

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam Accord 5 mg/ml injekční nebo infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje midazolamum 5 mg (jako midazolami hydrochloridum)

|                     |      |       |       |
|---------------------|------|-------|-------|
| Objem               | 1 ml | 3 ml  | 10 ml |
| Množství midazolamu | 5 mg | 15 mg | 50 mg |

Pomocné látky: Obsahuje 1,96 mg sodíku (jako chlorid sodný) na ml injekčního nebo infuzního roztoku.

Úplný seznam pomocných látek: viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok o hodnotě pH od 2,9 do 3,7 a osmolalitě 170 až 230 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Midazolam je krátkodobě působící, spánek navozující léčivá látka, která má indikace:

##### U dospělých:

- SEDACE PŘI ZACHOVÁNÍ VĚDOMÍ před a v průběhu diagnostických nebo terapeutických zákroků s lokální anestézií nebo bez ní.
- ANESTÉZIE
  - jako premedikace před úvodem do anestézie
  - k navození anestézie
  - jako sedativní složka u kombinované anestézie
- SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

##### U dětí:

- SEDACE PŘI ZACHOVÁNÍ VĚDOMÍ před a v průběhu diagnostických nebo terapeutických zákroků s lokální anestézií nebo bez ní.
- ANESTÉZIE
  - jako premedikace před úvodem do anestézie
- SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

## STANDARDNÍ DÁVKOVÁNÍ:

Midazolam je účinným sedativem vyžadujícím titraci a pomalé podávání. Titrace je přísně doporučována k bezpečnému dosažení požadované úrovně sedace, která odpovídá klinické potřebě, fyzickému stavu, věku a souběžné medikaci. U pacientů nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů a dětí by dávka měla být stanovena opatrně s ohledem na rizikové faktory u každého pacienta. Standardní dávkování je uvedeno v Tabulce 1 a další detaily jsou uvedeny v textu následujícím pod tabulkou.

**Tabulka 1: Standardní dávkování midazolamu**

| Indikace                                 | Dospělí do 60 let  | Dospělí nad 60 let/oslabení nebo chronicky nemocní  | Děti  |
|--|--|---|---|
| Sedace při zachovaném vědomí             | <b>i.v.</b><br>Počáteční dávka: 2–2,5 mg<br>Titrační dávka: 1 mg<br>Celková dávka: 3,5–7,5 mg  | <b>i.v.</b><br>Počáteční dávka: 0,5–1 mg<br>Titrační dávka: 0,5–1 mg<br>Celková dávka: do 3,5 mg                  | <b>i.v. u pacientů od 6 měsíců do 5 let</b><br>Počáteční dávka: 0,05–0,1 mg/kg<br>Celková dávka: < 6 mg<br><b>i.v. u pacientů 6–12 let</b><br>Počáteční dávka: 0,025–0,05 mg/kg<br>Celková dávka: < 10 mg<br><b>rektální podání, pacienti od 6 měsíců</b><br>0,3–0,5 mg/kg<br><b>i.m. 1–15 let</b><br>0,05–0,15 mg/kg |
| Premedikace před anestézií               | <b>i.v.</b><br>1-2 mg opakovaně<br><b>i.m.</b><br>0,07–0,1 mg/kg                               | <b>i.v.</b><br>Počáteční dávka: 0,5 mg<br>Pomalá vzestupná titrace dle potřeby<br><b>i.m.</b><br>0,025–0,05 mg/kg | <b>rektální podání, pacienti od 6 měsíců</b><br>0,3–0,5 mg/kg<br><b>i.m. 1–15 let</b><br>0,08–0,2 mg/kg   |
| Úvod do anestézie                        | <b>i.v.</b><br>0,15–0,2 mg/kg<br>(0,3–0,35 bez premedikace)                                    | <b>i.v.</b><br>0,05–0,15 mg/kg<br>(0,15–0,3 bez premedikace)  |   |
| Sedativní složka v kombinované anestézii | <b>i.v.</b><br>Přerušované dávky<br>0,03–0,1 mg/kg nebo<br>kontinuální infuze 0,03–0,1 mg/kg/h | <b>i.v.</b><br>nižší dávky než jaké jsou doporučovány u dospělých do 60 let                                       |   |

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
| Sedace na jednotkách intenzivní péče | <b>i.v.</b><br>Počáteční dávka: 0,03–0,3 mg/kg v dílčích dávkách 1–2,5 mg<br>Udržovací dávka: 0,03–0,2 mg/kg/h | <b>i.v. u novorozenců pod 32 týdnů gestačního věku</b><br>0,03 mg/kg/h<br><b>i.v. u novorozenců nad 32 týdnů gestačního věku a u dětí do 6 měsíců</b><br>0,06 mg/kg/h<br><b>i.v. u pacientů nad 6 měsíců věku</b><br>Počáteční dávka: 0,05–0,2 mg/kg<br>Udržovací dávka: 0,06–0,12 mg/kg/h |
|--------------------------------------|--|--|

### DÁVKOVÁNÍ PŘI SEDACI SE ZACHOVÁNÍM VĚDOMÍ

Pro sedaci se zachováním vědomí před diagnostickými a chirurgickými zákroky se midazolam podává i.v. Dávka musí být zvolena a titrována individuálně, neměla by být podávána rychle nebo jednorázově injekcí s velkou dávkou. Nástup sedace se může individuálně lišit v závislosti na fyzickém stavu pacienta a konkrétním způsobu dávkování (např. rychlost dávkování, množství v dávce). Je-li třeba, další dávky mohou být podávány podle individuální potřeby. Nástup účinku je přibližně 2 minuty po injekci. Maximálního účinku je dosaženo přibližně po 5 až 10 minutách.

#### Dospělí

Intravenózní injekce midazolamu by měla být podávána pomalu, přibližně rychlostí 1 mg/30 sekund.

U dospělých pod 60 let věku je počáteční dávka 2 až 2,5 mg podávána 5 až 10 minut před začátkem zákroku. Další dávky po 1 mg mohou být podány podle potřeby. Průměrná celková dávka je v rozmezí 3,5 až 7,5 mg. Celková dávka vyšší než 5 mg obvykle není nutná.

U dospělých nad 60 let věku, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů musí být počáteční dávka snížena na 0,5–1,0 mg a podávána 5–10 minut před začátkem zákroku. Další dávky po 0,5 až 1 mg mohou být podány podle potřeby. Protože u těchto pacientů může být maximálního účinku dosaženo pomaleji, další midazolam by měl být titrován velmi pomalu a opatrně. Celková dávka vyšší než 3,5 mg obvykle není nutná.

#### Děti

Podávání i.v.: midazolam by měl být pomalu titrován do dosažení požadovaného klinického účinku. Počáteční dávka midazolamu by měla být podávána v průběhu 2 až 3 minut. Před započítáním zákroku nebo podáním další dávky je nutné vyčkat dalších 2 až 5 minut, aby bylo možné úplně vyhodnotit sedativní účinek. Je-li nutná další sedace, pokračujte v titraci v malých dávkách, dokud není dosaženo odpovídající úrovně sedace. Novorozenci a malé děti do 5 let mohou vyžadovat podstatně vyšší dávky (mg/kg) než starší děti a dospívající.

