sp.zn. sukls108426/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DORMICUM 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje midazolamum 5 mg ve formě midazolami hydrochloridum.

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje midazolamum 5 mg.

Jedna ampulka o objemu 10 ml obsahuje midazolamum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík (max. 2,61 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok prakticky prostý částic

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

U dospělých
- k navození sedace při zachovaném vědomí před a v průběhu diagnostického nebo terapeutického zákroku s nebo bez lokální anestezie
- při anestezii
    - jako premedikace před úvodem do anestezie
    - k navození anestezie
    - jako zahajovací nebo sedativní složka při kombinované anestezii
- k sedaci na jednotkách intenzívní péče.

U dětí
- k navození sedace při zachovaném vědomí před a v průběhu diagnostického nebo terapeutického zákroku s nebo bez lokální anestezie
- při anestezii
    - jako premedikace před úvodem do anestezie
- k sedaci na jednotkách intenzívní péče.

4.2 Dávkování a způsob podání

Standardní dávkování:

Midazolam je účinné sedativum vyžadující titraci a pomalé podávání. Titrace je přísně doporučována k bezpečnému dosažení požadované úrovně sedace, která odpovídá klinické potřebě, fyzickému stavu, věku pacienta a souběžné medikaci. U pacientů nad 60 let,

oslabených, chronicky nemocných a dětí je třeba dávku stanovit opatrně, se zřetelem na možné rizikové faktory u daného pacienta. Standardní dávkování je uvedeno v následující tabulce a další detaily v následujícím textu.

Tabulka 1: Standardní dávkování

Indikace	**Dospělí do 60 let**	**Dospělí nad 60 let, oslabení či chronicky nemocní**	**Děti**
Sedace (při zachovaném vědomí)	***i.v.*** Iniciální dávka: 2 – 2,5 mg Titrační dávka: 1 mg Celková dávka: 3,5 – 7,5 mg	***i.v.*** Iniciální dávka: 0,5 – 1 mg Titrační dávka: 0,5 - 1 mg Celková dávka: do 3,5 mg	***i.v. – pacienti od 6 měsíců do 5 let*** Iniciální dávka: 0,05 – 0,1 mg/kg Celková dávka: do 6 mg ***i.v. – pacienti od 6 do 12 let*** Iniciální dávka: 0,025 – 0,05 mg/kg Celková dávka: do 10 mg ***rektální aplikace u dětí nad 6 měsíců*** 0,3 – 0,5 mg/kg ***i.m. u dětí od 1 do 15 let*** 0,05 – 0,15 mg/kg
Premedikace před anestezií	***i.v.*** 1 – 2 mg opakovaně ***i.m.*** 0,07 – 0,1 mg/kg	***i.v.*** Iniciální dávka: 0,5 mg V případě potřeby zvyšovat pomalou titrací ***i.m.*** 0,025 – 0,05 mg/kg	***rektální aplikace u dětí nad 6 měsíců*** 0,3 – 0,5 mg/kg ***i.m. u dětí od 1 do 15 let*** 0,08 – 0,2 mg/kg
Úvod do anestezie	***i.v.*** 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 bez premedikace)	***i.v.*** 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 bez premedikace)	
Sedativní složka v kombinované anestezii	***i.v.*** intermitentně 0,03 – 0,1 mg/kg nebo kontinuální infuze 0,03 – 0,1 mg/kg/h	***i.v.*** dávky nižší než doporučované pro dospělé do 60 let	
Sedace na jednotkách intenzivní péče	***i.v.*** Nasycovací dávka: 0,03 – 0,3 mg/kg v dílčích dávkách po 1 – 2,5 mg		***i.v. u novorozenců s gestačním věkem do 32 týdnů*** 0,03 mg/kg/h

	Udržovací dávka: 0,03 – 0,2 mg/kg/h	***i.v. u novorozenců s gestačním věkem nad 32 týdnů a u dětí do 6 měsíců*** 0,06 mg/kg/h ***i.v. u dětí nad 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

Pro sedaci se zachovaným vědomím před diagnostickými či chirurgickými intervencemi je midazolam podáván intravenózně. Velikost dávky je individuální a musí být titrována. Neměla by být aplikována rychle, či formou jednoho bolusu. Nástup sedace může být individuálně rozdílný, v závislosti na fyzickém stavu pacienta a konkrétním způsobu dávkování (například rychlosti podání a množství podané látky). V případě nutnosti mohou být dle individuální potřeby aplikovány dávky další. Midazolam začíná působit přibližně za 2 minuty po aplikaci a maximálního účinku je dosaženo za 5 - 10 minut.

