

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam Kalceks 1 mg/ml injekční/infuzní roztok

Midazolam Kalceks 5 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg midazolamu (jako midazolam-hydrochlorid).

Jedna ampulka s 5 ml roztoku obsahuje 5 mg midazolamu.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg midazolamu (jako midazolam-hydrochlorid).

Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 5 mg midazolamu.

Jedna ampulka se 3 ml roztoku obsahuje 15 mg midazolamu.

Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje 50 mg midazolamu.

Pomocná látka se známým účinkem

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Jeden ml roztoku obsahuje 3,5 mg sodíku.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

Jeden ml roztoku obsahuje 3,15 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

pH 2,9-3,7.

Osmolalita: 275-305 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Midazolam Kalceks je krátkodobě působící hypnotikum, které se používá v následujících indikacích:

Dospělí

- SEDACE SE ZACHOVANÝM VĚDOMÍM s nebo bez lokální anestezie před nebo během diagnostických nebo terapeutických výkonů
- ANESTEZIE
 - premedikace před navozením anestezie
 - navození anestezie
 - jako sedativní složka při udržování anestezie
- SEDACE NA JEDNOTCE INTENZIVNÍ PÉČE

Děti

- SEDACE SE ZACHOVANÝM VĚDOMÍM s nebo bez lokální anestezie před nebo během diagnostických nebo terapeutických výkonů
- ANESTEZIE
 - premedikace před navozením anestezie
- SEDACE NA JEDNOTCE INTENZIVNÍ PÉČE

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

STANDARDNÍ DÁVKOVÁNÍ

Midazolam je účinné sedativum vyžadující pomalé podávání a titraci. Titrace je důrazně doporučována, aby bylo bezpečně dosaženo požadované úrovně sedace odpovídající klinickým potřebám, fyzickému stavu, věku pacienta a souběžné medikaci. U pacientů starších 60 let, oslabených nebo chronicky nemocných pacientů a u dětí je nutné podávat přípravek opatrně a individuálně mají být hodnoceny rizikové faktory každého pacienta. Standardní dávkování je uvedeno v následující tabulce, další informace pak v textu dále.

Indikace	Dospělí < 60 let	Dospělí ≥ 60 let / oslabení nebo chronicky nemocní pacienti	Děti
Sedace se zachovaným vědomím	i.v. Úvodní dávka: 2-2,5 mg Titrační dávky: 1 mg Celková dávka: 3,5-7,5 mg	i.v. Úvodní dávka: 0,5-1 mg Titrační dávky: 0,5-1 mg Celková dávka: < 3,5 mg	i.v. u pacientů 6 měsíců - 5 let Úvodní dávka: 0,05-0,1 mg/kg Celková dávka: < 6 mg i.v. u pacientů 6-12 let Úvodní dávka: 0,025-0,05 mg/kg Celková dávka: < 10 mg rektální podání > 6 měsíců 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 let 0,05-0,15 mg/kg
Premedikace před anestezii	i.v. 1-2 mg opakovaně i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Úvodní dávka: 0,5 mg V případě potřeby zvyšování pomalou titrací. i.m. 0,025-0,05 mg/kg	Rektální podání > 6 měsíců 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 let 0,08-0,2 mg/kg
Navození anestezie	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg bez premedikace)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg bez premedikace)	
Sedativní složka v kombinované anestezii	i.v. intermitentní dávky 0,03-0,1 mg/kg nebo kontinuální infuze 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. dávky nižší než doporučované pro dospělé < 60 let	
Sedace na jednotce intenzivní péče (JIP)	i.v. Nasycovací dávka: 0,03-0,3 mg/kg v dílčích dávkách po 1-2,5 mg Udržovací dávka: 0,03-0,2 mg/kg/h		i.v. u novorozenců s gestačním věkem < 32 týdnů 0,03 mg/kg/h i.v. u novorozenců s gestačním věkem > 32 týdnů a u dětí do 6 měsíců 0,06 mg/kg/h i.v. u pacientů ve věku > 6 měsíců

		Nasycovací dávka: 0,05-0,2 mg/kg Udržovací dávka: 0,06-0,12 mg/kg/h
--	--	--

DÁVKOVÁNÍ PŘI SEDACI SE ZACHOVANÝM VĚDOMÍM

Při sedaci potřebné pro diagnostické a chirurgické výkony je midazolam podáván intravenózně. Příslušná dávka se stanovuje individuálně. Přípravek nesmí být podáván rychle nebo bolusovou injekcí, ale velikost dávky musí být titrována. Nástup sedativního účinku se může individuálně lišit v závislosti na fyzickém stavu pacienta a použitém způsobu dávkování (např. rychlost podání, velikost dávky). V případě nutnosti mohou být podle individuální potřeby podány další dávky. Nástup účinku se projeví přibližně 2 minuty po injekci. Maximálního účinku je dosaženo přibližně za 5-10 minut.

Dospělí

Midazolam má být podáván pomalu jako intravenózní injekce rychlostí přibližně 1 mg za 30 sekund. Dospělým mladším 60 let se úvodní dávka 2-2,5 mg podává 5 až 10 minut před začátkem výkonu. V případě potřeby mohou být po úvodní dávce podány další dávky po 1 mg midazolamu. Průměrná celková dávka je 3,5-7,5 mg. Podání celkové dávky vyšší než 5 mg obvykle není nutné. U pacientů starších 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů je úvodní dávka 0,5-1 mg podávána 5-10 minut před začátkem výkonu. V případě potřeby mohou být podány další dávky po 0,5-1 mg midazolamu. Jelikož u těchto pacientů může být maximální účinek dosažen pomaleji, musí být dodatečné dávky midazolamu titrovány velmi pomalu a opatrně. Podání celkové dávky vyšší než 3,5 mg obvykle není nutné.

Pediatrická populace

Intravenózní podání: Dávky midazolamu jsou titrovány pomalu až do dosažení požadovaného klinického účinku. Úvodní dávka je podávána 2-3 minuty. K plnému vyhodnocení sedativního účinku je třeba počkat dalších 2-5 minut, než je zahájen zákrok nebo podána další dávka. Jestliže je nutné zvýšit sedativní účinek, pokračuje se podáním dalších nízkých dávek až do dosažení požadované úrovně sedace. U kojenců a dětí do 5 let mohou být potřeba výrazně vyšší dávky (mg/kg) než u starších dětí a dospívajících.