- **Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců:** pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců jsou obzvláště náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci. Z tohoto důvodu se použití sedace při zachování vědomí u dětí pod 6 měsíců nedoporučuje.
- **Pediatričtí pacienti od 6 měsíců do 5 let věku:** počáteční dávka 0,05 až 0,1 mg/kg. Celková dávka až 0,6 mg/kg může být nutná k dosažení požadovaného výsledku, ale celková dávka by neměla přesáhnout 6 mg. S vyššími dávkami se pojí prodloužení sedace a riziko hypoventilace.
- **Pediatričtí pacienti ve věku 6 až 12 let:** počáteční dávka 0,025 až 0,05 mg/kg. Může být nutná celková dávka až 0,4 mg/kg, s maximem 10 mg. S vyššími dávkami se pojí prodloužení sedace a riziko hypoventilace.

- Pediatričtí pacienti ve věku 12-16 let: dávkování by mělo být jako u dospělých.

Rektální podávání: celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje mezi 0,3 až 0,5 mg/kg. Rektální podávání ampule roztoku se uskutečňuje pomocí plastového aplikátoru upevněného na stříkačce. Je-li podávaný objem příliš malý, lze přidat vodu až do celkového objemu 10 ml. Celková dávka by měla být podávána najednou, aby se předešlo opakovanému rektálnímu podávání.

Použití u dětí do 6 měsíců věku se nedoporučuje, protože informace o této věkové kategorii jsou omezené.

Hluboké i.m. podávání: dávky se pohybují v rozmezí 0,05 až 0,15 mg/kg. Celková dávka vyšší než 10,0 mg obvykle není zapotřebí. Tato cesta by měla být používána pouze ve výjimečných případech. Rektální podávání by mělo být upřednostňováno, protože i.m. injekce je bolestivá.

U dětí s méně než 15 kg tělesné váhy nejsou doporučovány roztoky midazolamu s koncentrací vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace by měly být naředěny na 1 mg/ml.

## DÁVKOVÁNÍ PRO ANESTÉZII

### Premedikace

Premedikace midazolamem podávána krátce před zákrokem zajistí sedaci (nástup spánku nebo ospalost a úlevu od obav) a eliminuje vzpomínky na předoperační období.

Midazolam může být také podáván v kombinaci s anticholinergiky. Pro tuto indikaci se aplikuje i.v. nebo i.m hluboko do velkého svalu 20-60 minut před zahájením anestézie nebo u dětí raději rektální cestou (viz níže). Po podání premedikace je nutné důkladné a kontinuální sledování pacienta, citlivost na látku je individuální a mohou se vyskytnout příznaky předávkování.

### Dospělí

K předoperační sedaci a k oslabení vzpomínek na předoperační období je u dospělých v dobré fyzické kondici (ASA - hodnocení fyzického stavu I & II) a ve věku do 60 let doporučena dávka 1-2 mg i.v., opakovaná dle potřeby, nebo 0,07 až 0,1 mg/kg podávaná intramuskulárně, hluboko do svalu. Dávka musí být snížena a individualizována, je-li midazolam podáván dospělým starším 60 let, oslabeným nebo chronicky nemocným. Doporučená počáteční dávka i.v. je 0,5 mg by měla být pomalu titrována vzhůru podle potřeby. Pro i.m. podání je doporučená dávka 0,025 až 0,05 mg/kg podávaná hluboko do svalu. V případě souběžného podávání narkotik by měla být dávka midazolamu snížena. Obvyklá dávka je 2 až 3 mg.

### Pediatričtí pacienti

Novorozenci a děti do 6 měsíců věku:

Použití u dětí mladších 6 měsíců není doporučeno, protože není k dispozici dostatek informací.

### *Děti nad 6 měsíců věku*

Rektální podávání: Celková dávka midazolamu, která se obvykle pohybuje v rozpětí mezi 0,3 až 0,5 mg/kg, by měla být podávána 15 až 30 minut před započítím anestézie. Rektální podávání ampule roztoku je prováděno pomocí plastového aplikátoru připevněného na konec injekční stříkačky. Je-li podávané množství příliš malé, lze přidat vodu až do celkového obsahu 10 ml.

*i.m. podávání hluboko do svalu:* Protože injekce hluboko do svalu je bolestivá, měla by být tato cesta využívána pouze ve výjimečných případech. Rektální podávání by mělo být upřednostňováno.

Nicméně dávka v rozmezí od 0,08 do 0,2 mg/kg midazolamu podávána hluboko i.m. je stanovená jako efektivní a bezpečná. U dětí ve věku od 1 do 15 let jsou nutné proporcčně vyšší dávky ve vztahu k tělesné váze než u dospělých.

U dětí s méně než 15 kg tělesné váhy se nedoporučuje roztok midazolamu ve vyšší koncentraci než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace by měly být naředěny na 1 mg/ml.

## NAVOZENÍ ANESTÉZIE

### Dospělí

Je-li midazolam používán k navození anestézie před aplikací dalších anestetik, individuální odezva se různí. Dávka by měla být titrována až do požadovaného účinku podle pacientova věku a klinického stavu. Je-li midazolam používán před nebo v kombinaci s dalšími i.v. nebo inhalačními látkami k navození anestézie, počáteční dávka každé látky by měla být výrazně snížena, občas až na 25 % obvyklých počátečních dávek daných látek.

Požadované úrovně anestézie je dosaženo postupnou titrací. Dávka midazolamu pro navození anestézie i.v. by měla být podávána pomalu po dílčích částech. Každá část, obsahující ne více než 5 mg, by měla být vstříkována v průběhu 20 až 30 sekund; počítáme s 2 minutovými intervaly mezi následnými dílčími částmi.

U premedikovaných dospělých mladších 60 let obvykle postačí intravenózní dávka 0,15-0,2 mg/kg.

U dospělých mladších 60 let, kteří nebyli premedikováni, může být dávka vyšší (0,3 až 0,35 mg/kg i.v.). Je-li to nutné pro dokončení navození anestézie mohou být použity další dílčí dávky (přibližně o 25 % vyšší než pacientova počáteční dávka). Navození anestézie může být namísto toho dokončeno inhalačními anestetiky. U odolných případů může být pro navození anestézie použita celková dávka až do 0,6 mg/kg, ale tak vysoké dávky mohou prodloužit rekonvalescenci.

- *U premedikovaných dospělých nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů*  
Dávka by měla být výrazně snížena, např. až na 0,05-0,15 mg/kg podávané i.v. v průběhu 20-30 sekund s 2minutovými intervaly pro účinek.
- Dospělí bez premedikace starší 60 let obvykle vyžadují pro navození anestézie více midazolamu; je doporučena počáteční dávka 0,15 až 0,3 mg/kg. Pacienti bez premedikace s těžkými systémovými onemocněními nebo jiným oslabením obvykle vyžadují pro navození anestézie méně midazolamu. Počáteční dávka 0,15 až 0,25 mg/kg je obvykle dostatečná.