Dospělí:
Intravenózní injekce by měla být podávána pomalu (přibližně rychlostí 1 mg za 30 sekund). U dospělých pacientů do 60 let věku je doporučovaná počáteční dávka 2 - 2,5 mg, podaných 5 - 10 minut před začátkem výkonu. Pokud je třeba, mohou být dále podány další dávky po 1 mg. Průměrná celková dávka se pohybuje v rozmezí 3,5 – 7,5 mg. Celková dávka vyšší než 5 mg obvykle nebývá nutná.
U pacientů starších 60 let a oslabených či chronicky nemocných pacientů musí být počáteční dávka snížena na 0,5 – 1,0 mg a podána 5-10 minut před začátkem výkonu. V případě potřeby mohou být podány další dávky po 0,5 – 1 mg. Protože u těchto pacientů může být maximální účinek dosažen pomaleji, dodatečné dávky midazolamu by měly být titrovány velmi pomalu a opatrně. Celková dávka obvykle nepřesahuje 3,5 mg.

Děti:
Intravenózní podání: Dávku midazolamu je nutno pomalu titrovat až k dosažení požadovaného klinického účinku. Aplikace počáteční dávky by měla trvat 2-3 minuty. Dále je třeba počkat dalších 2-5 minut a zhodnotit dosavadní účinek midazolamu. Pokud je sedace nedostatečná, pokračuje se titrováním po malých dávkách až k dosažení požadovaného stupně. Dětem mladším 5 let je obvykle nutné podat výrazně vyšší dávky (mg/kg) než dětem starším a dospívajícím.

- *Pediatričtí pacienti mladší než 6 měsíců*: děti mladší než 6 měsíců jsou zvláště citlivé k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci. Z tohoto důvodu není použití sedace při zachovaném vědomí u dětí mladších 6 měsíců doporučováno.
- *Pediatričtí pacienti ve věku od 6 měsíců do 5 let*: Iniciální dávka je 0,05 – 0,1 mg/kg; k dosažení požadovaného výsledku může být zapotřebí celková dávka až do 0,6 mg/kg, ale neměla by překročit 6 mg. S vyššími dávkami může být spojena prodloužená sedace a riziko hypoventilace.
- *Pediatričtí pacienti od 6 do 12 let*: Počáteční dávka je 0,025 – 0,05 mg/kg; celková dávka může být zvýšena až do 0,4 mg/kg, ale maximálně do 10 mg. S vyššími dávkami je spojen výskyt prolongované sedace a riziko hypoventilace.
- *Pediatričtí pacienti od 12 do 16 let*: Dávkování je stejné jako u dospělých.

Rektální aplikace: celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje od 0,3 do 0,5 mg/kg. Rektální podání roztoku z ampule se uskutečňuje pomocí plastového aplikátoru, upevněného

na stříkačce. Jestliže je objem podávané látky příliš malý, může být doplněn vodou do celkového množství 10 ml. Celková dávka by měla být podána najednou, aby se předešlo opakované rektální aplikaci. Tento způsob aplikace není doporučován u dětí do 6 měsíců, protože není k dispozici dostatečné množství informací u této věkové kategorie.

Intramuskulární podání: používané dávky se pohybují v rozmezí od 0,05 do 0,15 mg/kg. Celková dávka větší než 10 mg není obvykle nutná. Tento způsob podání by měl být používán jen ve výjimečných případech. Protože je i.m. podání bolestivé, je preferována rektální aplikace.

U dětí vážících méně než 15 kg nejsou doporučovány roztoky midazolamu o koncentracích nad 1 mg/ml, vyšší koncentrace by měly být naředěny na koncentraci 1 mg/ml.

