

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Midazolam Accord 5 mg/ml  
injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 5 mg midazolamu (vo forme hydrochloridu).

Prevedenie	1 ml	3 ml	10 ml
Obsah midazolamu	5 mg	15 mg	50 mg

Pomocné látky: Obsahuje 1,96 mg sodíka (vo forme chloridu sodného) na 1 ml injekčného/infúzneho roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok s pH v rozsahu 2,9 – 3,7 a s osmolalitou 170 mOsm/kg až 230 mOsm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

Dospelým:

SEDÁCIA PRI VEDOMÍ pred diagnostickými alebo terapeutickými úkonmi a počas nich, s lokálnou anestéziou alebo bez nej.

ANESTÉZIA

- premedikácia pred indukciou anestézie,
- indukcia anestézie,
- ako sedatívna zložka pri kombinovanej anestézii.

SEDÁCIA NA JEDNOTKÁCH INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

Deťom:

SEDÁCIA PRI VEDOMÍ pred diagnostickými alebo terapeutickými úkonmi a počas nich, s lokálnou anestéziou alebo bez nej.

ANESTÉZIA

- premedikácia pred indukciou anestézie.

SEDÁCIA NA JEDNOTKÁCH INTENZÍVNEJ STAROSTLIVOSTI

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### 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 Tabuľke 1 a ďalšie podrobnosti sú uvedené v texte, ktorý nasleduje za tabuľkou.

**Tabuľka 1: Štandardné dávkovanie midazolamu**

Indikácia	Dospelí < 60 rokov	Dospelí ≥ 60 rokov/oslabení alebo chronicky chorí	Deti
Sedácia pri vedomí	<b>i.v.</b> Úvodná dávka: 2 – 2,5 mg Titračné dávky: 1 mg Celková dávka: 3,5 – 7,5 mg	<b>i.v.</b> Úvodná 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> Úvodná dávka: 0,05 – 0,1 mg/kg Celková dávka: <6 mg <b>i.v. u pacientov od 6 do 12 rokov</b> Úvodná 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> Úvodná dávka: 0,5 mg (postupné zvyšovanie titrácie podľa potreby) <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/hod	<b>i.v.</b> nižšie dávky ako je odporúčané pre dospelých < 60 rokov	

Sedácia na JIS	<b>i.v.</b> Úvodná dávka: 0,03 – 0,3 mg/kg so zvyšovaním po 1 – 2,5 mg Udržiavacia dávka: 0,03 – 0,2 mg/kg/hod	<b>i.v. u novorodencov &lt; 32 týždňov gestačného veku</b> 0,03 mg/kg/hod <b>i.v. u novorodencov &gt; 32 týždňov a u detí do 6 mesiacov</b> 0,06 mg/kg/hod <b>i.v. u pacientov &gt; 6 mesiacov</b> Úvodná dávka: 0,05– 0,2 mg/kg Udržiavacia dávka: 0,06 –0,12 mg/kg/hod
----------------	--	--

## DÁVKOVANIE NA DOSIAHNUTIE SEDÁCIE PRI VEDOMÍ

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

### Dospelí:

i.v. injekcia midazolamu sa má podávať pomaly, rýchlosťou približne 1 mg za 30 sekúnd.

U dospelých do 60 rokov je úvodná 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 nad 60 rokov, u oslabených alebo chronicky chorých pacientov sa úvodná 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 mg 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.

### Deti

i.v. podávanie: midazolam sa má pomaly titrovať až do dosiahnutia potrebného klinického účinku. Úvodná 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 titrácii malými zvýšeniami dávky, až kým sa dosiahne potrebný sedatívny účinok. Dojčatá a deti do 5 rokov môžu vyžadovať podstatne vyššie dávky (mg/kg) ako staršie deti alebo adolescenti.

- Pediatrickí pacienti do 6 mesiacov: 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: úvodná 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: úvodná 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: dávkovanie má byť ako u dospelých.

Rektálne podávanie: celková dávka midazolamu je zvyčajne v rozsahu 0,3 až 0,5 mg/kg. Rektálne podanie roztoku v ampulke 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 podávaniu. Tento spôsob podania u detí do 6 mesiacov sa neodporúča, pretože dostupné údaje o tejto populácii sú obmedzené.

Hlboké 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. Má sa dať prednosť rektálnemu podávaniu, 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 zriediť 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 oslabuje pamäť pred zákrokom.