- Děti ve věku do 6 měsíců: děti mladší než 6 měsíců jsou zvláště náchylné k rozvoji obstrukce dýchacích cest a hypoventilaci. Proto se u dětí do 6 měsíců nedoporučuje použití sedace se zachovaným vědomím.
- Pacienti ve věku 6 měsíců až 5 let: úvodní dávka je 0,05-0,1 mg/kg. K dosažení požadovaného účinku může být potřeba podat dávku až 0,6 mg/kg. Nicméně celková dávka nemá překročit 6 mg. Vyšší dávky mohou zapříčinit prodlouženou sedaci a riziko hypoventilace.
- Děti ve věku 6-12 let: úvodní dávka je 0,025-0,05 mg/kg. Může být nezbytné podat celkovou dávku 0,4 mg/kg (10 mg jako maximální dávku). Vyšší dávky mohou zapříčinit prodlouženou sedaci a riziko hypoventilace.
- Děti ve věku 12-16 let: použije se dávkování doporučené u dospělých.

Rektální podání: Celková dávka midazolamu je obvykle 0,3-0,5 mg/kg. Roztok z ampulky se podává rektálně pomocí plastového aplikátoru připojeného k injekční stříkačce. Jestliže je objem, který má být podán, příliš malý, může být doplněn vodou do celkového objemu 10 ml. Celá dávka má být podána najednou. Je třeba předejít opakovanému rektálnímu podání.

Rektální podání se nedoporučuje u dětí do 6 měsíců, protože je k dispozici pouze omezené množství údajů týkajících se této věkové kategorie.

Intramuskulární podání: Dávky se pohybují v rozmezí od 0,05 do 0,15 mg/kg. Obvykle není potřebná celková dávka vyšší než 10,0 mg. Intramuskulární cesta podání má být použita pouze ve výjimečných případech.

Protože je intramuskulární injekce bolestivá, preferuje se rektální podání.

U dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg nejsou doporučovány roztoky midazolamu s koncentrací vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace je třeba naředit na 1 mg/ml.

DÁVKOVÁNÍ PŘI ANESTEZII PREMIKACE

Podání midazolamu bezprostředně před zákrokem vyvolává sedaci (hypnotický nebo anestetický účinek a snížená úroveň vědomí) a eliminaci vzpomínek na předoperační období.

Midazolam může být podáván také v kombinaci s anticholinergiky. V tom případě je midazolam podáván intravenózně nebo intramuskulárně (hluboko do svalu, 20-60 minut před indukcí anestezie), u dětí je preferováno rektální podání (viz dále). Po podání premikace musí být pacient pečlivě a nepřetržitě sledován, protože citlivost na lék je individuální a mohou se objevit příznaky předávkování.

Dospělí

Doporučená dávka používaná k předoperační sedaci a eliminaci vzpomínek na předoperační období je u pacientů patřících do třídy I a II ASA hodnocení fyzického stavu a u pacientů mladších 60 let 1 až 2 mg intravenózně, opakovaná podle potřeby, nebo 0,07 až 0,1 mg/kg intramuskulárně. U pacientů starších 60 let a u oslabených nebo chronicky nemocných pacientů musí být dávka snížena a upravena podle konkrétního případu. Doporučená intravenózní úvodní dávka je 0,5 mg, která je v případě potřeby pomalu zvýšena. Doporučená intramuskulární úvodní dávka je 0,025 až 0,05 mg/kg. V případě souběžného podání narkotik má být dávka midazolamu snížena. Obvyklá dávka je 2 až 3 mg.

Pediatrická populace

Novorozenci a děti do 6 měsíců:

Tento přípravek není u dětí mladších 6 měsíců doporučen, protože je k dispozici pouze omezené množství údajů.

Děti starší 6 měsíců

Rektální podání: Celková dávka midazolamu (obvykle v rozmezí od 0,3 do 0,5 mg/kg) má být podána 15-30 minut před navozením anestezie. Roztok z ampulky se podává rektálně pomocí plastového aplikátoru připojeného k injekční stříkačce. Jestliže je objem, který má být podán, příliš malý, může být přidána voda do celkového objemu 10 ml.

Intramuskulární podání: Intramuskulární podání je bolestivé, proto má být tento způsob podání použit jen ve výjimečných případech. Je preferováno rektální podání. Osvědčené a bezpečné rozmezí dávkování pro intramuskulární podání je 0,08 až 0,2 mg/kg. U dětí od 1 roku do 15 let jsou potřeba proporcionálně vyšší dávky vztahované na tělesnou hmotnost než u dospělých.

U dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg nejsou doporučovány roztoky midazolamu s koncentrací vyšší než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace je třeba naředit na 1 mg/ml.

NAVOZENÍ ANESTEZIE

Dospělí

Individuální odpověď pacienta na podání midazolamu před ostatními anestetiky při navození anestezie je různá. Dávka má být zvyšována titrací až do dosažení požadovaného účinku. Dávka se zvyšuje na základě věku a klinického stavu pacienta. Pokud se midazolam používá před nebo v kombinaci s dalšími přípravky podávanými k navození anestezie intravenózně nebo inhalačně, musí být úvodní dávky všech těchto přípravků významně sníženy, někdy až na 25 % obvyklé úvodní dávky.

Požadované úrovně anestezie se dosahuje postupným zvyšováním dávky. Pro intravenózní navození anestezie je midazolam podáván pomalu ve zvyšujících se dílčích dávkách. Každé dílčí množství (maximálně 5 mg) má být podáváno během 20-30 sekund, ve 2minutových intervalech mezi dávkami.

- *U premedikovaných dospělých mladších 60 let* je obvykle dostačující dávka 0,15 až 0,2 mg/kg podávaná intravenózně.
- *U nepremedikovaných dospělých mladších 60 let* může být použita vyšší dávka (0,3 až 0,35 mg/kg i.v.). Pokud je požadováno kompletní navození anestezie, mohou další dávky odpovídat přibližně 25 % úvodní dávky pacienta. K navození anestezie mohou být rovněž použita inhalační anestetika. U rezistentních případů může být pro navození anestezie použita dávka až 0,6 mg/kg, ale tyto vyšší dávky mohou prodloužit zotavení z anestezie.