## SEDATIVNÍ SLOŽKA PŘI KOMBINOVANÉ ANESTÉZII

### Dospělí

Midazolam může být podáván jako sedativní složka kombinované anestézie buď dalšími přerušovanými malými i.v. dávkami (v rozmezí od 0,03 do 0,1 mg/kg), nebo kontinuální intravenózní infuzí midazolamu (v rozmezí od 0,03 do 0,1 mg/kg/h) obvykle v kombinaci s analgetiky. Dávka a interval mezi dávkami se liší v závislosti na pacientově individuální reakci.

U dospělých nad 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů jsou nutné nižší udržovací dávky.

## SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

Požadované úrovně sedace je dosaženo postupnou titrací midazolamu, následovanou buď kontinuální infuzí, nebo intermitentním podáváním bolusu, podle klinické potřeby, fyzického stavu, věku a souběžné léčby (viz bod 4.5).

### Dospělí

Úvodní i.v. dávka: měla by být podávána dávka 0,03 až 0,3 mg/kg pomalu v dílčích částech. Každá dílčí část od 1 do 2,5 mg by měla být vstříkována po dobu 20-30 sekund s 2minutovými intervaly mezi dalšími částmi dávky. U pacientů s hypovolémií, vazokonstrikcí nebo hypotermií by se měla úvodní dávka snížit nebo vynechat.

Je-li midazolam podáván se silně účinnými analgetiky, měla by být analgetika podána jako první tak, aby sedativní účinky midazolamu mohly být bezpečně titrovány nad jakoukoli sedací způsobenou analgetiky.

Udržovací i.v. dávka: dávky se mohou pohybovat v rozmezí od 0,03 do 0,2 mg/kg/h.

U pacientů s hypovolémií, vazokonstrikcí nebo hypotermií by se měla udržovací dávka snížit. Úroveň sedace by měla být pravidelně vyhodnocována. U dlouhotrvající sedace se může rozvinout tolerance a dávka bude muset být zvýšena.

Novorozenci a děti do 6 měsíců věku

Midazolam by měl být podáván jako kontinuální i.v. infuze, začínající na 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) u novorozenců s gestačním věkem méně než 32 týdnů, 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) u novorozenců s gestačním věkem nad 32 týdnů a dětí až do 6 měsíců věku.

Intravenózní úvodní dávka se nedoporučuje u novorozenců a dětí do 6 měsíců. Aby bylo dosaženo terapeutických plazmatických hladin, může infuze probíhat rychleji během prvních několika hodin. Rychlost infuze by měla být pečlivě a často přehodnocována, zejména během prvních 24 hodin, aby byla podávána co nejnižší možná účinná dávka a snížilo se nebezpečí lékové kumulace. Vyžaduje se pečlivé monitorování frekvence dechu a nasycení kyslíkem.

*Děti starší 6 měsíců*

U intubovaných a na dýchací přístroje napojených pediatrických pacientů by měla být úvodní dávka 0,05 až 0,2 mg/kg i.v. podávána pomalu v průběhu 2 až 3 minut, aby byl dosažen požadovaný klinický účinek. Midazolam by neměl být podáván jako rychlá intravenózní dávka. Úvodní dávka je následována kontinuální i.v. infuzí s rychlostí 0,06 až 0,12 mg/kg/h (1 až 2 µg/kg/min). Rychlost infuze může být podle potřeby zvýšena nebo snížena (obecně o 25 % počáteční nebo následné rychlosti infuze) nebo mohou být podávány dodatečné i.v. dávky midazolamu pro zvýšení nebo udržení požadovaného účinku.

Při započetí infuze s midazolamem u pacientů se sníženou hemodynamikou by měla být obvyklá úvodní dávka titrována malými dílčími dávkami a pacient by měl být monitorován s ohledem na hemodynamickou nestabilitu, např. hypotenzi. Tito pacienti jsou také citliví na účinky midazolamu, na dechovou depresi a vyžadují pečlivé monitorování dechové frekvence a nasycení kyslíkem.

U novorozenců a dětí vážících méně než 15 kg tělesné váhy nejsou doporučeny koncentrace roztoku midazolamu vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace by měly být naředěny na 1 mg/ml.

*Použití u zvláštních skupin pacientů*

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) může být midazolam doprovázen výraznější a prodlouženou sedací, která může zahrnovat klinicky relevantní respirační a kardiovaskulární depresi. Midazolam by proto měl být u této populace pacientů podáván s opatrností a titrován pro požadovaný účinek (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance < 10 ml/min) je farmakokinetika nevázaného midazolamu po jedné i.v. dávce obdobná, jako byla zaznamenána u zdravých dobrovolníků. Avšak po delší infuzi byla u pacientů s poruchou funkce ledvin na jednotce intenzivní péče (JIP) výrazně prodloužena průměrná doba sedativního účinku, pravděpodobně způsobená kumulací 1-hydroxymidazolam glukuronidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater snižuje clearance i.v. midazolamu a následně zvyšuje koncový poločas. Klinické účinky u pacientů s poruchou funkce jater proto mohou být silnější a delší. Potřebnou dávku midazolamu může být nutné snížit a mělo by být zajištěno odpovídající monitorování životních funkcí. (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Viz výše a bod 4.4.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Sedace při zachování vědomí u pacientů s těžkou dechovou nedostatečností nebo akutní dechovou depresí.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Midazolam by měl být podáván pouze zkušenými lékaři v prostředí zcela vybaveném pro monitorování a podporu respiračních a kardiovaskulárních funkcí a osobami specificky proškolenými v rozeznávání a zvládnání očekávaných nežádoucích komplikací včetně respirační a srdeční resuscitace. Byly zaznamenány vážné kardiorespirační nežádoucí účinky. Tyto zahrnují dechovou depresi, dechovou apnoe, zástavu dechu a/nebo zástavu srdce. Takové život ohrožující situace jsou pravděpodobnější, je-li injekce podána příliš rychle nebo je-li podána vysoká dávka (viz bod 4.8).

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychotických onemocnění.

Zvláštní opatrnost je nutná při indikaci sedace při zachování vědomí u pacientů s poruchami dýchacích funkcí.

Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců jsou obzvláště náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je nutná titrace menšími dávkami do dosažení klinického účinku a pečlivé monitorování dechové frekvence a nasycení kyslíkem.

Je-li midazolam použit k premedikaci, je nutné odpovídající sledování pacientů po podání, protože citlivost jednotlivců se liší a mohou se projevit příznaky předávkování.

Zvláštní pozornost by měla být věnována při podávání midazolamu pacientům s vysokým rizikem:

- dospělí starší 60 let
- chronicky nemocní nebo oslabení pacienti
- pacienti s chronickou dechovou nedostatečností
- pacienti s chronickým selháním ledvin
- pacienti s poruchou jaterních funkcí (benzodiazepiny mohou u pacientů s těžkou poruchou funkce jater urychlit nebo zhoršit encefalopatii)
- pacienti s poruchou srdeční funkce
- pediatričtí pacienti, zejména ti s kardiovaskulární nestabilitou.

Tito rizikovní pacienti vyžadují nižší dávky (viz bod 4.2) a měli by být kontinuálně monitorováni pro počáteční znaky změn životních funkcí.