Midazolam sa môže podávať tiež v kombinácii s anticholinergikami. V tejto indikácii sa má midazolam podávať intravenózne alebo hlboko intramuskulárne, 20 až 60 minút pred indukciou anestézie, alebo 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 úvodná intravenózne podaná dávka je 0,5 mg, ktorá by sa mala podľa potreby pomaly dotitrovať. V prípade hlbokého i.m. podania sa odporúča sa dávka 0,025 až 0,05 mg/kg. Pri súčasnom podávaní narkotík sa dávka midazolamu musí znížiť. Zvyčajná dávka je 2 až 3 mg.

### Pediatrickí pacienti

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 v ampulke 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 hlboko i.m. U detí vo veku od 1 do 15 rokov sú potrebné úmerne vyššie dávky ako u dospelých, a to v závislosti od telesnej hmotnosti.

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 zriediť 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 midazolam používa pred podaním iných i.v. alebo inhalačných prostriedkov na indukciu anestézie alebo v kombinácii s nimi, úvodná dávka každého prostriedku sa má výrazne znížiť, v niektorých prípadoch dokonca až na 25 % zvyčajnej úvodnej dávky jednotlivých prostriedkov.

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

U dospelých mladších ako 60 rokov s premedikáciou zvyčajne stačí i.v. dávka 0,15 až 0,2 mg/kg. U dospelých do 60 rokov bez premedikácie môže byť dávka vyššia (0,3 až 0,35 mg/kg i.v.). Ak je potrebné dokončiť indukciu, môžu sa použiť postupné dávky, ktoré sú približne štvrtinou úvodnej dávky pacienta. Indukcia sa namiesto toho môže doplniť inhalačnými anestetikami. V prípadoch rezistencie sa na indukciu môže použiť celková dávka až 0,6 mg/kg, ale takéto vyššie dávky môžu predĺžiť zotavovanie.

- *U dospelých nad 60 rokov, oslabení alebo chronicky chorí pacienti s premedikáciou:*  
Dávka má byť výrazne znížená na 0,05 až 0,15 mg/kg, podávaná intravenózne počas 20 až 30 sekúnd s dvojminútovým intervalom na sledovanie účinku.  
Dospelí nad 60 rokov bez premedikácie vyžadujú zvyčajne na indukciu viac midazolamu; odporúča sa úvodná dávka 0,15 až 0,3 mg/kg. Pacienti bez premedikácie so závažným systémovým ochorením alebo s iným oslabením zvyčajne vyžadujú na indukciu menej midazolamu. Úvodná dávka 0,15 až 0,25 mg/kg je zvyčajne dostatočná.

## 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 dávkami sa menia v závislosti od individuálnej reakcie pacienta. U dospelých 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 intermitentné bolusy, a to v závislosti na klinickej potrebe, fyzickom stave, veku a sprievodnej liečbe (pozri časť 4.5).

### Dospelí:

i.v. úvodná 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 úvodná 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 i.v.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 dlhodobom podávaní lieku sa môže vyvinúť tolerancia a dávka sa bude musieť zvyšovať.

#### *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 (vrátane), alebo 0,06 mg/kg/hod (1 µg/kg/min) u novorodencov narodených po 32. týždni gestačného obdobia, až do veku 6 mesiacov.

Intravenózne úvodné 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 úvodná 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 úvodnej 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 úvodná 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 novorodencov a detí do 15 kg telesnej hmotnosti sa roztoky midazolamu s koncentráciou vyššou ako 1 mg/ml neodporúčajú. Vyššie koncentrácie sa majú zriediť na 1 mg/ml.

#### *Použitie u špeciálnej populácie*

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) môže byť užívanie midazolamu sprevádzané výraznejšou a dlhšou sedáciou, pravdepodobne vrátane klinicky relevantnej respiračnej a kardiovaskulárnej depresie. Midazolam sa preto má v tejto populácii pacientov dávkovať opatrne a má sa titrovať na požadovaný účinok (pozri časť 4.4).

U pacientov s renálnym zlyhaním (klírens kreatinínu < 10ml/min) má farmakokinetika neviazaného midazolamu po jednej intravenózne dávke podobný priebeh ako bol hlásený aj v prípade zdravých dobrovoľníkov. Po kontinuálnej infúzii u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti je však priemerná doba trvania sedatívneho účinku u populácie s renálnym zlyhaním výrazne dlhšia, pravdepodobne najmä v dôsledku kumulácie 1'-hydroxymidazolamglukuronidu (pozri časť 4.4 a 5.2).