- *U premedikovaných dospělých starších 60 let, u oslabených nebo chronicky nemocných pacientů* má být dávka významně snížena, např. až na 0,05-0,15 mg/kg, podávaná intravenózně po dobu 20-30 sekund, přičemž se čeká 2 minuty na nástup účinku přípravku.
- *U nepremedikovaných dospělých starších 60 let* jsou k navození anestezie obvykle vyžadovány vyšší dávky midazolamu: doporučená úvodní dávka je 0,15-0,3 mg/kg. U nepremedikovaných oslabených pacientů nebo pacientů se závažným systémovým onemocněním se pro navození anestezie obvykle podává méně midazolamu. Obecně je dostačující úvodní dávka 0,15-0,25 mg/kg.

SEDATIVNÍ SLOŽKA V KOMBINOVANÉ ANESTEZII

Dospělí

Midazolam může být podán jako sedativní komponenta v kombinované anestezii buď formou dalších intermitentních malých i.v. dávek (v rozmezí 0,03 až 0,1 mg/kg), nebo kontinuální i.v. infuzí (v rozmezí 0,03 až 0,1 mg/kg/h), obvykle v kombinaci s analgetiky. Dávka a intervaly mezi dávkami se mění podle individuální reakce pacienta.

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

SEDACE NA JEDNOTCE INTENZIVNÍ PÉČE

Požadované úrovně sedace je dosaženo postupnou titrací midazolamu, po které následuje buď kontinuální infuze, nebo intermitentní bolus. Midazolam je podáván s ohledem na klinickou potřebu, stav a věk pacienta a souběžnou medikaci (viz bod 4.5).

Dospělí

Intravenózní nasycovací dávka: 0,03 až 0,3 mg/kg podávaných pomalu v dílčích množstvích. Každou dávku 1-2,5 mg je třeba podávat po dobu 20-30 sekund ve 2minutových intervalech mezi dávkami.

U pacientů s hypovolemií, vazokonstrikcí nebo hypotermií má být nasycovací dávka snížena nebo vynechána. Pokud je midazolam podáván spolu se silnými analgetiky, má být analgetikum podáno jako první. To umožní bezpečnou titrací sedativního účinku midazolamu, takže není ovlivňován sedací způsobem analgetikem.

Udržovací intravenózní dávka: pohybuje se v rozmezí od 0,03 do 0,2 mg/kg/h. U pacientů s hypovolemií, vazokonstrikcí nebo hypotermií má být udržovací dávka snížena. Úroveň sedace má být pravidelně hodnocena. Dlouhodobá sedace může vést k toleranci vyžadující zvýšení dávky.

Pediatrická populace

Novorozenci a děti do 6 měsíců:

Midazolam je podáván jako intravenózní kontinuální infuze. Úvodní dávka je u novorozenců s gestačním věkem nižším než 32 týdnů 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) a u novorozenců s gestačním věkem vyšším než 32 týdnů jakož i u dětí do 6 měsíců 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min).

Intravenózní nasycovací dávky se u předčasně narozených dětí, novorozenců a dětí do 6 měsíců nedoporučují, místo toho má být rychlost infuze v prvních hodinách podávání vyšší, aby bylo dosaženo terapeutických koncentrací. Především v prvních 24 hodinách aplikace má být rychlost infuze často a pečlivě hodnocena za účelem stanovení nejnižší možné účinné dávky a prevence lékové kumulace.

Je nutné pečlivě monitorovat frekvenci dýchání a saturaci kyslíkem.

Děti starší 6 měsíců:

U intubovaných a ventilovaných dětí se k dosažení požadovaného klinického účinku podává nasycovací i.v. dávka 0,05-0,2 mg/kg pomalu po dobu minimálně 2-3 minut.

Midazolam nesmí být aplikován jako rychlá intravenózní injekce. Po nasycovací dávce je midazolam podáván jako kontinuální infuze rychlostí 0,06 až 0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min). Pokud je třeba, může být rychlost infuze zvýšena nebo snížena (obecně 25 % úvodní nebo následné rychlosti infuze) nebo se k udržení či zvýšení požadovaného účinku podávají další dávky midazolamu intravenózně.

Pokud je infuze midazolamu podávána hemodynamicky nestabilním pacientům, musí být obvyklá nasycovací dávka titrována po malých dávkách za pečlivého monitorování hemodynamických alterací

(např. hypotenze) u pacienta. Tito pacienti jsou citlivější na respirační depresi způsobenou midazolamem a je nutné pečlivé sledování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

U předčasně narozených dětí, novorozenců a dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg se použití roztoku midazolamu s koncentrací vyšší než 1 mg/ml nedoporučuje. Vyšší koncentrace musí být naředěny na hodnotu 1 mg/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) může být podání midazolamu doprovázeno prohloubenou a prodlouženou sedací i s možnou klinicky významnou respirační a kardiovaskulární depresí.

Midazolam se proto má u této skupiny pacientů pečlivě dávkovat a titrovat k dosažení požadovaného účinku (viz bod 4.4).

U pacientů se selháním ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) je farmakokinetika nevázaného midazolamu po jednorázové intravenózní dávce podobná té u zdravých dobrovolníků. Nicméně po dlouhodobé infuzi pacientům na jednotce intenzivní péče (JIP) byla průměrná doba trvání sedativního účinku u populace s renálním selháním mnohem delší, s největší pravděpodobností v důsledku akumulace 1'-hydroxymidazolam-glukuronidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater snižuje clearance intravenózně podávaného midazolamu a následně zvyšuje terminální poločas. To může vést k silnějšímu a delšímu klinickému účinku. Požadovanou dávku midazolamu je možné snížit a je třeba zajistit řádné monitorování vitálních funkcí pacienta (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Viz výše a bod 4.4.

Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární a rektální podání.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Použití tohoto léčivého přípravku k sedaci se zachovaným vědomím u pacientů se závažným respiračním selháním nebo akutní respirační depresí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Midazolam má být podáván pouze zkušenými lékaři na pracovišti plně vybaveném zařízením pro monitorování a podporu dýchacích a kardiovaskulárních funkcí, nebo osobami speciálně vyškolenými v rozpoznání a postupech léčby nežádoucích účinků, zahrnujících respirační a srdeční resuscitaci. Byly hlášeny závažné kardiorepirační nežádoucí účinky zahrnující respirační depresi, apnoi, respirační zástavu a/nebo srdeční zástavu. Tyto život ohrožující komplikace jsou častější, pokud je injekce aplikována příliš rychle nebo pokud je podána příliš vysoká dávka (viz bod 4.8).

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychotického onemocnění.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při navození sedace se zachovaným vědomím u pacientů s poruchou funkce dýchání.