DÁVKOVÁNÍ PŘI ANESTEZII

PREMEDIKACE

Premedikace midazolamem krátce před zákrokem vyvolává sedaci (navození ospalosti či netečnosti, snížení obávaného napětí) a vede k eliminaci nepříjemných vzpomínek na předoperační období. Přípravek Dormicum může být také podán v kombinaci s anticholinergiky. V této indikaci se aplikuje i.v. nebo hluboko intramuskulárně, do velkého svalu, 20 - 60 minut před zahájením anestezie, nebo u dětí výhodněji rektální cestou (viz dále). Po podání premedikace je nutné důkladné a nepřetržité sledování pacienta, protože existuje interindividuální rozdílnost v efektu látky a mohou se objevit příznaky z předávkování.

***Dospělí**:*
K předoperační sedaci a eliminaci nepříjemných vzpomínek na předoperační období bývá doporučována u dospělých v dobré fyzické kondici (ASA - hodnocení fyzického stavu I & II) a ve věku do 60 let dávka 1 – 2 mg i.v. opakovaná dle potřeby nebo 0,07 - 0,1 mg/kg intramuskulárně. Dávka musí být redukována a individualizována u starších 60 let, oslabených a chronicky nemocných pacientů. Doporučená iniciální i.v. dávka je 0,5 mg, která by měla být podle potřeby pomalu dotitrována. Při i.m. podání je doporučována dávka 0,025 - 0,05 mg/kg. V případě konkomitantního podávání narkotik by dávka midazolamu měla být snížena. Obvyklá dávka je 2-3 mg.

Pediatričtí pacienti:

Novorozenci a děti mladší 6 měsíců:

Použití u dětí mladších 6 měsíců se nedoporučuje, neboť v této věkové skupině je k dispozici pouze omezené množství údajů.

Děti starší 6 měsíců:

Rektální aplikace: Celková dávka midazolamu se obvykle pohybuje od 0,3 do 0,5 mg/kg a měla by být podána 15 - 30 minut před zahájením anestezie. Roztok se aplikuje rektálně za pomoci plastického aplikátoru připevněného ke stříkačce. Pokud je množství podávané látky příliš malé, může být doplněno vodou do celkového objemu 10 ml.

Intramuskulární podání: Protože je nitrosvalová injekce bolestivá, měla by být používána jen ve výjimečných případech. Rektální aplikace je výhodnější. Ale dávky midazolamu od 0,08 do 0,2 mg/kg, podané intramuskulárně, jsou efektivní a bezpečné. U dětí ve věku 1 - 15 let se podávají dávky midazolamu, které jsou ve vztahu k tělesné hmotnosti proporcionálně vyšší než u dospělých.

U dětí s tělesnou hmotností menší než 15 kg není doporučován roztok midazolamu o vyšší koncentraci než 1 mg/ml. Vyšší koncentrace je nutno na tuto hodnotu naředit.

NAVOZENÍ ANESTEZIE

Dospělí

Individuální odpověď na podání midazolamu, před podáním dalších anestetik, při úvodu do anestezie je různá. K dosažení žádoucího efektu musí být dávka titrována v závislosti na věku a klinickém stavu pacienta. Pokud je midazolam používán před nebo v kombinaci s dalšími intravenózně či inhalačně podávanými látkami k indukci anestezie, iniciální dávka všech použitých látek by měla být signifikantně redukována – obvyklá iniciální dávka jednotlivých látek by měla být v tomto případě snížena na 25 %. Požadované úrovně anestezie se dosahuje postupnou titrací. Intravenózní indukční dávka midazolamu by měla být podávána pomalu a v dílčích množstvích. Každé takové dílčí množství (maximálně 5 mg) je třeba podávat 20 - 30 sekund, a to v intervalu 2 minut.