##### Porucha funkcie pečene

Pri poruche funkcie pečene sa znižuje klírens intravenózneho midazolamu s následným zvýšením polčasu eliminácie. Klinický účinok preto môže byť silnejší a dlhší u pacientov s poruchou funkcie pečene. Požadovanú dávku midazolamu možno bude potrebné znížiť a majú sa primerane monitorovať životné funkcie (pozri časť 4.4).

##### Pediatrická populácia

Pozri vyššie a časť 4.4.

### 4.3 Kontraindikácie

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

Sedácia pri vedomí u pacientov so závažným zlyhaním respirácie alebo s akútnou respiračnou tiesňou.

### 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 rýchlom podaní injekcie alebo pri podaní vysokých dávok (pozri časť 4.8).

Benzodiazepíny sa neodporúčajú na primárnu liečbu psychotických ochorení.

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,
- pacientom s chronickou respiračnou nedostatočnosťou,
- pacientom s chronickým renálnym zlyhávaním,
- pacientom s poruchou funkcie pečene (benzodiazepíny môžu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene vyvolať alebo zhoršiť encefalopatiu),
- pacientom s poruchou funkcie srdca,
- pediatrickým pacientom, obzvlášť pacientom s kardiovaskulárnou nestabilitou.

Títo vysokorizikoví pacienti vyžadujú nižšie dávky (pozri časť 4.2) a majú byť nepretržite sledovaní kvôli včasnému rozpoznaní 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.

#### *Tolerancia*

Určitá strata účinnosti bola hlásená, keď sa midazolam používal na dlhodobú sedáciu na 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 dlhobodej liečby midazolamom na JIS môže vzniknúť fyzická závislosť. Preto náhle ukončenie liečby budú sprevádzať abstinenčné symptómy. Môžu sa vyskytnúť nasledujúce symptómy: bolesť hlavy, hnačka, bolesť svalov, nadmerná úzkosť, napätie, nepokoj, zmätenosť, podráždenosť, poruchy spánku, zmeny nálady, halucinácie a kŕče. V závažných prípadoch sa môžu vyskytnúť tieto príznaky:

depersonalizácia, znecitlivenie a brnenie končatín, precitlivenosť na svetlo, hluk a fyzický kontakt. Keďže riziko abstinenčných symptómov je väčšie po náhlom ukončení liečby, odporúča sa znižovať dávky postupne.

#### *Amnéza*

Pri terapeutických dávkach sa môže vyskytnúť anterográdna amnézia (tento účinok je často žiaduci, ako napríklad pred chirurgickými a diagnostickými zákrokmi a počas nich), dĺžka ktorej je priamo úmerná podanej dávke, s rizikom zvyšovania pri vyšších dávkach. 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*

Bolo hlásené, že pri podávaní midazolamu sa vyskytli paradoxné reakcie ako nepokoj, agitácia, podráždenosť, mimovoľné pohyby (vrátane tonických/klonických kŕčov a svalového tremoru), hyperaktivita, nepriateľstvo, klam, hnev, agresivita, úzkosť, nočné mory, halucinácie, psychózy, neprimerané správanie a iné nepriaznivé účinky na správanie, záchvaty rozčúlenia a násilnosti. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť pri vysokých dávkach a/alebo príliš rýchlym podaní i.v. injekcie. Najvyšší výskyt takýchto reakcií bol hlásený u detí a starších pacientov. V prípade týchto reakcií sa má zvážiť prerušenie podávania lieku.

#### *Oneskorená eliminácia midazolamu*

Eliminácia midazolamu môže byť zmenená u pacientov, ktorí dostávajú zlúčeniny inhibujúce alebo indukujúce izoenzým 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 majú byť pravidelne monitorovaní.

#### *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 do 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/depresív CNS:*

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu midazolamu s alkoholom a/alebo depresívami CNS. Takéto súbežné užívanie potenciálne zvyšuje klinické účinky midazolamu vrátane možnej závažnej sedácie, ktorá môže mať za následok kómu alebo smrť, alebo klinicky významnej respiračnej tiesne (pozri časť 4.5).



*Anamnéza nadmerného užívania alkoholu alebo drog:*

Podobne ako ostatné benzodiazepíny, ani midazolam sa nemá podávať pacientom s anamnézou nadmerného užívania alkoholu alebo drog.

*Podmienky prepustenia*

Pacient má byť po podaní midazolamu prepustený z nemocnice alebo z ordinácie iba po schválení ošetrojúcim lekárom 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) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Farmakokinetické interakcie

Midazolam je metabolizovaný izoenzýmom CYP3A4.

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

Farmakokinetické interakcie s inhibítormi alebo induktormi izoenzýmu 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 len zmena len v systémovej klírense.