Pediatrickí pacienti do 6 měsíců jsou zvláště náchylní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci. Proto je nezbytná titrace po malých dílčích dávkách do dosažení klinického účinku a pečlivé sledování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

Pokud je midazolam používán k premedikaci, musí být pacient pečlivě sledován, protože existují rozdíly v individuální citlivosti a mohou se objevit příznaky předávkování.

Speciální pozornost je nutné věnovat při podávání midazolamu pacientům s vysokým rizikem:

- dospělí pacienti starší 60 let;
- chronicky nemocní nebo oslabení pacienti, např.:
 - pacienti s chronickou respirační insuficiencí,
 - pacienti s chronickým renálním selháním,
 - pacienti s poruchou funkce jater (u pacientů s těžkou poruchou funkce jater mohou benzodiazepiny navodit nebo zhoršit encefalopatii),
 - pacienti s poruchou kardiální funkce,
 - pediatrickí pacienti, zejména s kardiovaskulární nestabilitou.

Vysoce rizikovým pacientům se musí podávat nižší dávky (viz bod 4.2) a musí být kontinuálně monitorováni, aby byly zachyceny časné známky alterace vitálních funkcí.

Podobně jako u jiných léčivých přípravků, které tlumí CNS a/nebo mají myorelaxační účinky, je při podávání midazolamu pacientům s onemocněním myasthenia gravis vyžadována zvláštní opatrnost.

Tolerance

Při použití midazolamu k dlouhodobé sedaci na jednotce intenzivní péče byla hlášena určitá ztráta jeho účinnosti.

Závislost

Pokud je midazolam používán k dlouhodobé sedaci na jednotce intenzivní péče, je třeba vzít v úvahu možnost rozvoje fyzické závislosti. Riziko rozvoje závislosti roste s vyššími dávkami a dobou trvání léčby; je také vyšší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu a/nebo drog (viz bod 4.8).

Abstinenční příznaky

Během prodloužené léčby midazolamem na jednotce intenzivní péče se může rozvinout fyzická závislost. Proto náhlé ukončení léčby vede k abstinčním příznakům. Mohou se objevit následující příznaky: bolesti hlavy, průjem, bolest svalů, úzkost, tenze, neklid, zmatenost, podrážděnost, poruchy spánku, změny nálady, halucinace a konvulze. V závažných případech mohou nastat následující příznaky: depersonalizace, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt. Protože riziko abstinčních příznaků je větší po náhlém ukončení léčby, je doporučováno postupné snižování dávek.

Amnézie

Při terapeutických dávkách se může objevit anterográdní amnézie, při vyšších dávkách se riziko zvyšuje (v některých případech je tento efekt velice žádoucí, například před a při chirurgických a diagnostických výkonech), její trvání je přímo úměrné velikosti podané dávky. Prolongovaná amnézie může způsobit problémy u ambulantních pacientů, kteří jsou po zákroku propouštěni domů. Po parenterálním podání midazolamu mají být pacienti propouštěni z nemocnice nebo posláni do ordinace pouze s doprovodem.

Paradoxní reakce

Při podávání midazolamu byly hlášeny paradoxní reakce jako například neklid, agitovanost, podrážděnost, mimovolní pohyby (včetně tonických/klonických křečí a svalového třesu), hyperaktivita, hostilita, bludy, vztek, agresivita, úzkost, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a jiné nežádoucí účinky na chování, paroxysmální podrážděnost a útočnost. Tyto reakce se mohou objevit po podání vysokých dávek a/nebo po rychlé aplikaci přípravku. Vyšší prevalence těchto reakcí byla pozorována u dětí a starších pacientů. V případech těchto reakcí je nutné zvážit vysazení přípravku.

Změněná eliminace midazolamu

Změněná eliminace midazolamu může být způsobena sloučeninami, které inhibují nebo indukují izoenzym CYP3A4, a může být potřebné odpovídajícím způsobem upravit dávku midazolamu (viz bod 4.5).

Doba eliminace midazolamu může být prodloužena také u pacientů s poruchou funkce jater, nízkým srdečním výdejem a u novorozenců (viz bod 5.2).

Spánková apnoe

Ampulky midazolamu mají být u pacientů se syndromem spánkové apnoe používány s extrémní opatrností a pacienti musí být pravidelně sledováni.

Předčasně narozené děti a novorozenci

Vzhledem ke zvýšenému riziku apnoe je při sedaci předčasně narozených a neintubovaných novorozenců vyžadována extrémní opatrnost. Je potřeba pečlivě sledovat frekvenci dýchání a saturaci kyslíkem.

U novorozenců je nutné se vyvarovat rychlé injekci.

Novorozenci mají nezralé orgány a/nebo sníženou funkci orgánů a jsou proto citlivější na hluboké a/nebo prodloužené respirační účinky midazolamu.

U dětí s kardiovaskulární nestabilitou byly hlášeny nežádoucí hemodynamické účinky; u těchto pacientů je nutné se vyvarovat rychlému intravenóznímu podání přípravku.

Pediatrickí pacienti mladší 6 měsíců

U těchto pacientů je midazolam indikován pouze pro navození sedace na jednotce intenzivní péče.

Děti do 6 měsíců jsou obzvláště predisponované k rozvoji obstrukce dýchacích cest a hypoventilaci.

Proto je k dosažení klinického účinku nutná titrace po malých dílčích dávkách a pečlivé monitorování frekvence dýchání a saturace kyslíkem (viz také výše bod „Předčasně narozené děti a novorozenci“).

Souběžné užívání alkoholu / látek tlumících CNS

Souběžnému použití midazolamu s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS je třeba se vyvarovat. Při souběžném použití může dojít ke zvýšení klinického účinku midazolamu způsobujícímu hlubokou sedaci, která může mít za následek kóma nebo smrt, nebo klinicky relevantní respirační deprese (viz bod 4.5).

Riziko plynoucí ze souběžného podávání s opioidy

Souběžné podávání přípravku Midazolam Kalceks a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Midazolam Kalceks), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Midazolam Kalceks souběžně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Zneužívání alkoholu nebo drog v anamnéze

U pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog je třeba vyvarovat se podávání midazolamu stejně jako jiných benzodiazepinů.

Kritéria pro propuštění z péče

Po podání midazolamu mohou být pacienti propuštěni z nemocnice nebo posláni do ambulance pouze na základě doporučení ošetřujícího lékaře a v doprovodu jiné osoby. Pacient nesmí být po propuštění ponechán bez dozoru.

