objem, ktorý

sa má podať, príliš malý, môže sa doplniť vodou do celkového objemu 10 ml. Celková dávka sa má podať naraz. Je potrebné vyhnúť sa opakovanému rektálnemu podaniu. Rektálne podanie sa neodporúča u detí do 6 mesiacov, pretože dostupné údaje o tejto populácii sú obmedzené.

Intramuskulárne podanie: Dávky sú v rozsahu od 0,05 do 0,15 mg/kg. Zvyčajne nie je potrebná celková dávka vyššia ako 10,0 mg. Intramuskulárne podanie sa má použiť iba vo výnimočných prípadoch.

Pretože je intramuskulárna injekcia bolestivá, je preferované rektálne podávanie.

U detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg sa neodporúča podávať roztoky midazolamu s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml. Vyššie koncentrácie sa majú zriediť na 1 mg/ml.

DÁVKOVANIE PRI ANESTÉZII PREMEDIKÁCIA

Podanie midazolamu krátko pred zákrokom vedie k sedácii (hypnotický alebo anestetický účinok a znížená úroveň vedomia) a eliminácii spomienok na obdobie pred zákrokom.

Midazolam sa môže tiež podávať v kombinácii s anticholinergikami. V takom prípade sa midazolam podáva intravenózne alebo intramuskulárne (hlboko do svalu, 20-60 minút pred indukciou anestézie), u detí sa preferuje rektálne podanie (pozri ďalej). Pacient má byť po premedikácii starostlivo a neustále sledovaný, pretože citlivosť na liek je individuálna a je možný výskyt symptómov predávkovania.

Dospelí

Odporúčaná dávka používaná na predoperačnú sedáciu a elimináciu spomienok na predoperačné obdobie je u pacientov patriacich do triedy Ia II ASA hodnotenia fyzického stavu a u pacientov vo veku do 60 rokov 1 až 2 mg intravenózne, s opakovaním podľa potreby, alebo 0,07-0,1 mg/kg intramuskulárne. U pacientov starších ako 60 rokov, oslabených alebo chronicky chorých pacientov musí byť dávka znížená a upravená na základe konkrétneho prípadu. Odporúčaná intravenózna úvodná dávka je 0,5 mg, ktorá sa má podľa potreby pomaly zvyšovať. Odporúčaná intramuskulárna úvodná dávka je 0,025-0,05 mg/kg. Pri súčasnom podávaní narkotík sa má dávka midazolamu znížiť. Zvyčajná dávka je 2-3 mg.

Pediatrická populácia

Novorodenci a deti vo veku do 6 mesiacov:

Použitie u detí mladších ako 6 mesiacov sa neodporúča, pretože dostupné údaje sú obmedzené.

Deti vo veku od 6 mesiacov

Rektálne podanie: Celková dávka midazolamu (zvyčajne v rozsahu 0,3 až 0,5 mg/kg) sa má podať 15-30 minút pred indukciou anestézie. Roztok z ampulky sa podáva rektálne pomocou plastového aplikátora pripojeného k injekčnej striekačke. Ak je objem, ktorý sa má podať, príliš malý, môže sa doplniť vodou do celkového objemu 10 ml.

Intramuskulárne podanie: Keďže je intramuskulárne podanie bolestivé, tento spôsob podania sa má používať len vo výnimočných prípadoch. Má sa uprednostniť rektálne podanie. Osvedčený a bezpečný rozsah dávok pre intramuskulárne podanie je 0,08 až 0,2 mg/kg. U detí vo veku od 1 do 15 rokov sú potrebné úmerne vyššie dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť ako u dospelých.

U detí s hmotnosťou menej ako 15 kg sa neodporúča podávať roztoky midazolamu s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml. Vyššie koncentrácie sa majú zriediť na 1 mg/ml.

INDUKCIA ANESTÉZIE

Dospelí

Ak je pre indukciu anestézie midazolam podaný pred inými anestetikami, je individuálna odpoveď pacienta rôzna. Dávka sa má titrovať až do dosiahnutia potrebného účinku. Dávka sa zvyšuje s ohľadom na vek a klinický stav pacienta. Ak sa midazolam používa pred podaním iných intravenózných alebo inhalačných liekov na indukciu anestézie alebo v kombinácii s nimi, musia byť

úvodné dávky všetkých týchto liekov výrazne znížené, v niektorých prípadoch dokonca až na 25 % zvyčajnej úvodnej dávky.

Požadovaná úroveň anestézie sa dosiahne postupnou titráciou dávky. Pre intravenóznú indukciu anestézie je midazolam podávaný pomaly v zvyšujúcich sa čiastkových dávkach. Každá čiastková dávka maximálne 5 mg sa má podávať počas 20-30 sekúnd, v dvojminútových intervaloch medzi dávkami.

- *U dospelých vo veku do 60 rokov s premedikáciou* je zvyčajne dostačujúca dávka 0,15-0,2 mg/kg podávaná intravenózne.
- *U dospelých vo veku do 60 rokov bez premedikácie* môže byť použitá dávka vyššia (0,3 až 0,35 mg/kg i.v.). Ak sa vyžaduje úplná indukcia, ďalšie dávky môžu predstavovať približne 25 % počiatkovej dávky pacienta. Indukcia môže byť tiež vykonaná s inhalačnými anestetikami. V prípadoch rezistencie sa na indukciu môže použiť celková dávka až do 0,6 mg/kg, ale takéto vyššie dávky môžu predĺžiť zotavovanie z anestézie.
- *U dospelých vo veku nad 60 rokov, oslabených alebo chronicky chorých pacientov s premedikáciou* má byť dávka výrazne znížená, napr. na 0,05-0,15 mg/kg, podávaná intravenózne počas 20 až 30 sekúnd, pričom sa čaká 2 minúty na nástup účinku lieku.
- *U dospelých vo veku nad 60 rokov bez premedikácie* sú zvyčajne potrebné vyššie dávky midazolamu: odporúčaná úvodná dávka je 0,15 až 0,3 mg/kg. U oslabených pacientov bez premedikácie alebo u pacientov s ťažkým systémovým ochorením sa na indukciu zvyčajne podáva menej midazolamu. Úvodná dávka 0,15 až 0,25 mg/kg je všeobecne dostačujúca.