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

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

Pri súbežnom podávaní s inhibítorom CYP3A4 môžu byť klinické účinky midazolamu silnejšie a dlhodobejšie a môže byť potrebná nižšia dávka. Je evidentné, že podávanie vysokých dávok alebo dlho trvajúcich infúzií midazolamu pacientom užívajúcim silné inhibítory izoenzýmu CYP3A4, napríklad počas intenzívnej starostlivosti, môže viesť k dlhotrvajúcim hypnotickým účinkom, spomaleniu zotavovania a respiračnej depresii, čo si môže vyžadovať úpravu dávky. Počas používania midazolamu s inhibítorom CYP3A4 sa odporúča dôsledne monitorovať klinické účinky a vitálne funkcie. Interakcie medzi midazolamom a liekmi, ktoré inhibujú CYP3A4, sú uvedené v Tabuľke 2.

Účinok midazolamu môže byť slabší a kratší, ak sa podáva súbežne s induktorom CYP3A a možno bude potrebná vyššia dávka. Interakcie medzi midazolamom a liekmi, ktoré indukujú CYP3A4, sú uvedené v Tabuľke 3.

Má sa 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.

Tabuľka 2: Interakcie medzi midazolamom a liekmi, ktoré inhibujú CYP3A

Liek	Interakcia s intravenóznym midazolamom <sup>a</sup>
<b>Azolové antifungicídy<sup>b</sup></b>	
Ketokonazol, vorikonazol	Ketokonazol a vorikonazol zvýšili plazmatické koncentrácie intravenózneho midazolamu 5-násobne a 3- až 4-násobne, zatiaľ čo terminálny polčas sa zvýšil približne 3-násobne. Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s týmito silnými inhibítormi CYP3A, má sa to vykonávať na JIS alebo v podobnom prostredí, ktoré zaisťuje dôkladné klinické monitorovanie a primeranú lekársku starostlivosť v prípade respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie. Má sa zvážiť postupné dávkovanie a úprava dávkovania, najmä ak sa podáva viac ako jedna i.v. dávka midazolamu. Rovnaké odporúčanie sa môže vzťahovať aj na iné azolové antifungicídy, pretože boli hlásené zvýšené sedatívne účinky i.v. midazolamu, aj keď v menšej miere.
Flukonazol, itrakonazol	Flukonazol aj itrakonazol zvýšili plazmatické koncentrácie intravenózneho midazolamu 2- až 3-násobne, čo súvisí so zvýšením terminálneho polčasu o 2,4-násobok pre itrakonazol a 1,5-násobne pre flukonazol.
<u>Posakonazol</u>	Posakonazol zvýšil plazmatické koncentrácie intravenózneho midazolamu približne 2-násobne.
<b>Makrolidové antibiotiká</b>	
Erytromycín	Erytromycín spôsobil zvýšenie plazmatických koncentrácií intravenózneho midazolamu približne 1,6- až 2-násobne, čo súvisí so zvýšením terminálneho polčasu midazolamu 1,5- až 1,8-násobne.
Klaritromycín	Klaritromycín zvýšil plazmatické koncentrácie midazolamu až 2,5-násobne, čo súviselo so zvýšením terminálneho polčasu 1,5- až 2-násobne.
Telitromycín, roxitromycín	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Telitromycín zvýšil hladiny plazmy perorálne podávaného midazolamu približne 6-násobne. Aj keď nie ú k dispozícii žiadne informácie o roxitromycíne s i.v. midazolam, mierny účinok na terminálny polčas perorálnej tablety midazolamu, ktorý sa zvyšuje o 30 %, naznačuje, že účinky roxitromycínu na intravenóznym midazolam môžu byť malé.
<b>Intravenózne anestetiká</b>	
Propofol	Intravenóznym propofolom zvýšil AUC a polčas intravenózneho midazolamu 1,6-násobne.