Pomocné látky

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

V denní dávce do 6,5 ml tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud se podává denní dávka 6,6 ml nebo vyšší (odpovídající více než 1 mmol sodíku), je třeba vzít v úvahu následující: Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 0,18 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

V denní dávce do 7,3 ml tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud se podává denní dávka 7,4 ml nebo vyšší (odpovídající více než 1 mmol sodíku), je třeba vzít v úvahu následující: Tento léčivý přípravek obsahuje 3,15 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 0,16 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Midazolam je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5). Inhibitory a induktory izoenzymu CYP3A4 mají potenciál zvyšovat nebo respektive snižovat plazmatické koncentrace a následně i účinky midazolamu, což vyžaduje příslušně upravit potřebnou dávku.

Farmakokinetické interakce s inhibitory nebo induktory CYP3A4 se více projevují při perorálním než při intravenózním podání midazolamu, zejména proto, že CYP3A4 se vyskytuje také v horní části gastrointestinálního traktu. Proto je při perorální cestě podání ovlivněna jak systémová clearance, tak biologická dostupnost, zatímco při parenterálním podání je efektivní pouze změna systémové clearance. Po jednorázové intravenózní dávce midazolamu je v důsledku inhibice CYP3A4 změna maximálního klinického efektu menší, zatímco trvání jeho účinku může být prodlouženo. Avšak po déletrvajícím podávání midazolamu se inhibicí izoenzymu CYP3A4 zvyšuje rozsah i trvání účinku.

Nejsou k dispozici žádné studie zabývající se účinkem modulace CYP3A4 na farmakokinetiku midazolamu po rektálním a intramuskulárním podání. Očekává se, že tyto interakce jsou méně výrazné pro rektální podání než pro perorální cestu, protože se obchází gastrointestinální trakt, zatímco po intramuskulárním podání se účinky modulace CYP3A4 podstatně neliší od účinků pozorovaných při intravenózním podání.

Z těchto důvodů se během užívání midazolamu doporučuje důkladné monitorování klinického účinku a vitálních funkcí s přihlédnutím k tomu, že klinický účinek midazolamu může být silnější a trvat déle po souběžném podání CYP3A4 inhibitoru, i když je podán pouze jednou. Zejména podávání vysokých dávek nebo déletrvajících infuzí midazolamu pacientům, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4 (např. během intenzivní péče), může mít za následek dlouhodobé hypnotické účinky, zpomalené zotavení z anestezie a respirační deprese, proto je nutná úprava dávkování. Při souběžném podání s induktorem CYP3A může být účinek midazolamu slabší a kratší a může být vyžadována vyšší dávka.

S ohledem na indukci CYP3A4 je třeba vzít v úvahu, že indukční proces vyžaduje několik dní pro dosažení maximálního účinku a několik dní také trvá, než odezní. Na rozdíl od několikadenní léčby induktorem vede krátkodobá léčba k méně zjevným interakcím s midazolamem. Avšak při užití silných induktorů nelze významnou indukci vyloučit ani po krátkodobé léčbě. Není známo, že by midazolam měnil farmakokinetiku jiných léků.

Léky inhibující CYP3A:

Azolová antimykotika:

- Ketokonazol zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu 5násobně a terminální poločas prodlužuje zhruba 3násobně. Souběžné parenterální podání midazolamu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A, má být prováděno na jednotce intenzivní péče nebo v podobném zařízení, kde je možné zajistit důkladné klinické monitorování a odpovídající lékařskou péči v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se také zvážit postupné dávkování nebo úprava dávkování, zejména pokud je podána více než jedna

intravenózní dávka midazolamu. Stejně doporučení platí i pro další azolová antimykotika (viz dále), neboť i zde byly hlášeny zvýšené sedativní účinky intravenózně podávaného midazolamu, i když v menším rozsahu.

- Vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu 3-4násobně a eliminační poločas prodlužuje také přibližně 3násobně.
- Flukonazol stejně jako itrakonazol zvyšují plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu 2-3násobně, itrakonazol současně prodlužuje terminální poločas 2,4násobně a flukonazol 1,5násobně.
- Posakonazol zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu přibližně 2násobně.

Je třeba mít na paměti, že po perorálním podání midazolamu bude jeho expozice významně vyšší než ve výše uvedených případech, zejména při souběžném podání s ketokonazolem, itrakonazolem a vorikonazolem.

Ampulky midazolamu nejsou určeny k perorálnímu podání.

Makrolidová antibiotika

- Erythromycin zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu přibližně 1,6-2násobně a současně prodlužuje terminální poločas midazolamu 1,5-1,8násobně.
- Klarithromycin zvyšuje plazmatické koncentrace midazolamu až 2,5násobně a prodlužuje terminální poločas 1,5-2násobně.

Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- Telithromycin zvýšil plazmatické hladiny perorálního midazolamu 6násobně.
- Roxithromycin: Ačkoli nejsou dostupné údaje o účinku roxithromycinu na intravenózně podávaný midazolam, mírný účinek na terminální poločas perorálně užitých tablet midazolamu (prodloužení o přibližně 30 %) naznačuje, že účinky roxithromycinu na intravenózně podávaný midazolam budou méně významné.

Intravenózní anestetika

- Rozložení intravenózního midazolamu bylo změněno také intravenózním propofolem (AUC a poločas se zvýšily 1,6násobně).

Inhibitory HIV proteáz

- Sachinavir a další inhibitory HIV (virus lidské imunodeficiency) proteáz: Souběžné podávání inhibitorů proteáz může zapříčinit významné zvýšení koncentrace midazolamu. Souběžné podání ritonavirem potencionálního lopinaviru zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu 5,4násobně, přičemž podobný vzestup se týká i terminálního poločasu. Při souběžném podávání parenterálního midazolamu s inhibitory HIV proteáz je třeba dodržet stejný léčebný postup, jako je popsán výše pro azolová antimykotika, ketokonazol.
- Inhibitory proteáz viru hepatitidy C (HCV): Boceprevir a telaprevir snižují clearance midazolamu. Tento účinek má za následek 3,4násobné zvýšení AUC midazolamu po i.v. podání a prodloužení eliminačního poločasu 4násobně.

Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- Na základě údajů pro další inhibitory CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší, pokud je midazolam podáván perorálně. Proto inhibitory proteáz nemají být používány souběžně s perorálně podávaným midazolamem.