SEDATÍVNA ZLOŽKA PRI KOMBINOVANEJ ANESTÉZII

Dospelí

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

U dospelých vo veku viac ako 60 rokov, u oslabených alebo chronicky chorých pacientov sú vyžadované nižšie udržiavacie dávky.

SEDÁCIA NA JEDNOTKE INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

Požadovaná úroveň sedácie sa dosiahne postupnou titráciou midazolamu, po ktorej nasleduje buď kontinuálna infúzia alebo intermitentný bolus. Midazolam je podávaný v závislosti na klinickej potrebe, stave a veku pacienta a sprievodnej liečbe (pozri časť 4.5).

Dospelí

Intravenózna nasycovacia dávka: 0,03 až 0,3 mg/kg podávaných pomaly v čiastkových dávkach. Jednotlivé dávky 1-2,5 mg sa majú aplikovať počas 20-30 sekúnd v dvojminútových intervaloch medzi dávkami. U pacientov s hypovolémiou, vazokonstrikciou alebo hypotermiou sa má nasycovacia dávka znížiť alebo vynechať. Ak sa midazolam podáva spolu so silnými analgetikami, tieto sa majú podať ako prvé. To umožní bezpečné titrovanie sedatívneho účinku midazolamu, takže nie je ovplyvnený sedáciou analgetikom.

Udržiavacia intravenózna dávka: môže byť v rozsahu 0,03 až 0,2 mg/kg/h. U pacientov s hypovolémiou, vazokonstrikciou alebo hypotermiou sa má udržiavacia dávka znížiť. Úroveň sedácie sa má pravidelne hodnotiť. Dlhodobá sedácia môže viesť k tolerancii, čo môže vyžadovať zvýšenie dávky.

Pediatrická populácia

Novorodenci a deti vo veku do 6 mesiacov:

Midazolam sa podáva vo forme intravenóznej kontinuálnej infúzie. Úvodná dávka u novorodencov s gestačným vekom nižším ako 32 týždňov je 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min), a u novorodencov s gestačným vekom vyšším ako 32 týždňov a u detí vo veku do 6 mesiacov je 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min).

Intravenózne nasycovacie dávky sa neodporúčajú u predčasne narodených detí, novorodencov a detí vo veku do 6 mesiacov; namiesto toho má byť rýchlosť infúzie počas prvých hodín podávania vyššia,

aby sa dosiahli terapeutické koncentrácie. Najmä počas prvých 24 hodín aplikácie má byť rýchlosť infúzie často a pozorne hodnotená, aby bola podaná čo najnižšia možná účinná dávka a aby sa tak znížila možnosť kumulácie lieku.

Je potrebné starostlivé monitorovanie dychovej frekvencie a saturácie kyslíkom.

Deti vo veku od 6 mesiacov:

U zaintubovaných a ventilovaných detí sa na dosiahnutie požadovaného klinického účinku podáva nasycovacia i.v. dávka 0,05-0,2 mg/kg pomaly po dobu minimálne 2-3 minút.

Midazolam sa nemá podávať formou rýchlej intravenózneho injekcie. Po nasycovacej dávke je midazolam podávaný formou kontinuálnej infúzie s rýchlosťou 0,06 až 0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min). Podľa potreby sa môže rýchlosť infúzie zvýšiť alebo znížiť (zvyčajne 25 % úvodnej alebo následnej rýchlosti infúzie) alebo sa na udržanie alebo zvýšenie potrebného účinku môžu intravenózne podať doplnkové dávky.

Ak je infúzia midazolamu aplikovaná u pacientov s hemodynamickou poruchou, má sa zvyčajná nasycovacia dávka titrovať pomocou malých dávok, pričom je potrebné starostlivo sledovať hemodynamické alterácie (napr. hypotenzia) u pacienta. Takíto pacienti sú viac citliví na tlmivý účinok midazolamu na dýchanie a vyžadujú pozorné monitorovanie dychovej frekvencie a saturácie kyslíkom.

U predčasne narodených detí, novorodencov a detí s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg sa neodporúča podávať roztoky midazolamu s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml. Vyššie koncentrácie sa majú zriediť na 1 mg/ml.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) môže byť účinok midazolamu sprevádzaný výraznejšou a dlhšou sedáciou, ktorá môže zahŕňať klinicky relevantnú respiračnú a kardiovaskulárnu depresiu.

Preto sa má midazolam v tejto populácii pacientov dávkovať opatrne a dávka by sa mala titrovať na požadovaný účinok (pozri časť 4.4).