<b>Inhibítory proteáz<sup>c</sup></b>	
Saquinavir a iné HIV (vírus ľudskej imunodeficiencie) inhibítory proteáz	Súbežné podávanie s inhibítormi proteáz môže spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácie midazolamu. Po súbežnom podaní s lopinavirom posilneným ritonavikom sa plazmatické koncentrácie intravenózneho midazolamu zvýšili 5,4-násobne, čo súvisí s podobným zvýšením terminálneho polčasu.  Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s HIV inhibítormi proteáz, mali by ste sa riadiť vyššie uvedenými radami týkajúcimi sa azolových fungicídov,
Inhibítory proteázy vírusu hepatitídy C (HCV)	Boceprevir a telaprevir znižujú klírens midazolamu. Tento účinok spôsobil 3,4-násobné zvýšenie AUC midazolamu po i.v. podaní a predĺžil jeho eliminačný polčas 4-násobne.
<b>Blokátory kalciového kanálu</b>	
Diltiazem	Jedna dávka diltiazemu podaná pacientom podstupujúcim štep bypassu koronárnej tepny zvýšila plazmatické koncentrácie intravenózneho midazolamu približne o 25 % a terminálny polčas sa predĺžil o 43 %. Toto bolo menej ako 4-násobné zvýšenie pozorované po perorálnom podaní midazolamu.
Verapamil	<i>Informácie o perorálne podávanom midazolame</i> Verapamil zvýšil plazmové koncentrácie perorálne podávaného midazolamu 3-násobne. Terminálny polčas midazolamu sa zvýšil o 41 %.
<b><u>Agonisti histamín-2 receptoru</u></b>	
<u>Cimetidín</u>	Cimetidín zvýšil rovnovážnu plazmatickú koncentráciu midazolamu o 26 %.
<b>Rôzne lieky/liečivé rastliny</b>	
Atorvastatín	Atorvastatín spôsobil 1,4-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií i.v. midazolamu v porovnaní s kontrolnou skupinou.
Fentanyl	Intravenózne fentanyl je slabým inhibítorom eliminácie midazolamu: AUC a polčas i.v. midazolamu sa v prítomnosti fentanylu zvýšil 1,5-násobne.
Nefazodón	<i>Informácie o perorálne podávanom midazolame</i> Nefazodón zvýšil plazmatické koncentrácie perorálne podávaného midazolamu 4,6-násobne so zvýšením jeho terminálneho polčasu o 1,6-násobok.

Inhibítory tyrozínkinázy	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Inhibítory tyrozínkinázy sa ukázali ako účinné inhibítory CYP3A4 in vitro (imatinib, lapatinib) alebo in vivo (idelalisib). Po súbežnom podaní idelalisibu sa perorálna expozícia midazolamu zvýšila v priemere 5,4-násobne.
Antagonisty receptora NK1	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Dávka antagonistov receptorov NK1 (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) v závislosti od dávky zvýšila plazmatické koncentrácie perorálne podávaného midazolamu približne 2,5- až 3,5-násobne a predĺžila terminálny polčas približne 1,5- až 2-násobne.
<u>Ostatné</u>	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Pri mnohých liekoch alebo rastlinných liekoch bola pozorovaná slabá interakcia s elimináciou midazolamu so súčasnými zmenami v expozícii (menšia ako 2-násobná zmena AUC) (everolimus, cyklosporín, simeprevir, propiverín). Očakáva sa, že tieto slabé interakcie po i.v. podaní ešte viac zoslabnú. Fluvoxamín slabo zvýšil plazmatické koncentrácie perorálneho midazolamu (28%) a zdvojnásobil polčas. Chlórzoazón znížil pomer metabolitu 1-hydroxymidazolamu (tiež známy ako alfa-hydroxymidazolam) ku midazolamu v dôsledku inhibície izoenzýmu CYP3A

<sup>a</sup> Pri niektorých interakciách sa poskytujú ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame. Interakcie s inhibítormi CYP3A sú výraznejšie pri perorálnom podaní v porovnaní s i.v. midazolamom. Ampulky midazolamu nie sú určené na perorálne podanie.

<sup>b</sup> Ak sa midazolam podáva perorálne s azolovým fungicídom (najmä s ketokonazolom, itrakonazolom alebo vorikonazolom), jeho expozícia bude výrazne vyššia v porovnaní s intravenóznym podaním.

<sup>c</sup> Na základe údajov o iných inhibítoroch CYP3A4 sa očakáva, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú pri perorálnom podaní midazolamu výrazne vyššie. Preto by sa proteázové inhibítory nemali podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom.

Tabuľka 3: Interakcie medzi midazolamom a liekmi, ktoré indukujú CYP3A

Liek	Interakcia s intravenóznym midazolamom
Rifampicín	Rifampicín znížil plazmatické koncentrácie intravenózneho midazolamu približne o 60 % po 7 dňoch rifampicínu 600 mg o.d. Terminálny polčas sa znížil približne o 50 - 60 %. <u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Rifampicín znížil plazmatické koncentrácie perorálne podávaného midazolamu o 96 % u zdravých jedincov a jeho psychomotorické účinky sa takmer úplne stratili.