Blokátory kalciových kanálů

- Diltiazem: Podání jednorázové dávky diltiazemu pacientům podstupujícím bypass koronární tepny zvyšuje plazmatickou koncentraci intravenózně podaného midazolamu přibližně o 25 % a prodlužuje terminální poločas o 43 %. To byl méně než 4násobný vzestup pozorovaný po perorálním podání midazolamu.

Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- Verapamil zvyšuje plazmatické koncentrace perorálně podávaného midazolamu 3násobně. Terminální poločas midazolamu se prodlužuje o 41 %.

Různé léky / rostlinné přípravky

- Souběžné podávání atorvastatinu zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu 1,4násobně ve srovnání s kontrolní skupinou.
- Intravenózní fentanyl je slabým inhibitorem eliminace midazolamu: AUC a poločas i.v. midazolamu se v přítomnosti fentanylu zvyšuje 1,5násobně.

Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- Nefazodon zvyšuje plazmatické koncentrace perorálně podávaného midazolamu 4,6násobně a prodlužuje terminální poločas 1,6násobně.
- Ukázalo se, že inhibitory tyrosinkinázy jsou silnými inhibitory CYP3A *in vitro* (imatinib, lapatinib) nebo *in vivo* (idelalisib). Po souběžném podání idelalisibu se expozice perorálního midazolamu zvyšuje průměrně 5,4násobně.
- Antagonisté NK1 receptoru (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) v závislosti na dávce zvyšují plazmatickou koncentraci perorálního midazolamu až 2,5-3,5násobně a zvyšují terminální poločas přibližně 1,5-2násobně.
- U celé řady léků nebo rostlinných přípravků byla pozorována slabá interakce s eliminací midazolamu s doprovodnými změnami jeho expozice (< 2násobná změna AUC) (everolimus, cyklosporin, simeprevir, propiverin). Očekává se, že tyto slabé interakce budou po i.v. podání dále oslabeny.

Léky indukující CYP3A

- Rifampicin snižuje plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu o 60 % po 7 dnech podávání rifampicinu v dávce 600 mg/den. Terminální poločas je snížen o přibližně 50 až 60 %.
- Tikagrelor je slabým induktorem CYP3A, ale má pouze malé účinky na expozice intravenózně podávaného midazolamu (-12 %) a 4-hydroxymidazolamu (-23 %).

Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- U zdravých jedinců snižoval rifampicin plazmatickou koncentraci perorálně podávaného midazolamu o 96 % a jeho psychomotorické účinky tedy téměř zanikají.
- Karbamazepin / fenytoin: Opakované dávky karbamazepinu nebo fenytoinu snižují plazmatickou koncentraci perorálního midazolamu až o 90 % a terminální poločas se zkracuje o 60 %.
- Velmi silná indukce CYP3A4 pozorovaná po mitotanu nebo enzalutamidu má za následek hluboký a dlouhotrvající pokles hladin midazolamu u pacientů s nádorovým onemocněním. AUC perorálně podaného midazolamu klesla na 5 % (u mitotanu) a 14 % (u enzalutamidu) normálních hodnot.
- Klobazam a efavirenz jsou slabé induktory metabolismu midazolamu a snižují AUC mateřské sloučeniny o přibližně 30 %. Vzniká 4-5násobný vzestup poměru aktivního metabolitu (1'-hydroxymidazolamu) vůči mateřské sloučenině, klinický význam tohoto jevu však není známý.
- Vemurafenib moduluje CYP izoenzymy a mírně indukuje CYP3A4: podání opakovaných dávek mělo za následek průměrný pokles expozice perorálního midazolamu o 39 % (až 80 % u jednotlivých osob).

Rostlinné přípravky a potraviny

- Třezalka tečkovaná snižuje plazmatické koncentrace midazolamu přibližně o 20-40 % a současně zkracuje jeho terminální poločas přibližně o 15-17 %. Indukční účinek na CYP3A4 se může lišit v závislosti na konkrétním extraktu třezalky tečkované.

Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- Kvercetin (přítomný také v Ginkgu bilobě) a ženšen pravý (*Panax ginseng*) mají slabé enzym indukující účinky a snížily expozici midazolamu po perorálním podání o přibližně 20-30 %.

Akutní vytěsnění z proteinů

- Kyselina valproová: nelze vyloučit zvýšené koncentrace volného midazolamu způsobené vytěsněním z vazebních míst plazmatických proteinů kyselinou valproovou, ale klinická relevance této interakce není známa.

Farmakodynamické interakce

Souběžné podávání midazolamu s dalšími sedativy / hypnotiky a látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu) se pravděpodobně projeví zesílenou sedací a kardiopulsační depresí.

Jako příklady těchto látek je možné uvést opioidní deriváty (užívané jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, další benzodiazepiny používané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidát, sedativní antidepresiva, H1-antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva.

Opioidy

Souběžné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky (jako přípravek Midazolam Kalceks), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávkování a dobu trvání jejich souběžného užívání (viz bod 4.4).

Alkohol může významně zesílit sedativní účinek midazolamu. Při podávání midazolamu je požití alkoholu přísně zakázáno (viz bod 4.4).

Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci inhalačních anestetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K hodnocení bezpečnosti midazolamu během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek, ale při podání jiných benzodiazepinů byl popsán toxický účinek na plod. O použití přípravku během prvních dvou trimestrů těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje.

Bylo naznačeno zvýšené riziko vrozené malformace spojené s používáním benzodiazepinů během prvního trimestru těhotenství.

Po podání vysokých dávek midazolamu v posledním trimestru těhotenství, v průběhu porodu nebo jako indukční látky v anestezii při císařském řezu bylo hlášeno, že způsobuje nežádoucí účinky u matky i plodu (riziko inhalace u matky, nepravidelnosti srdeční frekvence plodu, hypotonie, zhoršené sání, hypotermie a respirační deprese u novorozence).

Navíc u dětí narozených matkám, které během poslední fáze těhotenství chronicky užívaly benzodiazepiny, se může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období u nich existuje jisté riziko rozvoje abstinenčních příznaků.

Z těchto důvodů midazolam nemá být během těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné. Je vhodnější nepoužívat ho při císařském řezu.

V případě použití midazolamu při jakémkoli chirurgickém výkonu v blízkosti termínu porodu musí být zváženo riziko pro novorozence.