U pacientov so zlyhaním obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min) je farmakokinetika neviazaného midazolamu po jednorazovej intravenózneho dávke podobná ako v prípade zdravých dobrovoľníkov. Po predĺženej infúzii u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) je však priemerná doba trvania sedatívneho účinku u populácie s renálnym zlyhaním výrazne dlhšia, pravdepodobne najmä v dôsledku kumulácie 1'-hydroxymidazolamglukuronidu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene znižuje klírens intravenózne podávaného midazolamu s následným zvýšením terminálneho polčasu. Klinický účinok 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.

Spôsob podávania

Intravenózne, intramuskulárne a rektálne podanie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Midazolam má byť podávaný iba skúsenými lekármi v zariadeniach, ktoré sú plne vybavené na monitorovanie a podporu respiračných a kardiovaskulárnych funkcií, alebo osobami, ktoré sú špeciálne vyškolené na rozpoznávanie a zvládanie nežiaducich reakcií, vrátane respiračnej a srdcovej resuscitácie. Boli hlásené závažné kardiorespiračné nežiaduce reakcie, ktoré zahŕňali aj respiračnú depresiu, apnoe, zástavu dýchania a/alebo srdca. Takéto život ohrozujúce prípady sú pravdepodobnejšie pri príliš rýchlom podaní injekcie alebo pri podaní vysokých dávok (pozri časť 4.8).

Benzodiazepíny sa neodporúčajú na primárnu liečbu psychotických ochorení.

Špeciálna opatnosť je potrebná pri sedácii pri vedomí u pacientov s poruchou respiračnej funkcie.

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

Ak sa midazolam používa na premedikáciu, je po podaní lieku potrebné primerané sledovanie pacienta, pretože individuálna citlivosť sa líši a môžu sa vyskytnúť symptómy predávkovania.

Zvláštna pozornosť sa má venovať pri podávaní midazolamu vysokorizikovým pacientom:

- dospelí pacienti vo veku nad 60 rokov
- chronicky chorí alebo oslabení pacienti, napr.:
 - pacienti s chronickou respiračnou nedostatočnosťou,
 - pacienti s chronickým renálnym zlyhaním,
 - pacienti s poruchou funkcie pečene (benzodiazepíny môžu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene vyvolať alebo zhoršiť encefalopatiu),
 - pacienti s poruchou funkcie srdca,
 - pediatrickí pacienti, najmä s kardiovaskulárnou nestabilitou.

Vysokorizikoví pacienti vyžadujú podanie nižšej dávky (pozri časť 4.2) a majú byť nepretržite sledovaní kvôli rozpoznaní včasných signálov alterácie vitálnych funkcií.

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

Tolerancia

Pri použití midazolamu na dlhodobú sedáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) bola hlásená určitá strata účinnosti.

Závislosť

Ak sa midazolam používa na dlhodobú sedáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti, je potrebné vziať do úvahy možnosť rozvoja fyzickej závislosti. Riziko rozvoja závislosti sa zvyšuje s vyššími dávkami a dĺžkou liečby; je tiež vyššie u pacientov s anamnézou nadmerného užívania alkoholu a/alebo drog (pozri časť 4.8).

Abstinenčné symptómy

Počas dlhodobej liečby midazolamom na jednotke intenzívnej starostlivosti môže vzniknúť fyzická závislosť. Preto náhle ukončenie liečby vedie k výskytu abstinenčných príznakov. Môžu sa vyskytnúť nasledujúce symptómy: bolesť hlavy, hnačka, bolesť svalov, úzkosť, napätie, nepokoj, zmätenosť, podráždenosť, narušenie spánku, zmeny nálady, halucinácie a krče. V závažných prípadoch sa môžu vyskytnúť tieto príznaky: depersonalizácia, necitlivosť a brnenie končatín, precitlivenosť na svetlo, hluk a fyzický kontakt. Keďže riziko abstinenčných príznakov z vysadenia je väčšie po náhlom ukončení liečby, odporúča sa znižovať dávky postupne.

Amnézia

Pri terapeutických dávkach sa môže vyskytnúť anterográdna amnézia, pri vyšších dávkach sa riziko zvyšuje (tento účinok je v niektorých prípadoch veľmi žiaduci, napríklad pred chirurgickými a diagnostickými výkonmi a počas nich), dĺžka ktorej je priamo úmerná podanej dávke. Predĺžená amnézia môže predstavovať problémy pre ambulantných pacientov, ktorí sú po zákroku prepustení. Pacienti majú byť po parenterálnom podaní midazolamu prepustení z nemocnice alebo poslaní do ordinácie iba v sprievode ďalšej osoby.

Paradoxné reakcie

Pri podávaní midazolamu boli hlásené 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 iné nepriaznivé účinky na správanie, záchvaty rozčúlenia a útočnosť. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť pri vysokých dávkach a/alebo po príliš rýchlom podaní lieku. Vyšší výskyt takýchto reakcií bol hlásený u detí a starších pacientov. V prípade týchto reakcií by sa malo zvážiť prerušenie liečby.

Zmenená eliminácia midazolamu

Zmenená eliminácia midazolamu môže byť spôsobená liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú izoenzym CYP3A4, a dávku midazolamu môže byť potrebné primerane upraviť (pozri časť 4.5).

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

Spánkové apnoe

Ampulky midazolamu by sa mali používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov so syndrómom spánkového apnoe a pacienti by mali byť pravidelne sledovaní.

Predčasne narodené deti a novorodenci

Pre zvýšené riziko apnoe je pri sedácii predčasne narodených a nezaintubovaných novorodencov vyžadovaná mimoriadna pozornosť. Je potrebné pozorne monitorovať dychovú frekvenciu a saturáciu kyslíkom.

Novorodencom sa nemá podávať rýchla injekcia.