- U *premedikovaných* dospělých pacientů do 60 let je obvykle dostatečná intravenózní dávka od 0,15 do 0,2 mg/kg. U *nepremedikovaných* dospělých pacientů pod 60 let může být dávka vyšší (0,3 - 0,35 mg/kg intravenózně). Pokud nedojde ke kompletní indukci anestezie, může být přidáno množství midazolamu odpovídající asi 25 % iniciální dávky, popřípadě je navození anestezie dokončeno inhalačními anestetiky. U rezistentních případů je možné použít až 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti, ale takto vysoké dávky prodlužují ukončení anestezie.
- U *premedikovaných* dospělých nad 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů by dávka měla být významně snížena, např. až na 0,05 – 0,15 mg/kg, podává se intravenózně v průběhu 20 až 30 vteřin a účinek nastává po 2 minutách. *Nepremedikovaní* dospělí pacienti nad 60 let obvykle potřebují k navození anestezie dávku vyšší, je doporučováno iniciálně podat 0,15 – 0,3 mg/kg. Nepremedikovaní pacienti se závažným systémovým onemocněním či jiným oslabením potřebují k indukci anestezie dávky nižší. Postačí iniciálně 0,15 – 0,25 mg /kg.

SEDATIVNÍ SLOŽKA PŘI KOMBINOVANÉ ANESTEZII

Dospělí

Midazolam může být použit i jako sedativní komponenta v kombinované anestezii jedním z následujících způsobů: buď formou intermitentních malých intravenózních dávek (v rozmezí od 0,03 do 0,1 mg/kg), nebo kontinuální intravenózní infuzí (0,03 – 0,1 mg/kg/h) typicky v kombinaci s analgetiky. Dávka a intervaly mezi dávkami se různí podle pacientovy individuální reakce. U dospělých nad 60 let, oslabených a chronicky nemocných pacientů jsou udržovací dávky nižší.

SEDACE NA JEDNOTKÁCH INTENZIVNÍ PÉČE

Požadovaného stupně sedace se dosahuje postupnou titrací midazolamu, po které následuje kontinuální i.v. infuze nebo intermitentní bolusové podávání s přihlédnutím ke klinické potřebě, tělesnému stavu, věku pacienta a souběžné medikaci (viz bod 4.5).

Dospělí

Úvodní i.v. dávka (0,03 – 0,3 mg/kg) by měla být podávána pomalu a postupně – v dílčích množstvích. Každou dílčí dávku (1- 2,5 mg) je třeba podávat 20 - 30 sekund ve 2minutových intervalech. U pacientů s hypovolémií, vazokonstrikcí nebo hypotermií by se měla úvodní dávka snížit nebo se může i vynechat. Pokud je midazolam podáván zároveň s účinnými analgetiky, mělo by být analgetikum podáno jako první, aby mohl být midazolam postupně titrován až na vrcholu sedace způsobené analgetikem.

Intravenózní udržovací dávka midazolamu se pohybuje v rozmezí 0,03 - 0,2 mg/kg/h. U pacientů s hypovolémií, vazokonstrikcí nebo hypotermií by se měla udržovací dávka

redukovat. Úroveň sedace je třeba pravidelně sledovat. U dlouhodobé sedace se může rozvinout tolerance a dávky se musí zvyšovat.

Novorozenci a děti do 6 měsíců

Novorozencům s gestačním věkem 32 týdnů a nižším se podává midazolam ve formě kontinuální i.v. infuze o rychlosti 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min). Novorozencům s gestačním věkem vyšším než 32 týdnů a dětem do 6 měsíců se podává midazolam ve formě i.v. kontinuální infuze o rychlosti 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min).

Úvodní i.v. dávka se u předčasně narozených dětí, novorozenců a dětí do 6 měsíců nedoporučuje, ale v prvních několika hodinách podávání může být infuze midazolamu k dosažení terapeutických plazmatických hladin zrychlena. Především po prvních 24 hodinách aplikace by měla být rychlost infuze často a pečlivě kontrolována a popřípadě snižována tak, aby byly podávány co možná nejnižší účinné dávky a bylo tak sníženo nebezpečí lékové kumulace.

Je nutné pečlivě monitorovat dýchání a saturaci kyslíkem.

Děti nad 6 měsíců

K navození požadovaného klinického účinku se podává úvodní intravenózní dávka 0,05 - 0,2 mg/kg u intubovaných a ventilovaných pediatrických pacientů pomalu po dobu minimálně 2 – 3 minut. Midazolam nesmí být aplikován intravenózně rychle. Po úvodní dávce následuje kontinuální intravenózní infuze o rychlosti 0,06 – 0,12 mg/kg/h (1 - 2 µg/kg/min). Pokud je třeba, rychlost infuze může být snížena nebo zvýšena (přibližně až o 25 %), nebo může být ke zvýšení či udržení požadovaného účinku přidána další i.v. dávka midazolamu.