Kojení

Midazolam v malých množstvích prostupuje do mateřského mléka. Kojící matky mají být poučeny o přerušení kojení na 24 hodin po podání midazolamu.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Midazolam má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Schopnost řídit a obsluhovat stroje mohou být nežádoucím způsobem ovlivněny sedací, amnézií, sníženou pozorností a zhoršenou funkcí svalstva. Před podáním midazolamu má být pacient poučen, že nesmí řídit dopravní prostředky či obsluhovat stroje, dokud nedojde k úplnému zotavení z anestezie. Lékař určí, kdy bude možné tyto aktivity opět vykonávat. Doporučuje se, aby byl pacient po propuštění z nemocnice domů doprovázen jinou osobou.

Pravděpodobnost poruch bdělosti se zvyšuje v případě nedostatečného spánku nebo konzumace alkoholu (viz bod 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Kategorie četností nežádoucích účinků podle databáze MedDRA 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.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po injekčním podání midazolamu:

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
četnost není známa	Hypersenzitivita, angioedém, anafylaktický šok
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
četnost není známa	Stav zmatenosti, dezorientace, poruchy emocí a nálady, změny libida Paradoxní reakce* zahrnující neklid, agitovanost, podrážděnost, nervozitu, hostilitu, vztek, agresivitu, úzkost, noční můry, abnormální sny, halucinace, psychózy, nevhodné chování nebo jiné nežádoucí účinky na chování, paroxysmální podrážděnost Fyzická závislost na léku a syndrom z vysazení léku Abúzus
<i>Poruchy nervového systému</i>	
četnost není známa	Mimovolní pohyby (včetně tonických/klonických pohybů a svalového třesu)*, hyperaktivita* Sedace (prodloužená a pooperační), snížená bdělost, somnolence, bolest hlavy, závrať, ataxie, anterográdní amnézie**, jejíž délka trvání přímo souvisí s podanou dávkou U předčasně narozených dětí a novorozenců byly hlášeny křeče Křeče po vysazení léku
<i>Srdeční poruchy</i>	
četnost není známa	Srdeční zástava, bradykardie, Kounisův syndrom***
<i>Cévní poruchy</i>	
četnost není známa	Hypotenze, vazodilatace, tromboflebitida, trombóza
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
četnost není známa	Respirační deprese, apnoe, respirační zástava, dyspnoe, laryngospasmus, škytavka
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
četnost není známa	Nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
četnost není známa	Kožní vyrážka, kopřivka, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
četnost není známa	Únava, erytém v místě injekce, bolest v místě injekce
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	

četnost není známa	Pády, zlomeniny****
<i>Sociální okolnosti</i>	
četnost není známa	Útočnost*

* Paradoxní reakce byly hlášeny především u dětí a starších pacientů (viz bod 4.4).

** Anterográdní amnézie může přetrvávat až do konce zákroku a v ojedinělých případech byla hlášena i prodloužená amnézie (viz bod 4.4).

*** Zejména po parenterálním podání.

**** U pacientů užívajících benzodiazepiny byly hlášeny případy pádů a zlomenin. Riziko pádů a zlomenin se zvyšuje u pacientů užívajících současně sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin existuje vyšší pravděpodobnost nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Závislost: Midazolam, a to i v terapeutických dávkách, může vést ke vzniku fyzické závislosti. Po déletrvajícím intravenózním podávání může ukončení léčby (zejména náhlé ukončení) vést k rozvoji abstinčních příznaků, včetně křečí po vysazení léku (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy abúzu léku. Vyskytly se závažné kardiopulmonální nežádoucí účinky. Život ohrožující komplikace jsou pravděpodobnější u dospělých starších 60 let a u pacientů s preexistující respirační insuficiencí nebo narušenou srdeční funkcí, zejména po příliš rychlé aplikaci nebo po podání vysoké dávky (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

4.9 Předávkování

Příznaky

Stejně jako ostatní benzodiazepiny midazolam často způsobuje ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Pokud je přípravek používán samostatně, je předávkování midazolamem zřídka život ohrožující, může však způsobit areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiopulmonální depresi a ve vzácných případech kóma. Kóma obvykle přetrvává několik hodin, ale může být protrahovaná a cyklická, zejména u starších pacientů. Respirační deprese navozená benzodiazepiny je závažnější u pacientů s respiračním onemocněním. Benzodiazepiny zesilují účinek jiných látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu.

Léčba

V závislosti na klinickém stavu pacienta mají být monitorovány vitální funkce pacienta a zahájena podpůrná léčba. Pacienti mohou vyžadovat především symptomatickou léčbu kardiopulmonálních účinků nebo účinků na centrální nervový systém.

Při perorálním podání se má vhodnou metodou, např. podáním aktivního uhlí během 1-2 hodin, zabránit další absorpci. Při užívání aktivního uhlí je u ospalých pacientů nezbytné zajistit dýchací cesty. V případě smíšeného příjmu lze zvážit provedení výplachu žaludku, nicméně nejedná se o standardní opatření.

Jestliže je deprese centrálního nervového systému závažná, je třeba zvážit použití flumazenilu, antagonisty benzodiazepinů. Je možné ho podat pouze za přísně monitorovaných podmínek.

Flumazenil má krátký poločas (přibližně hodinu), proto musí být pacienti, jimž je flumazenil podáván, důkladně monitorováni i po odeznění jeho účinku. Flumazenil musí být užíván s extrémní opatrností, pokud pacient užívá léky snižující práh záchvatů (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném použití jsou uvedeny v souhrnu údajů pro flumazenil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika a sedativa, benzodiazepinové deriváty, ATC kód: N05CD08

Midazolam je derivát ze skupiny imidazobenzodiazepinů. Jeho volná báze je lipofilní substance s nízkou rozpustností ve vodě.

Bazický dusík v pozici 2 imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje midazolamu vytvářet soli s kyselinami rozpustné ve vodě, čímž vzniká stabilní a dobře tolerovaný injekční nebo infuzní roztok.

Mechanismus účinku

Centrální působení benzodiazepinů je zprostředkováno posílením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. Afinita GABA receptoru k neurotransmiterům je v přítomnosti benzodiazepinů zvýšena prostřednictvím pozitivní alosterické modulace, která má za následek vyšší působení uvolněné GABA na postsynaptický transmembránový průtok chloridových iontů.