Novorodenci majú nezrelé orgány a/alebo nedostatočnú funkciu orgánov a sú preto citlivejší na hlboké a/alebo dlhodobé účinky midazolamu na respiračný systém.

U detí s kardiovaskulárnou nestabilitou boli hlásené nežiaduce hemodynamické reakcie; u tejto populácie je potrebné vyhnúť sa rýchlemu intravenóznemu podaniu lieku.

Pediatrickí pacienti vo veku do 6 mesiacov

U týchto pacientov je midazolam indikovaný iba pre sedáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Deti mladšie ako 6 mesiacov sú obzvlášť náchylné na rozvoj obštrukcie dýchacích ciest a hypoventilácie. Preto je na dosiahnutie klinického účinku nevyhnutná titrácia pomocou postupných malých dávok a pozorné monitorovanie dychovej frekvencie a saturácie kyslíkom (pozri vyššie uvedenú časť „Predčasne narodené deti a novorodenci“).

Súbežné užívanie alkoholu / liekov tlmiacich CNS

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu midazolamu s alkoholom a/alebo liekmi tlmiacimi CNS.

Takéto súbežné užívanie potenciálne zvyšuje klinické účinky midazolamu, čo spôsobuje závažnú sedáciu, ktorá by mohla mať za následok kómu alebo smrť, alebo klinicky významnú respiračnú tieseň (pozri časť 4.5).

Riziko spojené so súbežným užívaním opioidov

Súbežné používanie Midazolamu Kalceks a opioidov môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a smrti. Z dôvodu týchto rizík by sa súbežné predpisovanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, ako je Midazolam Kalceks, s opioidmi má byť určené pre pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne spôsoby liečby.

Ak sa rozhodne o súbežnom podávaní Midazolamu Kalceks s opioidmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby by malo byť čo najkratšie (pozri tiež všeobecné odporúčanie dávky v časti 4.2). Pacientov treba starostlivo sledovať kvôli príznakom a prejavom respiračnej depresie a sedácie. Z tohto hľadiska sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich okolie, aby si boli vedomí týchto príznakov (pozri časť 4.5).

Anamnéza nadmerného užívania alkoholu alebo drog

Midazolam, ako aj iné benzodiazepíny, sa nemá podávať u pacientov s anamnézou nadmerného užívania alkoholu alebo drog.

Podmienky prepustenia

Po podaní midazolamu môžu byť pacienti prepustení z nemocnice alebo poslaní do ordinácie iba po odporúčaní ošetrojúcim lekárom a v sprievode ďalšej osoby. Pacient nesmie byť po prepustení ponechaný bez dozoru.

Pomocné látky

Midazolam Kalceks 1 mg/ml

V dennej dávke do 6,5 ml tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa podáva dávka 6,6 ml alebo viac (zodpovedá viac ako 1 mmol sodíka), je potrebné vziať do úvahy nasledujúce: Tento liek obsahuje 3,5 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,18 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

V dennej dávke do 7,3 ml tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa podáva dávka 7,4 ml alebo viac (zodpovedá viac ako 1 mmol sodíka), je potrebné vziať do úvahy nasledujúce: Tento liek obsahuje 3,15 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,16 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Midazolam je metabolizovaný cytochromom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Inhibítory a induktory izoenzýmu CYP3A môžu zvyšovať, resp. znižovať plazmatické koncentrácie a následne účinky midazolamu, čo vyžaduje primerane upraviť požadované dávkovanie.

Farmakokinetické interakcie s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 sa týkajú skôr perorálne podávaného midazolamu než intravenózne podávaného midazolamu, a to najmä preto, že izoenzým 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 iba zmena v systémovom klírense. Po jednorazovom intravenóznom podaní midazolamu budú dôsledky na maximálny klinický účinok v dôsledku inhibície izoenzýmu CYP3A4 menšie, ale trvanie účinku sa môže predĺžiť. Po predĺženom podávaní midazolamu sa inhibíciou izoenzýmu CYP3A4 zvyšuje rozsah aj trvanie účinku.

Štúdie o účinkoch modulácie 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 modulácie CYP3A4 nebudú významne líšiť od účinkov pozorovaných pri intravenóznom podaní.

Preto sa počas podávania midazolamu odporúča starostlivo monitorovať klinický účinok a vitálne funkcie, ak vezmeme do úvahy, že pri súbežnom podávaní midazolamu a inhibítora izoenzýmu CYP3A4 môže byť klinický účinok midazolamu silnejší a dlhšie trvajúci, aj keď sa podáva iba raz. Najmä podávanie vysokých dávok alebo dlho trvajúcich infúzií midazolamu pacientom užívajúcim silné inhibítory izoenzýmu CYP3A4 (napr. počas intenzívnej starostlivosti) môže viesť k dlhotrvajúcim hypnotickým účinkom, spomaleniu zotavovania z anestézie a respiračnej depresii,

preto je potrebná úprava dávkovania. Účinok midazolamu môže byť slabší a kratší, ak sa podáva súbežne s induktorom CYP3A a môže byť potrebná vyššia dávka.

Vzhľadom na indukciu CYP3A4 by sa malo vziať do úvahy, že indukčný proces vyžaduje niekoľko dní na dosiahnutie maximálneho účinku a niekoľko dní, kým účinok vymizne. Na rozdiel od niekoľkodňovej liečby induktorom vedie krátkodobá liečba k menej zjavným interakciám 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 liekov.