Tak jako u jakékoli látky, jejíž vlastnosti působí pokles funkce centrální nervové soustavy nebo uvolňování svalstva, by měla být zvláštní péče při podávání midazolamu věnována pacientům s myasthenií gravis.

#### *Tolerance*

Byla zaznamenána určitá ztráta účinnosti při použití midazolamu k dlouhodobé sedaci na JIP.

#### *Závislost*

Je-li midazolam užíván k dlouhodobé sedaci pacientů na JIP, je třeba mít na paměti, že se může rozvinout fyzická závislost na midazolam. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; je také vyšší u pacientů, kteří v minulosti zneužívali alkohol nebo drogy (viz bod 4.8).

### *Abstinenční příznaky*

Během dlouhodobé léčby midazolamem na JIP se může rozvinout fyzická závislost. Náhlé ukončení léčby proto může být doprovázeno abstinenčními příznaky. Mohou se objevit následující příznaky: bolesti hlavy, průjem, bolesti svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost, podrážděnost, poruchy spánku, náladovost, halucinace a křeče. V některých případech se mohou vyskytnout následující symptomy: depersonalizace, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt. Protože riziko abstinenčních příznaků je vyšší při náhlém přerušování léčby, doporučuje se postupné snižování dávek.

### *Amnézie*

Při terapeutických dávkách může nastat anterográdní amnézie (tento účinek je často velmi žádoucí v situacích, jako jsou chirurgické a diagnostické zákroky), jejíž trvání přímo souvisí s podanou dávkou a riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Dlouhotrvající amnézie může působit problémy u ambulantních pacientů, kteří mají být po zákroku propuštěni. Po parenterálním podání midazolamu by pacienti měli být propuštěni z nemocnice nebo ordinace pouze s doprovodem.

### *Paradoxní reakce*

Při použití midazolamu byly zaznamenány paradoxní reakce jako neklid, agitovanost, podrážděnost, mimovolní pohyby (včetně tonických/klonických křečí a svalového třesu), hyperaktivita, hostilita, blud, hněv, agresivita, úzkost, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a jiné nežádoucí účinky v chování, paroxysmální vzrušení a napadení. Tyto reakce se mohou vyskytnout při vysokých dávkách a/nebo je-li injekce podána příliš rychle. Nejvyšší výskyt těchto reakcí byl zaznamenán mezi dětmi a staršími pacienty. V případě těchto reakcí je třeba zvážit vysazení léku.

### *Pozměněná eliminace midazolamu*

Eliminace midazolamu může být změněna u pacientů, kteří dostávají látky, které inhibují nebo indukují CYP3A4. Může být nutná dávka midazolamu odpovídajícím způsobem upravena (viz bod 4.5).

Eliminace midazolamu může být také zpožděna u pacientů s jaterní dysfunkcí, nízkým srdečním výkonem a u novorozenců (viz bod 5.2).

### *Spánková apnoe*

U pacientů se syndromem spánkové apnoe má být injekce midazolamu používána s maximální opatrností a pacienti musí být pravidelně sledováni.

### *Předčasně narozené děti a novorozenci*

Vzhledem ke zvýšenému riziku apnoe je doporučeno věnovat maximální pozornost sedaci předčasně narozených dětí a již odrostlých předčasně narozených dětí, které nejsou intubované. Pečlivé monitorování frekvence dýchání a nasycení kyslíkem je nutné.

U novorozenců je třeba se vyhnout použití rychlé injekce.

Novorozenci mají sníženou nebo nezralou funkci orgánů a mají také tendenci k intenzivním nebo prodlouženým respiračním účinkům midazolamu.

Nežádoucí hemodynamické stavy byly zaznamenány u pediatrických pacientů s kardiovaskulární nestabilitou; u této populace by se mělo vyhnout rychlému intravenóznímu podání.

### *Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců:*

U této skupiny je midazolam indikován pouze pro použití k sedaci na JIP.

Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců jsou obzvláště náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je nutná titrace malými dávkami do dosažení klinického účinku a pečlivé monitorování dechové frekvence a nasycení kyslíkem (viz také bod "Předčasně narozené děti a novorozenci" výše).

### *Současné užití alkoholu/látek tlumících CNS:*



Je třeba se vyhnout souběžnému požití midazolamu s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS. Takové souběžné užití potenciálně zvyšuje účinky, včetně eventuální těžké sedace, která může vyústit v kóma, úmrtí nebo klinicky související dechové deprese (viz bod 4.5).

#### *Předchozí zneužívání alkoholu nebo drog:*

Jako ostatní benzodiazepiny by midazolam neměl být podáván pacientům s předchozím záznamem o zneužívání alkoholu nebo drog.

#### *Kritéria pro propuštění z péče*

Po užití midazolamu by pacienti měli být propuštěni z nemocnice nebo konzultační místnosti pouze po doporučení ošetřujícího lékaře a s doprovodem. Pro návrat pacienta domů po propuštění se doporučuje doprovod.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v dávce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Farmakokinetické interakce*

Midazolam je metabolizován CYP3A4.

Inhibitory a induktory CYP3A mají potenciál v daném pořadí zvýšit nebo snížit plazmatické koncentrace a následně účinky midazolamu, proto je nutné s ohledem na toto upravit dávkování. Farmakokinetické interakce s inhibitory a induktory CYP3A4 jsou výraznější u perorálního oproti i.v. podání midazolamu, zejména protože se CYP3A4 vyskytuje také v horním gastrointestinálním traktu. Je to proto, že u perorálního způsobu podání je ovlivněna jak systémová clearance, tak dostupnost, zatímco parenterální cestou je účinná pouze změna systémové clearance.

Po jednorázové i.v. dávce midazolamu bude dopad na maximální klinický účinek vzhledem k inhibici CYP3A4 pouze malý, přičemž doba trvání účinku může být prodloužena. Přesto se ale při dlouhodobém podávání midazolamu za přítomnosti inhibice CYP3A4 zvýší jak rozsah, tak trvání účinku.

Studie o modulaci CYP3A4 na farmakokinetiku midazolamu po rektálním nebo intramuskulárním podání nejsou k dispozici. Očekává se, že tyto interakce budou méně zřetelné u rektálního než perorálního podání, protože byl minut gastrointestinální trakt, zatímco po i.m. podání by se účinky modulace CYP3A4 neměly výrazně lišit od účinků pozorovaných u i.v. podání midazolamu.

Při současném podání s CYP3A4 inhibitorem mohou být klinické účinky midazolamu silnější a delší a může být vyžadována nižší dávka. Zejména podávání vysokých dávek nebo dlouhotrvající infuze midazolamu pacientům, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4, například při intenzivní péči, může mít za následek dlouhotrvající hypnotické účinky, zpoždění rekonvalescence a dechovou depresi, a vyžaduje tudíž úpravu dávkování. Při užívání midazolamu s inhibitorem CYP3A4 se doporučuje pečlivě sledovat klinické účinky a životní funkce. Interakce mezi midazolamem a léčivými přípravky, které inhibují CYP3A4, jsou uvedeny v Tabulce 2.