Farmakodynamické účinky

Farmakologický účinek midazolamu je charakterizován rychlým nástupem a krátkým trváním kvůli rychlé metabolické transformaci během krátké doby. Midazolam má výrazný sedativní a spánek navozující účinek. Má také anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky.

Po jednorázových a/nebo opakovaných dávkách midazolam zhoršuje psychomotorické funkce, ale způsobuje minimální hemodynamické změny.

Po intramuskulárním nebo intravenózním podání se objevuje krátkodobá anterográdní amnézie (pacient si nepamatuje události, které se odehrály v době nejvyšší účinnosti látky).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce po intramuskulárním podání

Midazolam je ze svalové tkáně rychle a kompletně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během 30 minut. Absolutní biologická dostupnost po intramuskulárním podání je více než 90 %.

Absorpce po rektálním podání

Midazolam je po rektálním podání absorbován rychle. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během 30 minut. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 50 %.

Distribuce

Po intravenózním podání midazolamu se na křivce plazmatické koncentrace v čase vytváří jedna nebo dvě odlišné distribuční fáze. Distribuční objem v rovnovážném stavu je 0,7 až 1,2 l/kg.

Midazolam je z 96-98 % vázán na plazmatické bílkoviny, zejména albumin. Midazolam pomalu a v malých množstvích přestupuje do cerebrospinálního moku. U člověka bylo také prokázáno, že midazolam pomalu přestupuje placentární bariérou do fetálního oběhu. Malá množství midazolamu byla detekována v mateřském mléce. Midazolam není substrátem transportérů léčiv.

Biotransformace

Midazolam je téměř úplně eliminován biotransformací. Odhaduje se, že frakce dávky metabolizovaná játry je 30-60 %. Midazolam je hydroxylován izoenzymy cytochromu P450 CYP3A4 a CYP3A5. Jeho hlavním metabolitem v plazmě i moči je 1'-hydroxymidazolam.

Plazmatické koncentrace 1'-hydroxymidazolamu představují 12 % koncentrace mateřské sloučeniny. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale jen s minimálním přispěním (kolem 10 %) k celkovému efektu intravenózního midazolamu.

Eliminace

U zdravých dobrovolníků se eliminační poločas midazolamu pohybuje mezi 1,5 a 2,5 hodinami.

Plazmatická clearance je v rozmezí 300 až 500 ml/min. Midazolam je vylučován převážně ledvinami

(60-80 % dávky podané injekčně) jako 1'-hydroxymidazolam konjugovaný glukuronidem. Méně než 1 % dávky se močí vyloučí v nezměněné podobě. Eliminační poločas 1'-hydroxymidazolamu je kratší než 1 hodina. Kinetika eliminace midazolamu podávaného intravenózní infuzí je podobná té po bolusové injekci. Opakované podávání midazolamu neindukuje enzymy metabolizující léčivo.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

U dospělých pacientů starších 60 let může být eliminační čas prodloužen až 4násobně.

Pediatrická populace

Zatímco absorpce po rektálním podání midazolamu je podobná u dětí i u dospělých, biologická dostupnost u dětí je nižší (5-18 %). Ve srovnání s dospělými je u dětí ve věku 3-10 let eliminační poločas po intravenózním a rektálním podání kratší (1-1,5 hodiny). Tento rozdíl odpovídá zvýšené metabolické clearance u dětí.

Novorozenci

Eliminační poločas je u novorozenců průměrně 6-12 hodin, pravděpodobně jako důsledek nezralosti jater, a clearance je snížena. U novorozenců s poruchou funkce jater a ledvin spojenou s asfyxií je riziko vytváření neočekávaně vysokých sérových koncentrací midazolamu způsobené významně sníženou a variabilní clearance (viz bod 4.4).

Obézní pacienti

Průměrný poločas je u obézních pacientů delší než u pacientů neobézních (5,9 versus 2,3 hodiny). Je to důsledek přibližně 50% zvýšení distribučního objemu vztaženého na celkovou tělesnou hmotnost. Clearance se u obézních a neobézních pacientů významně nemění.

Pacienti s poruchou funkce jater

Eliminační poločas může být u cirhotických pacientů v porovnání se zdravými dobrovolníky delší a clearance nižší (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika nenávyčného midazolamu není u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin změněna. Farmakologicky mírně aktivní hlavní metabolit midazolamu glukuronid 1'-hydroxymidazolam, který je vylučován ledvinami, se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kumuluje. Tato kumulace vede k prodloužené sedaci. Proto má být midazolam podáván s opatrností a titrován k dosažení požadovaného účinku (viz bod 4.4).

Kriticky nemocní pacienti

Eliminační poločas midazolamu je u kriticky nemocných pacientů prodloužen až 6násobně.

Pacienti se srdeční insuficiencí

U pacientů s kongestivním srdečním selháním je eliminační poločas ve srovnání se zdravými subjekty delší (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné další relevantní preklinické údaje určené předepisujícímu lékaři, které by byly nad rámec údajů popsaných v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Midazolam Kalceks se nesmí ředit 6% roztokem Macrodex v glukóze.

Midazolam Kalceks nesmí být mísen s alkalickými injekčními roztoky.

Midazolam se sráží v roztocích obsahujících hydrogenuhličitan.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**: 4 roky

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: 5 let

Po otevření ampulky

Po otevření musí být léčivý přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a na dobu 3 dnů při teplotě 2-8 °C s následujícími infuzními roztoky: 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% a 10% roztokem glukózy, Ringerovým roztokem a Hartmannovým roztokem.

Z mikrobiologického hlediska mají být roztoky použity okamžitě. Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte ampulky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla I. třídy s bodem označujícím místo zlomu, obsahující 1 ml, 3 ml nebo 10 ml roztoku (pro 5 mg/ml) a 5 ml roztoku (pro 1 mg/ml).

Velikost balení: 5 nebo 10 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

- 0,9% roztok chloridu sodného
- 5% roztok glukózy
- 10% roztok glukózy
- Ringerův roztok
- Hartmannův roztok

Pro intravenózní infuzi lze obsah ampulky přípravku Midazolam Kalceks naředit jedním z výše uvedených roztoků v poměru 15 mg midazolamu na 100 až 1 000 ml infuzního roztoku.

Midazolam Kalceks je určen pouze k jednorázovému použití.

Roztok musí být před použitím vizuálně zkontrolován. Může být použit pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**: 57/396/20-C

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: 57/366/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**: 23. 9. 2021

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: 29. 8. 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: 23. 2. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 11. 2023