Karbamazepín fenytoín	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Opakované dávky karbamezepínu alebo fenytoínu spôsobili zníženie plazmatických koncentrácií perorálneho midazolamu až o 90 % a skrátenie terminálneho polčasu o 60 %.
Mitotan enzalutamid	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Veľmi silná indukcia CYP3A4 pozorovaná po mitotane alebo enzalutamide spôsobila výrazný a dlhotrvajúci pokles hladín midazolamu u pacientov s rakovinou. AUC perorálne podaného midazolamu sa znížila na 5 % a 14 % normálnych hodnôt
Tikagrelor	Tikagrelor je slabým induktorom CYP3A a má len malé účinky na intravenózne podané expozície midazolamu (-12 %) a 4-hydroxymidazolamu (-23 %).
Klobazam efavirenz	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Klobazam a efavirenz sú slabými induktormi metabolizmu midazolamu a znižujú AUC pôvodnej zlúčeniny približne o 30 %. Výsledkom je 4- až 5-násobné zvýšenie pomeru aktívneho metabolitu (1'-hydroxymidazolamu) k parenterálnej zlúčenine, ale klinický význam tohto stavu nie je známy.
Vemurafenib	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Vemurafenib moduluje izoenzýmy CYP a mierne indukuje CYP3A4: Podávanie opakovaných dávok spôsobilo priemerné zníženie perorálnej expozície midazolamu o 39 % (až u 80 % jednotlivcov).
Liečivé rastliny a jedlo	
Ľubovník bodkovaný	Ľubovník bodkovaný znížil plazmatické koncentrácie midazolamu približne o 20 - 40 %, čo súvisí so znížením terminálneho polčasu približne o 15-17 %. V závislosti od špecifického extraktu ľubovníka bodkovaného sa môže účinok indukujúci CYP3A4 líšiť.
Kvercetín	<u>Informácie o perorálne podávanom midazolame</u> Kvercetín (tiež obsiahnutý v ginkgo biloba) a panax ginseng majú slabé účinky indukujúce enzýmy a zníženú expozíciu midazolamu po jeho perorálnom podaní približne o 20 - 30 %.
Echinacea purpurová	<u>Extrakt z koreňa Echinacey purpurovej znižuje iv. plazmatické koncentrácie midazolamu o 20 % (AUC) a jeho polčas o približne 42 %.</u>

<sup>a</sup> Pri niektorých interakciách sa poskytujú ďalšie informácie o perorálne podávanom midazolame. Interakcie s induktormi CYP3A sú výraznejšie pri perorálnom podaní v porovnaní s i.v. midazolamom. Ampulky midazolamu nie sú určené na perorálne podávanie.

### 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 respiračnej tiesni.

Ako príklady takýchto látok je možné uviesť opiáty (ak sa používajú 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 antihypertenzné liečivá.

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

O midazolame nie sú k dispozícii dostatočné údaje, na základe ktorých by bolo možné stanoviť ich bezpečnosť počas gravidity.

Štúdie na zvieratách nedokázali teratogénny účinok, ale tak ako v prípade iných benzodiazepínov, aj pri tomto lieku sa pozorovala fetotoxicita. Uvádza sa 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 má nežiaduce účinky na matku alebo plod (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 byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Pri cisárskom reze sa treba midazolamu vyhnúť.

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

### Dojčenie

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

## **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 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 po požití alkoholu, pravdepodobnosť zhoršenej bdelosti sa môže zvýšiť (pozri časť 4.5).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

V Tabuľke 4 sú zhrnuté nežiaduce účinky (neznáma frekvencia, nie je možné stanoviť z dostupných údajov), ktoré boli hlásené pri podávaní injekcie midazolamu:

Kategórie frekvencií:

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)

Tabuľka 4: Zhrnutie nežiaducich účinkov

<i>Poruchy imunitného systému</i>	
frekvencia neznáma	Precitlivenosť, angioédem, anafylaktický šok
<i>Psychické poruchy</i>	
frekvencia neznáma	Zmätenosť, dezorientácia, emočné poruchy a poruchy nálad, zmeny libida Fyzická závislosť od lieku, abstinenčný syndróm Abúzus Paradoxné reakcie* vrátane príznakov ako nepokoj, agitácia, podráždenosť, nervozita, nepriateľstvo, hnev, agresivita, úzkosť, nočné mory, neobvyklé sny, halucinácie, psychózy, neprimerané správanie a iné nepriaznivé účinky na správanie, paroxysmálne vzrušenie
<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 kŕčovité záchvaty.  Kŕčovité záchvaty v dôsledku vysadenia 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</i>	
frekvencia neznáma	Respiračná depresia, apnoe, zastavenie dýchania, dyspnoe, laryngospazmus, čkanie
<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.