Účinek midazolamu může být slabší a kratší při současném podávání s induktorem CYP3A a může být nutná vyšší dávka. Interakce mezi midazolamem a léčivými přípravky, které indukují CYP3A4, jsou uvedeny v Tabulce 3.

Mělo by být bráno v potaz, že indukční proces k dosažení maximálního účinku vyžaduje několik dní a také několik dní k odeznění. Oproti několikadenní léčbě induktory se u krátkodobé léčby midazolamem očekává výsledek méně zřetelné interakce mezi léčivými. Přesto nemůže být vyloučena relevantní indukce u silných induktorů ani u krátkodobé léčby.

Není známo, že by midazolam měnil farmakokinetiku ostatních léků.

**Tabulka 2: Interakce mezi midazolamem a léčivými přípravky, které inhibují CYP3A**

|  |  |
|--|--|
| Léčivý přípravek   | Interakce s intravenózním midazolamem <sup>a</sup>   |
| <b>Azolová mykotika<sup>b</sup></b>                                      |  |
| Ketokonazol<br>Vorikonazol   | Ketokonazol a vorikonazol zvýšily plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu 5x, a 3-4x, pokud se terminální poločas zvyšuje 3x. Je-li midazolam parenterálně podáván společně s těmito silnými inhibitory CYP3A, má být podáván na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v obdobném zařízení, které zajišťuje detailní klinické monitorování a odpovídající lékařskou pomoc v případě dechové deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit střídavé dávkování a úprava dávkování, zejména je-li podávána více než jedna i.v. dávka midazolamu. Stejně doporučení platí i pro ostatní azolová antimykotika, protože byly zaznamenány zvýšené sedativní účinky i.v. midazolamu, ačkoliv jsou hlášeny nižší. |
| Flukonazol<br>Itrakonazol  | Flukonazol a itraconazol zvýšily plazmatickou koncentraci intravenózního midazolamu 2-3násobně ve spojitosti se zvýšením terminálního poločasu 2,4krát u itraconazolu a 1,5krát u flukonazolu.   |
| Posakonazol  | Posakonazol zvýšil plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu přibližně 2násobně.   |
| <b>Makrolidová antibiotika</b>   |  |
| Erythromycin   | Erythromycin vedl ke zvýšení plazmatických koncentrací intravenózního midazolamu přibližně 1,6-2násobně a současně zvyšuje terminální poločasem midazolamu 1,5-1,8krát   |
| Klarithromycin   | Klarithromycin zvýšil plazmatické koncentrace midazolamu až 2,5krát a současně zvyšuje terminální poločas 1,5-2násobně.  |
| Telithromycin<br>Roxithromycin   | <i>Informace pro perorální midazolam</i><br><br>Telithromycin zvýšil plazmatické koncentrace perorálního midazolamu 6násobně.<br><br>Ačkoli nejsou k dispozici informace o roxithromycinu s i.v. midazolamem, slabé účinky na terminální poločas (zvýšení o 30 %) u perorálních tablet midazolamu indikují, že účinky roxithromycinu na intravenózní midazolam mohou být nízké.  |
| <b>Intravenózní anestetika</b>   |  |
| Propofol   | Intravenózní propofol zvýšil AUC a poločas intravenózního midazolamu 1,6krát.  |
| <b>Inhibitory proteáz<sup>c</sup></b>                                    |  |
| Sachinavir a další inhibitory HIV proteáz (virus lidské imunodeficiency) | Souběžné podávání s inhibitory proteáz může způsobit velké zvýšení koncentrace midazolamu.<br><br>Při společném podání lopinaviru posíleného ritanovirem se plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu zvýšily 5,4krát, přičemž obdobné zvýšení se týká i terminálního poločasu.<br><br>Je-li parenterální midazolam podáván společně s inhibitory HIV proteáz, výše uvedená doporučení pro azolová antimykotika, ketokonazol a vorikonazol mají být dodržena.  |
| Inhibitory viru hepatitidy C (HCV) proteáz                               | Boceprevir a telaprevir snižují clearance midazolamu. Tento účinek vedl k 3,4násobnému zvýšení AUC midazolamu po i.v. podání a prodloužil jeho eliminační poločas 4násobně.  |
| <b>Blokátory vápníkových kanálů</b>                                      |  |
| Diltiazem  | Jednorázová dávka diltiazemu podaná pacientům podstupujícím bypass koronární tepny zvýšila plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu   |

|   |   |
|---|---|
|   | o přibližně 25 % a terminální poločas byl prodloužen o 43 %. To bylo méně než čtyřnásobné zvýšení pozorované po perorálním podání midazolamu.   |
| Verapamil                                   | <i>Informace pro perorální podání</i><br><br>Verapamil zvýšil plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu 3násobně. Terminální poločas midazolamu byl zvýšen o 41 %.  |
| <b>Antagonisté receptoru pro histamin-2</b> |   |
| Cimetidin                                   | Cimetidin zvýšil plazmatické koncentrace midazolamu v rovnovážném stavu o 26 %.   |
| <b>Různé léky/rostlinné přípravky</b>       |   |
| Atorvastatin                                | Atorvastatin vykazoval 1,4násobné zvýšení plazmatický koncentrací i.v. midazolamu oproti kontrolní skupině.   |
| Fentanyl                                    | Intravenózní fentanyl je slabým inhibítozem eliminace midazolamu: AUC a poločas i.v. midazolamu se v přítomnosti fentanylu zvýšily 1,5krát.   |
| Nefazodon                                   | <i>Informace pro perorální podání</i><br><br>Nefazodon zvýšil plazmatické koncentrace perorálního midazolamu 4,6násobně a zvýšil terminální poločas 1,6krát.  |
| Inhibitory tyrosin kinasy                   | <i>Informace pro perorální podání</i><br><br>Bylo prokázáno, že inhibitory tyrosin kinázy jsou silnými inhibitory CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) nebo <i>in vivo</i> (idelalisib). Po současném podání idelalisibu byla expozice perorálně podaného midazolamu zvýšena v průměru 5,4krát.   |
| Antagonisté receptorů NK 1                  | <i>Informace pro perorální podání</i><br><br>Antagonisté receptoru NK1 (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) v závislosti na dávce zvýšily plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu na přibližně 2,5-3,5násobek a zvýšila terminální poločas přibližně 1,5-2krát.  |
| Další                                       | <i>Informace pro perorální podání</i><br><br>U řady léků nebo bylinných léků byla pozorována slabá interakce s eliminací midazolamu se souběžnými změnami v jeho expozici (<2násobná změna AUC) (everolimus, cyklosporin, simeprevir, propiverin). Očekává se, že tyto slabé interakce budou po i.v. podání dále oslabeny.<br><br>Fluvoxamin mírně zvýšil plazmatické koncentrace perorálně podaného midazolamu (28 %) a zároveň zdvojnásobil poločas.<br><br>Chlorzoxazon snižuje poměr metabolitu 1-hydroxymidazolamu (známého také jako alfa-hydroxymidazolam) produkovaného CYP3A k midazolamu díky jeho inhibičnímu účinku na CYP3A. |

<sup>a</sup> Pro některé interakce jsou uvedeny další informace za použití perorálně podávaného midazolamu. Interakce s inhibitory CYP3A jsou v porovnání s i.v. midazolamem výraznější u perorálního podávání. Ampule s midazolamem nejsou indikovány k perorálnímu podání.