Lieky, ktoré inhibujú CYP3A:

Azolové antimykotiká:

- Ketokonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie intravenózne podaného midazolamu päťnásobne a predlžuje jeho polčas eliminácie približne trojnásobne. Pri súbežnom parenterálnom podaní midazolamu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A, sa takáto liečba musí vykonávať na jednotke intenzívnej starostlivosti alebo v podobných zariadeniach, kde je zabezpečené dôkladné klinické monitorovanie a primeraná lekárska starostlivosť v prípade respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie. Malo by sa zväžiť aj postupné dávkovanie alebo úprava dávkovania, najmä ak sa podáva viac ako jedna intravenózna dávka midazolamu. To isté odporúčanie je možné vzťahovať aj na ostatné azolové antimykotiká (pozri ďalej), keďže sú hlásené zvýšené sedatívne účinky intravenózne podávaného midazolamu, aj keď v menšej miere.
- Vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie intravenózne podávaného midazolamu troj- až štvornásobne a polčas eliminácie predlžuje tiež približne trojnásobne.
- Flukonazol aj itrakonazol zvyšujú plazmatické koncentrácie intravenózne podávaného midazolamu dvoj až trojnásobne, s čím súvisí predĺženie terminálneho polčasu 2,4-násobne v prípade itrakonazolu, resp. 1,5-násobne, ak ide o flukonazol.
- Posakonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie intravenózne podávaného midazolamu približne dvojnásobne.

Má sa vziať do úvahy, že v prípade perorálneho podávania midazolamu bude jeho expozícia omnoho vyššia než je uvedené vyššie, a to najmä pri súčasnom podaní s ketokonazolom, itrakonazolom alebo vorikonazolom.

Ampulky midazolamu nie sú indikované na perorálne podávanie.

Makrolidové antibiotiká

- Erytromycín zvyšuje plazmatické koncentrácie intravenózne podaného midazolamu približne 1,6- až dvojnásobne, čo vedie k predĺženiu polčasu eliminácie midazolamu na 1,5 až 1,8-násobok.
- Klaritromycín zvyšuje plazmatické koncentrácie midazolamu až 2,5-násobne a predlžuje polčas eliminácie 1,5- až dvojnásobne.

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

- Telitromycín zvýšil plazmatické hladiny perorálneho midazolamu 6-násobne.
- Roxitromycín: Aj keď nie sú k dispozícii údaje o vplyve roxitromycínu na intravenózne podávaný midazolam, mierny účinok na terminálny polčas perorálne podaných tabliet midazolamu (predĺženie o približne 30 %) naznačuje, že účinky roxitromycínu na intravenózne podávaný midazolam môžu byť nepatrné.

Intravenózne anestetiká

- Dispozícia intravenózneho midazolamu sa tiež zmenila intravenóznym propofolom (AUC a polčas sa zvýšil 1,6-násobne).

Inhibítory HIV proteáz

- Saquinavir a ďalšie inhibítory HIV (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) proteáz: Súbežné podávanie inhibítorov proteáz môže spôsobiť výrazné zvýšenie koncentrácie midazolamu.

Súbežné podanie ritonavírom potencionovaného lopinavíru zvyšuje plazmatické koncentrácie intravenózne podaného midazolamu 5,4-násobne, čo viedlo aj k podobnému predĺženiu terminálneho polčasu. Pri súbežnom parenterálnom podaní midazolamu s inhibítormi HIV proteáz je potrebné dodržať rovnaký liečebný postup, ktorý je opísaný vyššie pre azolové antimykotiká, ketokonazol.

- 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 plazmatické koncentrácie midazolamu budú výrazne vyššie, ak je midazolam podávaný perorálne. Inhibítory proteáz sa preto nemajú podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom.

Blokátory kalciového kanála

- Diltiazem: Podanie jednorazovej dávky diltiazemu pacientom podstupujúcim koronárny arteriálny bypass zvyšuje plazmatickú koncentráciu intravenózne podaného midazolamu približne o 25 % a predlžuje terminálny polčas asi o 43 %. To bolo menej ako štvornásobné zvýšenie pozorované po perorálnom podaní midazolamu.

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

- Verapamil zvyšuje plazmatické koncentrácie perorálne podávaného midazolamu trikrát. Terminálny polčas midazolamu sa predlžuje o 41 %.

Iné lieky/rastlinné lieky

- Súbežné podávanie atorvastatínu zvyšuje plazmatické koncentrácie intravenózne podávaného midazolamu 1,4-násobne 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

- Nefazodón zvyšuje plazmatické koncentrácie perorálne podaného midazolamu 4,6-krát a predlžuje terminálny polčas 1,6-krát.
- Ukázalo sa, že inhibítory tyrozínkinázy sú účinnými inhibítormi CYP3A *in vitro* (imatinitib, lapatinib) alebo *in vivo* (idelalisib). Po súbežnom podaní idelalisibu sa perorálna expozícia midazolamu zvýšila v priemere 5,4-násobne.
- Antagonisty receptora NK1 (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) v závislosti od dávky zvýšili plazmatické koncentrácie perorálneho midazolamu až asi 2,5 až 3,5-násobne a predĺžili terminálny polčas rozpadu približne 1,5 až 2-násobne.
- Pri mnohých liekoch alebo rastlinných prípravkoch bola pozorovaná slabá interakcia s elimináciou midazolamu so súčasnými zmenami v expozícii (< 2-násobná zmena AUC) (everolimus, cyklosporín, simeprevir, propiverín). Očakáva sa, že tieto slabé interakcie sa po intravenóznom podaní ďalej oslabia.