\*\*\*\* najmä po parenterálnom podaní

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

*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 nad 60 rokov a u pacientov s už existujúcou respiračnou nedostatočnosťou alebo s narušenou funkciou 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. 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. 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 depresív centrálného nervového systému vrátane alkoholu.

### *Manažment*

Monitorujte životné funkcie pacienta a prijímajte podporné opatrenia tak, ako 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 aktivovaného živočíšneho uhlia do 1-2 hodín. Pri podaní aktivovaného živočíšneho uhlia je nevyhnutné zabezpečiť dýchacie cesty ospalých pacientov. V prípade zmiešanej indigescie je možné zvážiť použitie gastrickej laváže, nie však rutinne.

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

Flumazenil sa má podávať iba dôsledne monitorovaným pacientom. Ide o liek s krátkym polčasom eliminácie (asi jedna hodina), a preto je pacientov, medikovaných flumazenilom, 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 informácie o správnom užívaní flumazenilu nájdete v informáciách pre pacienta.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, Hypnotiká a sedatíva, ATC kód: N05CD08.

#### Mechanizmus účinku

Centrálne pôsobenie benzodiazepínov je sprostredkované zlepšením GABAergickej neurotransmisie pri inhibičných synapsiách. V prítomnosti benzodiazepínov je afinita receptora GABA k neurotransmitteru zvýšená pozitívnou alosterickou moduláciou, čo vedie k zvýšenému pôsobeniu uvoľneného GABA na postsynaptický tok iónov transmembránového chloridu.

Chemicky je midazolam derivát imidazobenzodiazepínov. Voľná báza je lipofilná látka so slabou rozpustnosťou vo vode. Bázičkový dusík v pozícii 2 imidazobenzodiazepínového kruhu umožňuje účinnej zložke midazolamu vytvárať s kyselinami soli rozpustné vo vode, čím sa vytvára stabilný a dobre tolerovaný injekčný roztok. Pri fyziologickom pH sa diazepínový kruh zatvorí a vytvorí sa voľná báza, čo vedie k vytvoreniu lipofilnej látky s rýchlym nástupom účinku. Rýchla metabolická transformácia a redistribúcia sú základnými dôvodmi krátkeho trvania účinkov.

#### Farmakodynamické účinky

Midazolam má hypnotické a sedatívne účinky charakterizované rýchlym nástupom a krátkym trvaním. Má tiež anxiolytický, antikonvulzívny a svalovo-relaxačný účinok. Midazolam zhoršuje psychomotorickú funkciu po jednorazovej a/alebo viacnásobnej dávke, ale spôsobuje minimálne hemodynamické zmeny.

Po i.m. alebo i.v. podaní sa pozoruje krátkodobá anterogradná amnézia (pacient si nepamätá udalosti, ktorá sa stali počas maximálneho účinku zlúčeniny).

### 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 žiadneho z doteraz testovaných transportérov liečiv (bunkový efluxný transportér: P-glykoproteín; bunkové absorpčné transportéry: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 a rOatp1b2, ktorý sa nachádza iba u potkanov).

#### Biotransformácia

Midazolam je takmer úplne eliminovaný biotransformáciou. Podiel dávky extrahovanej pečeňou sa odhaduje na 30 - 60 %. Midazolam je hydroxylovaný izoenzymom cytochrómu P450 CYP3A4 a hlavným metabolitom v moči a plazme je 1'-hydroxymidazolam (známy aj ako alfa-hydroxymidazolam). Plazmatické koncentrácie 1'-hydroxymidazolamu sú 12 % koncentrácie pôvodnej

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

#### Eliminácia

U mladých zdravých testovaných jedincov je eliminačný polčas midazolamu v rozsahu 1,5 - 2,5 hodiny. Eliminačný polčas metabolitu je kratší ako 1 hodina; preto po podaní midazolamu koncentrácia parenterálnej zlúčeniny a hlavného metabolitu klesá paralelne. Plazmatický klírens midazolamu je v rozsahu 300 - 500 ml/min. Metabolity midazolamu sa vylučujú najmä obličkami (60 – 80 % podanej dávky) a získavajú sa ako glukurokonjugovaný 1'-hydroxymidazolam. Menej ako 1 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme.

Ak sa midazolam podáva formou i.v. infúzie, jeho kinetika eliminácie sa nelíši od kinetiky po podaní bolusovej injekcie. Opakované podávanie midazolamu neindukuje enzýmy metabolizujúce lieky.