<sup>b</sup> Pokud je midazolam podáván perorálně s azolovým antimykotikem (zejména s ketokonazolem, itraconazolem nebo vorikonazolem), jeho expozice bude ve srovnání s intravenózním podáním drasticky vyšší.

<sup>c</sup> Na základě údajů pro jiné inhibitory CYP3A4 se očekává, že plazmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Inhibitory proteázy by proto neměly být podávány současně s perorálně podávaným midazolamem

**Tabulka 3: Interakce mezi midazolamem a léčivými přípravky, které indukují CYP3A**

| Léčivé přípravky                   | Interakce s intravenózním midazolamem <sup>a</sup>   |
|------------------------------------|--|
| Rifampicin                         | Rifampicin snížil plazmatické koncentrace intravenózního midazolamu asi o 60 % po 7 dnech podávání rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně. Terminální poločas se snížil asi o 50-60 %.<br><br><i>Informace pro perorální midazolam</i><br>Rifampicin snížil u zdravých osob plazmatické koncentrace perorálního midazolamu o 96 % a jeho psychomotorické účinky byly téměř úplně ztraceny |
| Karbamazepim, phenytoin            | <i>Informace pro perorální midazolam</i><br>Opakované dávky karbamezepinu nebo fenytoinu vedly ke snížení plazmatických koncentrací perorálního midazolamu až o 90 % a ke zkrácení terminálního poločasu o 60 %.   |
| Mitotan, enzalutamid               | <i>Informace pro perorální midazolam</i><br>Velmi silná indukce CYP3A4 pozorovaná po podání mitotanu nebo enzalutamidu vedla k hlubokému a dlouhotrvajícímu poklesu hladin midazolamu u pacientů s nádorovým onemocněním. AUC perorálně podaného midazolamu byla snížena na 5 %, resp. 14 % normálních hodnot.   |
| Tikagrelor                         | Tikagrelor je slabý induktor CYP3A a má jen malé účinky na expozice intravenózně podávaného midazolamu (-12 %) a 4-hydroxyoxymidazolamu (-23 %).   |
| Klobazam, efavirenz                | <i>Informace pro perorální midazolam</i><br>Klobazam a efavirenz jsou slabými induktory metabolismu midazolamu a snižují AUC mateřské sloučeniny přibližně o 30 %. Výsledkem je 4-5násobné zvýšení poměru aktivního metabolitu (1-hydroxymidazolamu) k mateřské sloučenině, ale klinický význam tohoto účinku není znám.   |
| Vemurafenib                        | <i>Informace pro perorální midazolam</i><br>Vemurafenib moduluje izoenzymy CYP a mírně inhibuje CYP3A4: podávání opakovaných dávek vedlo k průměrnému snížení perorální expozice midazolamu o 39 % (až o 80 % u jednotlivců).  |
| <b>Rostlinné přípravky a jídlo</b> |  |
| Třezalka tečkovaná                 | Třezalka tečkovaná snížila plazmatickou koncentraci midazolamu o 20-40 % a současně zkrátila terminální poločas o přibližně 15-17 %. V závislosti na konkrétním extraktu třezalky se může lišit indukční účinek CYP3A4.  |
| Kvercetin                          | <i>Informace pro perorální midazolam</i><br>Kvercetin (také obsažený v Ginkgo biloba) a ženšen pravý mají slabé enzym indukující účinky a sníženou expozici midazolamu po jeho perorálním podání přibližně o 20–30%.   |
| Echinacea purpurea                 | Extrakt z kořene echinacea purpurea snižuje iv. plazmatické koncentrace midazolamu o 20 % (AUC) a jeho poločas je přibližně 42 %.  |

<sup>a</sup> Pro některé interakce jsou uvedeny další informace za použití perorálně podávaného midazolamu. Interakce s induktory CYP3A jsou v porovnání s i.v. midazolamem výraznější u perorálního podávání. Ampule s midazolamem nejsou indikovány k perorálnímu podání.

#### *Farmakodynamika interakcí mezi léky*

Společné podávání midazolamu s dalším sedativem/hypnotickými látkami a látkami tlumícími CNS, včetně alkoholu, pravděpodobně způsobí prohloubení sedace a dechové deprese.

Příklady zahrnují deriváty opia (ať již jsou užívána jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, další benzodiazepiny používané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidát; sedativní antidepressiva, starší H<sub>1</sub>-antihistaminika a centrálně působící antihypertenzní léky.

Alkohol může významně zvýšit sedativní účinek midazolamu. Požívání alkoholu by se mělo v případě podávání midazolamu důrazně vyhýbat (viz bod 4.4).

Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Není k dispozici dostatek informací pro vyhodnocení bezpečnosti midazolamu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují teratogenní účinek, ale stejně jako u ostatních benzodiazepinů byla pozorována toxicita pro plod. Bylo naznačeno zvýšené riziko vrozené malformace spojené s užíváním benzodiazepinů během prvního trimestru těhotenství.

Při podávání vysokých dávek midazolamu v posledním trimestru těhotenství, během porodu nebo při použití k anestézii při císařském řezu byly zaznamenány nežádoucí účinky u matky nebo plodu (inhalační riziko u matky, nepravidelnost srdečního rytmu plodu, hypotonie, nedostatečné sání, hypotermie a dechová deprese u novorozence).

Navíc se u novorozenců matek, které chronicky užívaly benzodiazepiny během poslední fáze těhotenství, může rozvinout fyzická závislost a může dojít k riziku rozvinutí abstinenčních příznaků v období po porodu.

Proto může být midazolam během těhotenství použit, je-li to evidentně nezbytně nutné, ale neměl by být používán pro císařský řez.

Riziko pro novorozence by v případě podávání midazolamu mělo být vždy zváženo pro jakýkoli chirurgický zákrok před termínem porodu.

##### Kojení

Midazolam v malém množství prostupuje do mateřského mléka. Kojícím matkám by mělo být doporučeno, aby přerušily kojení na 24 hodin po podání midazolamu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Midazolam má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sedace, amnézie, narušená pozornost a narušená svalová funkce mohou negativně působit na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před podáním midazolamu by pacienti měli být upozorněni na to, aby neřídili, ani neobsluhovali stroje až do odeznění účinků přípravku.

O tom, kdy mohou být tyto aktivity opět vykonávány, by měl rozhodnout lékař. Doporučuje se, aby se pacient vrátil domů po propuštění s doprovodem.

Pokud dojde k nedostatečnému spánku nebo ke konzumaci alkoholu, může se zvýšit pravděpodobnost poruchy bdělosti (viz bod 4.5).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky viz tabulka 4, které se vyskytly při injekčním podání midazolamu (četnost *není známo*, z dostupných údajů nelze určit).