Lieky indukujúce CYP3A

- Rifampicín znižuje plazmatické koncentrácie intravenózne podávaného midazolamu o 60 % po 7 dňoch podávania rifampicínu v dávke 600 mg/deň. Terminálny polčas sa skracuje asi o 50 až 60 %.
- Tikagrelor je slabým induktorom CYP3A, ale má len malé účinky na intravenózne podaný midazolam (-12 %) a 4-hydroxymidazolam (-23 %).

Ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame

- U zdravých jedincov znižoval rifampicín plazmatické koncentrácie perorálne podávaného midazolamu o 96 % a spôsobuje takmer úplné vymiznutie jeho psychomotorických účinkov.

- Karbamazepín / fenytoín: Opakované dávky karbamazepínu alebo fenytoínu vedú k zníženiu plazmatickej koncentrácie perorálne podávaného midazolamu až o 90 % a k skráteniu terminálnemu polčasu o 60 %.
- Veľmi silná indukcia CYP3A4 pozorovaná po mitotane alebo enzalutamide viedla u pacientov s rakovinou k hlbokému a dlhotrvajúcemu poklesu hladiny midazolamu. AUC perorálne podaného midazolamu bola znížená na 5 %, respektíve 14 % normálnych hodnôt.
- Klobazám a efavirenz sú slabými induktormi metabolizmu midazolamu a znižujú AUC pôvodnej zlúčeniny približne o 30 %. Výsledkom je 4-5-násobné zvýšenie pomeru aktívneho metabolitu (1'-hydroxymidazolam) k pôvodnej zlúčenine, ale klinický význam tohto stavu nie je známy.
- Vermurafenib moduluje izoenzýmy CYP a mierne indukuje CYP3A4: opakované podávanie viedlo k priemernému zníženiu perorálnej expozície midazolamu o 39 % (do 80 % u jednotlivcov).

Rastlinné lieky a jedlo

- Ľubovník bodkovaný znižuje plazmatické koncentrácie midazolamu o približne 20-40 %, čo vedie k skráteniu terminálneho polčasu 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

- Kvercetín (tiež obsiahnutý v Ginkgo biloba) a všehoj (Panax ginseng) majú slabé účinky ako indukujúce enzýmy a znižujú expozíciu midazolamu po jeho perorálnom podaní približne o 20-30 %.

Akútne vytesnenie proteínu

- Kyselina valproová: Zvýšenú koncentráciu voľného midazolamu v dôsledku jeho vytesnenia z väzbových miest plazmatických proteínov kyselinou valproovou nemožno vylúčiť, hoci klinický význam takejto interakcie nie je známy.

Farmakodynamické interakcie

Súbežné podávanie midazolamu s inými sedatívami / hypnotikami a látkami tlmiacimi CNS (vrátane alkoholu) s veľkou pravdepodobnosťou vedie k prehĺbenej sedácii a kardiorespiračnej tiesni. Ako príklady takýchto látok je možné uviesť opiáty (používané ako analgetiká, antitusiká alebo substitučné lieky), antipsychotiká, iné benzodiazepíny používané ako anxiolytiká alebo hypnotiká, barbituráty, propofol, ketamín, etomidát, sedatívne antidepresíva, H1-antihistaminiká a centrálné pôsobiace antihypertenzíva.

Opioidy

Súbežné používanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, ako je Midazolam Kalceks, s opioidmi zvyšuje z dôvodu aditívneho tlmivého účinku CNS riziko sedácie, útlmu dýchania, kómy a smrti. Dávka a trvanie súbežného používania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

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 inhalačných anestetík.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, na základe ktorých by bolo možné stanoviť bezpečnosť midazolamu počas gravidity.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok, ale pri podaní iných benzodiazepínov bola pozorovaná fetotoxicita. Nie sú dostupné žiadne údaje o použití lieku počas prvých dvoch trimestrov gravidity.

Bolo naznačené zvýšené riziko vrodenej malformácie spojenej s použitím benzodiazepínov počas prvého trimestra gravidity.

Bolo hlásené, že podávanie vysokých dávok midazolamu v poslednom trimestri gravidity, počas pôrodu alebo na indukciu anestézie pri cisárskom reze spôsobuje nežiaduce účinky u matky alebo plodu (riziko inhalácie u matky, nepravidelnosti srdcového rytmu u plodu, hypotónia, slabá sacia schopnosť, hypotermia a respiračná tieseň 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 sa midazolam má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Je lepšie vyhnúť sa použitiu pri cisárskom reze.

Pri podávaní midazolamu pri akejkoľvek operácii tesne pred termínom pôrodu sa má brať do úvahy riziko pre novorodencov.

Dojčenie

Midazolam v malom množstve prechádza do materského mlieka. Dojčiace matky majú byť informované, aby prerušili dojčenie na 24 hodín po podaní midazolamu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Midazolam má veľký vplyv na schopnosť 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 nezotaví. 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 po požití alkoholu sa môže zvýšiť pravdepodobnosť zhoršenej bdlosti (pozri časť 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Kategórie frekvencií podľa databázy MedDRA sú nasledovné:

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

Pri injekčnom podaní midazolamu sa hlásili nasledujúce nežiaduce účinky:

<i>Poruchy imunitného systému</i>	
frekvencia neznáma	Precitlivenosť, angioedém, anafylaktický šok
<i>Psychické poruchy</i>	
frekvencia neznáma	Stav zmätenosti, dezorientácia, emočné poruchy a poruchy nálad, zmeny libida Paradoxné reakcie* zahŕňajúce: nepokoj, nepriateľské správanie, podráždenosť, nervozita, nepriateľstvo, hnev, agresivita, úzkosť, nočné mory, neobvyklé sny, halucinácie, psychózy, neprimerané správanie a iné nepriaznivé účinky na správanie, paroxyzmálne vzrušenie Fyzická závislosť od lieku a abstinenčný syndróm Abúzus

<i>Poruchy nervového systému</i>	
frekvencia neznáma	Mimovoľné 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 kŕče Kŕče po vysadení lieku
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
frekvencia neznáma	Zástava srdca, bradykardia, Kounisov syndróm***
<i>Poruchy ciev</i>	
frekvencia neznáma	Hypotenzia, vazodilatácia, tromboflebitída, trombóza
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
frekvencia neznáma	Respiračná tieseň, apnoe, zastavenie dýchania, dyspnoe, laryngospazmus, čkanie
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
frekvencia neznáma	Nauzea, vracanie, 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	Únava, 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).

** Anterográdna amnézia môže pretrvávať až do konca zákroku a v niekoľkých prípadoch bola hlásená dlhodobá amnézia (pozri časť 4.4).

*** Najmä po parenterálnom podaní.

**** U užívateľov benzodiazepínov boli hlásené pády a zlomeniny. Riziko pádov a zlomenín je vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú sedatíva (vrátane alkoholických nápojov), a u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek existuje vyššia pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov lieku (pozri časť 4.2).

Závislosť: Midazolam, a to aj v terapeutických dávkach, môže viesť k rozvinutiu fyzickej závislosti. Po dlhodobom intravenóznom podaní midazolamu môže byť ukončenie liečby (najmä náhle ukončenie) sprevádzané abstinenčnými príznakmi, vrátane kŕčov z vysadenia lieku (pozri časť 4.4). Boli hlásené prípady zneužívania lieku.

Vyskytli sa závažné nežiaduce kardiorespiračné reakcie. Život ohrozujúce udalosti majú väčšiu pravdepodobnosť výskytu u dospelých vo veku nad 60 rokov a u pacientov s už existujúcou respiračnou nedostatočnosťou alebo s narušenou funkciou srdca, najmä 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. Ak sa midazolam používa samostatne, predávkovanie midazolamom je len zriedkavo

život ohrozujúce, ale môže viesť k areflexii, apnoe, hypotenzii, kardiorespiračnému útlmu a v zriedkavých prípadoch aj ku kóme. Kóma zvyčajne trvá niekoľko hodín, ale môže byť predĺžená a cyklická, a to najmä u starších pacientov. Utlmujúci účinok benzodiazepínov na dýchacie funkcie je závažnejší u pacientov s respiračným ochorením. Benzodiazepíny zvyšujú účinky ostatných depresív centrálného nervového systému vrátane alkoholu.

Liečba

V závislosti od klinického stavu pacienta sú indikované monitorovanie vitálnych funkcií pacienta a podporné opatrenia. Pacienti môžu predovšetkým vyžadovať symptomatickú liečbu účinkov na kardiorespiračný alebo centrálny nervový systém.

V prípade perorálneho požitia sa ďalšej absorpcii predchádza použitím vhodných metód, ako napríklad podanie aktívneho živočíšneho uhlia počas 1-2 hodín. Pri podaní aktívneho živočíšneho uhlia je nevyhnutné zabezpečiť dýchacie cesty ospalých pacientov. V prípade zmiešanej ingescie je možné zvážiť výplach žalúdka, nie je to však rutinné opatrenie.

Ak ide o závažnú depresiu CNS, je treba zvážiť použitie flumazenilu ako antagonistu benzodiazepínov. Flumazenil sa má podávať iba za dôsledne monitorovaných podmienok. Ide o liek s krátkym polčasom (asi jedna hodina), a preto je pacienta, ktorému je flumazenil podaný, potreba monitorovať aj po odznení jeho účinku. Flumazenil je potrebné používať so zvýšenou opatrnosťou, ak pacient užíva lieky, ktoré znižujú prah záchvatov (napr. tricyklické antidepresíva). Ďalšie informácie o správnom užívaní flumazenilu nájdete v písomných informáciách tohto lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotiká a sedatíva, deriváty benzodiazepínov, ATC kód: N05CD08

Midazolam je derivát zo skupiny imidazobenzodiazepínov. Voľná báza je lipofilná látka so slabou rozpustnosťou vo vode.

Bázický dusík v pozícii 2 imidazobenzodiazepínového kruhu umožňuje midazolamu vytvárať soli s kyselinami rozpustné vo vode. Tie tvoria stabilný a dobre tolerovaný injekčný alebo infúzny roztok.

Mechanizmus účinku

Centrálné pôsobenie benzodiazepínov je sprostredkované posilnením GABAergickej neurotransmisie na inhibičných synapsiách. V prítomnosti benzodiazepínov je afinita receptora GABA k neurotransmitteru zvýšená pozitívnou alosterickou moduláciou, čo vedie k zvýšenému pôsobeniu uvoľneného GABA na postsynaptický transmembránový tok chloridových iónov.

Farmakodynamické účinky

Farmakologický účinok midazolamu je charakterizovaný rýchlym nástupom a krátkym trvaním v dôsledku rýchlej metabolickej transformácie počas krátkej doby. Midazolam má silný sedatívny a uspávací účinok. Má tiež anxiolytický, antikonvulzívny a svalovo-relaxačný účinok.

Midazolam zhoršuje psychomotorickú funkciu po jednorazovej a/alebo viacnásobnej dávke, spôsobuje však minimálne hemodynamické zmeny.