#### *Farmakokinetika u špeciálnej populácie*

##### Starší pacienti

Polčas eliminácie sa u dospelých 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. U novorodencov s poškodením funkcie pečene a obličiek súvisiacich s asfyxiou existuje riziko, že dôjde k neočakávane vysokej koncentrácii midazolamu v sére v dôsledku výrazne zníženého a variabilného klírnsu (pozri časť 4.4).

##### Obézni pacienti

Priemerný polčas je u obéznych pacientov je vyšší ako u pacientov s normálnou hmotnosťou (5,9 v porovnaní s 2,3 hodiny). Je to spôsobené zvýšením distribučného objemu, ktorý je upravený na celkovú telesnú hmotnosť, približne o 50. Klírens sa výrazne nelíši u obéznych pacientov a pacientov s normálnou hmotnosťou.

##### Pacienti s nedostatočnou funkciou pečene

Klírens u pacientov s cirhózou môže byť kratší a eliminácia môže byť dlhšia v porovnaní s hodnotami u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.4).

##### Pacienti s nedostatočnou funkciou obličiek

Farmakokinetika neviazaného midazolamu sa u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek nemení. Farmakologicky mierne aktívny hlavný metabolit midazolamu, 1'-hydroxymidazolam glukuronid, ktorý sa vylučuje obličkami, sa hromadí u pacientov so závažným poškodením obličiek. Táto akumulácia môže spôsobiť predĺženú sedáciu. Midazolam by sa mal 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 zlyhaním srdca je dlhší v porovnaní so zdravými jedincami (pozri časť 4.4).

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

Neexistujú žiadne predklinické údaje, ktoré by boli pre lekára predpisujúceho liek relevantné, a ktoré sú nad rámec údajov už zahrnutých v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

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

### 6.2 Inkompatibility

Injekčný/infúzny roztok Midazolam Accord sa nesmie riediť 6% m/V roztokom dextransu (s 0,9 % chloridom sodným) v glukóze.

Injekčný/infúzny roztok midazolamu sa nesmie miešať s alkalickými roztokmi na injekciu.

V roztokoch obsahujúcich hydrogenuhlíčitany 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

4 roky

#### Čas použiteľnosti po zriedení lieku

Preukázalo sa, že roztok si zachováva svoju chemickú a fyzikálnu stabilitu 24 hodín pri izbovej teplote (15 – 25 °C) alebo 3 dni pri teplote +2 až +8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený roztok má okamžite použiť.

Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uskladnenia a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ. Za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote +2 až +8 °C, ak riedenie nebolo vykonané v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

#### 1 ml:

Injekčný/infúzny roztok Midazolam Accord s koncentráciou 5 mg/ml je naplnený do 1ml priehľadných ampuliek typu I s jednobodovým zlomom / bielou ryhou na odlomenie a s bielym bodom / bielym a žltým pruhom. Jeden kartón obsahuje 10 ampuliek.

#### 3 ml:

Injekčný/infúzny roztok Midazolam Accord s koncentráciou 5 mg/ml je naplnený do 3ml priehľadných ampuliek typu I s jednobodovým zlomom / bielou ryhou na odlomenie a s bielym bodom / bielym a modrým pruhom. Jeden kartón obsahuje 10 ampuliek.

#### 10 ml:

Injekčný/infúzny roztok Midazolam Accord s koncentráciou 5 mg/ml je naplnený do 10ml priehľadných ampuliek typu I s jednobodovým zlomom / bielou ryhou na odlomenie a s bielym bodom / bielym a červeným pruhom. Jeden kartón obsahuje balenie 1 ampulky a balenie 10-ich ampuliek.

Ampulky sú dostupné v blistroch/platoch.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

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 (9 mg/ml),
- 5 % roztok glukózy (50 mg/ml),
- 10 % roztok glukózy (100 mg/ml),
- 5 % roztok fruktózy (50 mg/ml),
- Ringerov roztok,
- Hartmannov roztok.

Ampulky midazolamu sú určené na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Injekčný/infúzny roztok sa pred podaním musí vizuálne skontrolovať. Používať sa môžu len roztoky neobsahujúce viditeľné častičky.

V prípade kontinuálnej intravenózneho infúzie sa injekčný roztok midazolamu môže nariediť na koncentrácie v rozsahu 0,015 až 0,15 mg/ml použitím niektorého z vyššie uvedených roztokov.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

57/0347/09-S

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

Dátum prvej registrácie lieku: 18. júna 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. augusta 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024