Kategorie podle frekvence jsou následující:

Velmi časté:  $\geq 1/10$ ;

Časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ;

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

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

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 4: Souhrn nežádoucích účinků

|   |   |
|---|---|
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                 |   |
| Není známo  | Hypersenzitivita, angioedém, anafylaktický šok  |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                      |   |
| Není známo  | Stav zmatenosti, dezorientace, emoční poruchy a poruchy náladměny libida<br>Fyzická závislost a abstinční syndrom<br>Zneužívání<br>Paradoxní reakce* včetně; neklid, agitovanost, podrážděnost, nervozita, nepřátelství, hněv, agresivita, úzkost, noční můry, abnormální sny, halucinace, psychózy, nevhodné chování a jiné nežádoucí účinky na chování, paroxysmální vzrušení |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |   |
| Není známo  | Mimovolní pohyby (včetně tonicko/klonických pohybů a svalového třesu)*, hyperaktivita*<br>Sedace (prodloužená a pooperační), snížená bdělost, somnolence, bolest hlavy, závrať, ataxie, anterográdní amnézie**, jejichž trvání přímo závisí na podané dávce.<br>Křeče byly hlášeny u předčasně narozených dětí a novorozenců<br>Křeče po vysazení léku                          |
| <i>Srdeční poruchy</i>                            |   |
| Není známo  | Srdeční zástava, bradykardie, Kounisův syndrom****  |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |   |
| Není známo  | Hypotenze, vazodilatace, tromboflebitida, trombóza  |
| <i>Respirační poruchy</i>                         |   |
| Není známo  | Respirační deprese, apnoe, zástava dýchání, dyspnoe, laryngospasmus, škytavka   |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 |   |
| Není známo  | Nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech   |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>               |   |
| Není známo  | Kožní vyrážka, kopřivka, pruritus   |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  |   |
| Není známo  | Únava, erytém v místě aplikace injekce, bolest v místě aplikace injekce   |
| <i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i> |   |
| Není známo  | Pády, fraktury ***  |
| <i>Sociální okolnosti</i>                         |   |
| Není známo  | Útočnost*   |

\* Takovéto paradoxní lékové reakce byly hlášeny zvláště u dětí a starších pacientů (viz bod 4.4).

\*\* Anterográdní amnézie může být stále přítomna na konci výkonu a v několika případech byla hlášena prolongovaná amnézie (viz bod 4.4).

\*\*\* Byly hlášeny případy pádů a fraktur u pacientů užívajících benzodiazepiny. Riziko pádů a fraktur je zvýšené u pacientů, kteří současně užívají sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů

\*\*\*\* zejména po parenterálním podání

Porucha funkce ledvin: U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je větší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků léku (viz bod 4.2).

*Závislost:* Použití midazolamu – i v terapeutických dávkách – může vést k rozvoji fyzické závislosti. Po prodlouženém i.v. podávání, může být přerušeno podávání přípravku, zejména pokud je náhlé, provázeno abstinenčními příznaky včetně abstinenčních křečí (viz bod 4.4).  
Byly zaznamenány případy zneužívání.

Vyskytly se také závažné kardiopulmonální nežádoucí účinky. Život ohrožující příhody jsou častější u dospělých nad 60 let a pacientů s předchozí dechovou nedostatečností nebo poruchou srdeční funkce, zejména je-li injekce podávána příliš rychle nebo ve vysoké dávce (viz bod 4.4).

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### *Příznaky*

Jako ostatní benzodiazepiny midazolam běžně způsobuje ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování midazolamem je zřídka životu nebezpečné, je-li léčivá látka užita samostatně, ale může vést k areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiopulmonální depresi a ve výjimečných případech ke kómatu. Kóma, pakliže se objeví, obvykle trvá pouze několik hodin, ale může se prodloužit nebo být cyklické, zejména u starších pacientů. Účinky benzodiazepinů, jako látek potlačujících dýchání, jsou vážnější v případech pacientů s dýchacími obtížemi.

Benzodiazepiny zvyšují účinek ostatních látek tlumících centrální nervovou soustavu, včetně alkoholu.

### *Řízení*

Monitorujte pacientovy životní funkce a zapojte podpůrná opatření podle toho, co vyžaduje pacientův klinický stav. Zejména může pacient vyžadovat symptomatickou léčbu kardiopulmonálních účinků nebo účinků na centrální nervovou soustavu.

Byl-li požit perorálně, další absorpce by měla být omezena použitím vhodné metody, např. léčba do 1-2 hodin aktivním uhlím. Je-li použito aktivní uhlí, je nezbytná ochrana dýchacích cest u ospalých pacientů. V případě kombinovaného požití může být zvažován výplach žaludku, avšak nejde o běžné opatření.

Je-li útlum funkce centrální nervové soustavy vážný, zvažte použití flumazenilu, protilátky benzodiazepinů. Tento by měl být podáván pouze při pečlivém monitorování stavu. Má krátký

poločas (asi hodinu), a proto budou pacienti, kterým byl podán flumazenil, vyžadovat monitorování, až jeho účinky pominou. Flumazenil lze používat pouze s nejvyšší opatrností za přítomnosti léčiv, která snižují práh záchvatu (např. tricyklická antidepresiva). Pro bližší informace o správném použití vyhledejte předpisové informace o flumazenilu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotika a sedativa (deriváty benzodiazepinů), ATC kód: N05CD08.

#### Mechanismus účinku

Ústřední účinky benzodiazepinů jsou zprostředkovány zvýšením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. V přítomnosti benzodiazepinů se afinita GABA receptoru k neurotransmiteru zvyšuje pozitivní alosterickou modulací, což má za následek zvýšený účinek uvolněného GABA na postsynaptický transmembránový tok chloridového iontu.

Chemický midazolam je derivát skupiny imidazobenzodiazepinů. Základní dusík v poloze 2 systému imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje účinné látky midazolamu vytvářet vodě rozpustné soli s kyselinami, čímž vzniká stabilní a dobře tolerovaný injekční roztok. Při fyziologickém pH se diazepinový kruh uzavře a vytvoří se volná báze, výsledkem je lipofilní látka s rychlým nástupem účinku. Rychlá metabolická transformace a redistribuce jsou klíčovými důvody krátkého trvání účinků.

#### Farmakodynamické účinky

Midazolam má hypnotické a sedativní účinky charakterizované rychlým nástupem a krátkým trváním. Také má úzkostné, antikonvulzivní a svalově relaxační účinky. Midazolam zhoršuje psychomotorické funkce po jednorázových a/nebo opakovaných dávkách, ale způsobuje minimální hemodynamické změny.

Po intramuskulárním nebo intravenózním podání nastává krátká anterogradní amnézie; (pacient si nepamatuje události, které se staly v době nejvyššího účinku látky).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

##### Absorpce po intramuskulární injekci

Midazolam je rychle a plně absorbován ze svalové tkáně. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy do 30 minut. Absolutní biologická dostupnost po intramuskulární injekci je přes 90 %.

##### Absorpce po rektálním podání

Po rektálním podání se midazolam rychle vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 30 minut. Absolutní biologická dostupnost je asi 50 %.