Po intramuskulárnom alebo intravenóznom podaní sa pozoruje krátkodobá anterogradná amnézia (pacient si nepamätá udalosti, ktorá sa stala počas maximálneho účinku zlúčeniny).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia po intramuskulárnom podaní

Midazolam je zo svalového tkaniva rýchlo a úplne metabolizovaný. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 30 minút. Absolútna biologická dostupnosť po intramuskulárnej injekcii je vyše 90 %.

Absorpcia po rektálnom podaní

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

Distribúcia

Po intravenóznom podaní midazolamu naznačuje krivka plazmatickej koncentrácie v závislosti od času 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, najmä albumín. Midazolam pomaly a v malom množstve 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 transport liekov.

Biotransformácia

Midazolam sa takmer úplne eliminuje biotransformáciou. Odhaduje sa, že približne 30-60 % dávky sa eliminuje prostredníctvom pečene. Midazolam je hydroxylovaný pomocou izoenzýmov cytochrómu P450 CYP3A4 a CYP3A5. Hlavný metabolit v plazme a moči je 1'-hydroxymidazolam. Plazmatické koncentrácie 1'-hydroxymidazolamu predstavujú 12 % koncentrácie pôvodnej zlúčeniny.

1'-hydroxymidazolam je farmakologicky účinný, ale k účinkom intravenózneho midazolamu prispieva len minimálne (asi 10 %).

Eliminácia

U zdravých dobrovoľníkov je polčas eliminácie midazolamu 1,5-2,5 hodiny. Plazmatický klírens je v rozsahu 300-500 ml/min. Midazolam sa vylučuje najmä obličkami (60-80 % dávky podanej injekciou), pričom sa mení na 1'-hydroxymidazolam konjugovaný s glukuronidom. Menej ako 1 % dávky sa vylúči do moču v nezmenenej forme. Polčas eliminácie 1'-hydroxymidazolamu je kratší ako 1 hodina. Kinetika eliminácie midazolamu podaného intravenóznou infúziou sa neodlišuje od kinetiky po podaní bolusovej injekcie. Opakované podanie midazolamu neindukuje enzýmy metabolizujúce lieky.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Zatiaľ čo je miera absorpcie rektálne podávaného midazolamu u detí podobná ako u dospelých, biologická dostupnosť u detí je nižšia (5-18 %). V porovnaní s dospelými je polčas eliminácie po intravenóznom a rektálnom podaní u detí od 3 do 10 rokov kratší (1-1,5 hodiny). 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. U novorodencov s poruchou funkcie pečene a obličiek súvisiacich s asfyxiou, existuje riziko vzniku neočakávane vysokej koncentrácie midazolamu v sére v dôsledku výrazne zníženého a variabilného klírnsu (pozri časť 4.4).

Obézni pacienti

Priemerný polčas u obéznych pacientov je vyšší v porovnaní s pacientmi s normálnou hmotnosťou (5,9 hodín v porovnaní s 2,3 hodinami). To je spôsobené 50% zvýšením distribučného objemu, ktorý je upravený na celkovú telesnú hmotnosť. 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 by sa preto mal podávať opatrne a titrovať na požadovaný účinok (pozri časť 4.4).

Kriticky chorí pacienti

Polčas eliminácie midazolamu je u kriticky chorých pacientov 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 už zahrnutých do iných častí tohto Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koncentrovaná kyselina chlorovodíková
chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Midazolam Kalceks injekčný/infúzny roztok sa nesmie riediť roztokom Macrodex 6% s glukózou. Midazolam Kalceks injekčný/infúzny roztok sa nesmie miešať s alkalickými roztokmi na injekciu. V roztokoch obsahujúcich hydrogenuhličitan dochádza k zrážaniu midazolamu. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Midazolam Kalceks 1 mg/ml: 4 roky
Midazolam Kalceks 5 mg/ml: 5 rokov

Po otvorení ampulky

Po otvorení musí byť liek použitý okamžite.

Čas použiteľnosti po zriedení lieku

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C a 3 dni pri teplote 2-8 °C pre nasledujúce infúzne roztoky: 0,9% roztok chloridu sodného, 5% a 10% roztok glukózy, Ringerov roztok a Hartmannov roztok.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený roztok má okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2-8 °C, ak riedenie nebolo vykonané v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Ampulky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky typu I z bezfarebného skla s bodom označujúcim miesto zlomu s obsahom 1 ml, 3 ml alebo 10 ml roztoku (pre 5 mg/ml) a 5 ml roztoku (pre 1 mg/ml).

Veľkosť balenia: 5 alebo 10 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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
- Hartmannov roztok

Pre intravenózne podanie infúzie musí byť obsah ampulky Midazolam Kalceks zriedený jedným z vyššie uvedených roztokov v pomere 15 mg midazolamu na 100 až 1 000 ml infúzneho roztoku.

Midazolam Kalceks injekčný/infúzny roztok je určený na jednorazové použitie.

Roztok sa pred podaním musí vizuálne skontrolovať. Používať sa môže len číry roztok neobsahujúci viditeľné častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Midazolam Kalceks 1 mg/ml: 57/0268/21-S

Midazolam Kalceks 5 mg/ml: 57/0331/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Midazolam Kalceks 1 mg/ml:

Dátum prvej registrácie: 04. januára 2022

Dátum posledného predĺženia registrácie:

Midazolam Kalceks 5 mg/ml:

Dátum prvej registrácie: 11. októbra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023