#### Distribuce

Po injekčním i.v. podání midazolamu vykazuje křivka plazmatických koncentrací v čase jednu nebo dvě odlišné dispoziční fáze. Distribuční objem v ustáleném stavu je 0,7-1,2 l/kg. 96-98 % midazolamu se váže na plazmatické proteiny. Hlavní vazebnou bílkovinou je albumin. Midazolam pomalu a nevýznamně proniká do mozkomíšního moku. U lidí bylo prokázáno, že midazolam pomalu prostupuje placentou a vstupuje do fetálního oběhu. Malé množství midazolamu se nachází v lidském mléce. Midazolam není substrátem žádného z dosud testovaných lékových transportérů (buněčný efluxní transportér: P-glykoprotein; buněčné transportéry vychytávání: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1,



OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 a rOatp1b2, které se nacházejí pouze u potkanů).

#### Biotransformace

Midazolam je téměř zcela eliminován biotransformací. Podíl dávky extrahované játry byl odhadnut na 30-60 %. Midazolam je hydroxylován izoenzymem CYP3A4 cytochromu P450 a hlavním močovým a plazmatickým metabolitem je 1'-hydroxymidazolam (známý také jako alfa-hydroxymidazolam). Plazmatické koncentrace 1'-hydroxymidazolamu jsou 12 % koncentrací původní látky. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale k účinkům intravenózního midazolamu přispívá jen minimálně (asi 10%).

#### Eliminace

U mladých zdravých jedinců je eliminační poločas midazolamu v rozmezí 1,5-2,5 hodiny. Eliminační poločas metabolitu je kratší než 1 hodina; proto po podání midazolamu souběžně klesá koncentrace mateřské sloučeniny i hlavního metabolitu. Plazmatická clearance midazolamu je 300-500 ml/min. Metabolity midazolamu jsou vylučovány hlavně ledvinami (60–80 % injekčně podané dávky) a vylučovány jako glukurokonjugovaný 1'-hydroxymidazolam. Méně než 1 % dávky je zpracováno jako nezměněná látka v moči. Pokud je midazolam podáván i.v. infuzí, jeho eliminační kinetika se neliší od kinetiky po bolusové injekci. Opakované podávání midazolamu neindukuje enzymy metabolizující léky.

#### Farmakokinetika u zvláštní populace

##### Starší pacienti

U dospělých nad 60 let se eliminační poločas může prodloužit až 4x.

##### Děti

Rektální absorpce u dětí je obdobná jako u dospělých, ačkoli biologická dostupnost je nižší (5-18 %). Eliminační poločas po intravenózní a rektální aplikaci je kratší u dětí ve věku 3-10 let (1-1,5 hodin) než u dospělých. Rozdíl odpovídá zvýšené metabolické clearance u dětí.

##### Novorozenci

Eliminační poločas u novorozenců je v průměru 6-12 hodin, pravděpodobně způsobený nedovynutím jater; dále je snížena clearance. U novorozenců s poruchou funkce jater a ledvin související s asfyxií existuje riziko vzniku neočekávaně vysoké koncentrace midazolamu v séru v důsledku významně snížené a proměnlivé clearance (viz bod 4.4).

##### Obézní pacienti

Průměrný poločas je větší u obézních než u neobézních pacientů (5,9 oproti 2,3 hodiny). Příčinou je nárůst distribučního objemu korigovaného na celkovou tělesnou hmotnost přibližně o 50 %. Clearance se významně neliší u obézních a neobézních pacientů.

##### Pacienti s jaterní nedostatečností

U cirhotických pacientů může být clearance snížena a eliminace může být delší ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.4).

##### Pacienti s ledvinovou nedostatečností

Farmakokinetika nevázaného midazolamu není u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin změněna. Farmakologicky mírně aktivní hlavní metabolit midazolamu, 1'-hydroxymidazolam glukuronid, který je vylučován ledvinami, se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin hromadí. Tato kumulace může vést k prodloužené sedaci. Midazolam má proto být podáván opatrně a titrován na požadovaný účinek (viz bod 4.4).

##### Pacienti v kritickém stavu

Poločas eliminace midazolamu se u kriticky nemocných prodlužuje až šestkrát.

##### Pacienti se srdeční nedostatečností

Eliminační poločas u pacientů s kongestivním selháním srdce je delší než u testovaných zdravých jedinců (viz bod 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Žádné další související předklinické informace pro předepisujícího lékaře mimo informací uvedených v dalších bodech Souhrnu údajů o přípravku nejsou k dispozici.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková 35 % (pro úpravu pH)  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Injekční nebo infuzní roztok midazolamu nesmí být ředěn 6 % w/v dextrans (s 0,9 % chloridem sodným) v glukóze.

Injekční nebo infuzní roztok midazolamu nesmí být smíchán s alkalickými injekčními roztoky. Midazolam se sráží v roztocích obsahujících hydrogenuhličitan.

Toto léčivo nesmí být smícháno s jinými léčivými přípravky kromě těch, která jsou uvedena v bodu 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

#### *Doba použitelnosti po naředění*

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (15–25 °C) nebo na dobu 3 dnů při +2 až +8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při +2 až +8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování pro naředěné léčivo viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Pro 1 ml:

Midazolam Accord 5 mg/ml, injekční nebo infuzní roztok je plněn do 1 ml OPC (odlamovací v jednom bodě) /odlamovací v místě bílého proužku ampulí, z bezbarvého skla I. třídy, s bílým odlamovacím terčíkem/bílým proužkem a žlutým rozlišovacím proužkem.

10 ampulí je baleno do krabičky.

Pro 3 ml:

Midazolam Accord 5 mg/ml, injekční nebo infuzní roztok je plněn do 3 ml OPC (odlamovací v jednom bodě) /odlamovací v místě bílého proužku ampulí, z bezbarvého skla I. třídy s bílým odlamovacím terčíkem/bílým proužkem a modrým rozlišovacím proužkem.

10 ampulí je baleno do krabičky.

Pro 10 ml:

Midazolam Accord 5 mg/ml, injekční nebo infuzní roztok je plněn do 10 ml OPC (odlamovací v jednom bodě) /odlamovací v místě bílého proužku ampulí, z bezbarvého skla I. třídy s bílým odlamovacím terčíkem/bílým proužkem a červeným rozlišovacím proužkem.

1 ampule a 10 ampulí je baleno do krabičky.

Ampule jsou balené v blistru/platíčku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kompatibilní s následujícími infuzními roztoky

- chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) roztok
- glukóza 50 mg/ml (5 %) roztok
- glukóza 100 mg/ml (10 %) roztok
- fruktóza 50 mg/ml (5 %) roztok
- Ringerův roztok
- Hartmannův roztok

Ampule midazolamu jsou určeny k jednorázovému použití. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Injekční nebo infuzní roztok musí být před podáváním vizuálně zkontrolován. Použity by měly být pouze roztoky bez viditelných částic.

V případě kontinuální intravenózní infuze by měl být injekční roztok midazolamu naředěn v rozmezí od 0,015 do 0,15 mg na ml s jedním z výše uvedených roztoků.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

### Do 29. 3. 2019:

Accord Healthcare Limited,  
319, Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex HA1 4HF,  
Velká Británie

### Od 30. 3. 2019:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Varšava,  
Polsko

## 8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

57/624/10-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 8. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 9. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 7. 2023