Pokud je midazolam podáván hemodynamicky nestabilním pacientům, musí být obvyklá úvodní dávka titrována po malých dílčích dávkách za pečlivé monitorace hemodynamického stavu (například sledování případného rozvoje hypotenze). Tito pacienti jsou také citliví na možnou depresi dechu způsobenou midazolamem a vyžadují proto pečlivé sledování respiračních funkcí a kyslíkové saturace.

U nedonošených dětí, novorozenců a dětí s tělesnou hmotností do 15 kg není doporučován roztok midazolamu o koncentraci vyšší než 1mg/ml; vyšší koncentrace musí být na požadovanou úroveň 1 mg/ml naředěny.

Použití u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin může být podání přípravku Dormicum doprovázeno prohloubenou a prodlouženou sedací i s možnou klinicky významnou respirační a kardiovaskulární depresí. Aby bylo dosaženo požadovaného účinku, má se přípravek Dormicum této populaci pacientů pečlivě dávkovat a titrovat. U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) je farmakokinetika nenavázaného midazolamu po jednorázové i.v. dávce podobná jako u zdravých dobrovolníků. U pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP) však po dlouhodobé infuzi průměrná doba trvání sedativního účinku u pacientů s renálním selháním byla mnohem vyšší, s největší pravděpodobností v důsledku kumulace α-hydroxymidazolam glukuronidu.

Pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), kteří dostávali midazolam pro navození anestezie, nejsou k dispozici žádné specifické údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se snižuje clearance i.v. podávaného midazolamu a

následně dochází ke zvýšení terminálního poločasu. Proto mohou být klinické účinky zesílené a mohou trvat déle. Potřebnou dávku midazolamu může být nutné snížit a titrovat pro dosažení požadovaného účinku. Je třeba zajistit řádné monitorování vitálních funkcí pacienta (viz bod 4.4).

Pediatričtí pacienti

Viz výše a bod 4.4.

Návod k použití

Přípravek Dormicum v ampulích je určen k jednorázovému použití.
Návod na ředění léčivého přípravku před podáváním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Dormicum je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku, benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Tento přípravek nesmí být používán k sedaci se zachovaným vědomím u pacientů se závažným respiračním selháním či s akutní dechovou depresí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek podléhá ustanovení zákona o návykových látkách.
Midazolam smí podávat pouze zkušený lékař na pracovišti, které je plně vybaveno zařízením pro monitorování a podporu dýchacích a kardiovaskulárních funkcí pacienta a má k dispozici personál speciálně vyškolený v rozpoznávání a postupech léčby očekávaných nežádoucích účinků zahrnujících respirační a srdeční resuscitaci. Byly hlášeny závažné kardiorespirační nežádoucí účinky. Mohou zahrnovat respirační depresi, apnoe, respirační a/nebo srdeční zástavu. Takové život ohrožující situace jsou častější, pokud je injekce aplikována příliš rychle nebo pokud je podána příliš velká dávka (viz bod 4.8).
Při navození sedace se zachovaným vědomím u pacientů s poruchami dýchání je třeba postupovat se zvláštní opatrností.

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychotického onemocnění.

Pediatričtí pacienti do 6 měsíců jsou zvláště citliví k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je nutná titrace dílčími dávkami do dosažení klinického efektu a pečlivé sledování dýchání a saturace kyslíkem.
Pokud je midazolam používán k premedikaci, je nutné odpovídající sledování pacienta po podání látky, protože existuje individuální citlivost a mohou se objevit příznaky z předávkování.
Zvláštní pozornost je nutno věnovat pacientům s vysokým rizikem:
- dospělým nad 60 let
- chronicky nemocným či oslabeným pacientům, například:
  - pacientům s chronickou respirační insuficiencí;
  - pacientům s chronickým renálním selháváním, poruchou jaterních (u pacientů s těžkou poruchou funkce jater mohou benzodiazepiny navodit nebo zhoršit encefalopatii) či kardiálních funkcí;
  - pediatrickým pacientům, zvláště s kardiovaskulární nestabilitou.

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

Podobně jako u jiných látek, které tlumí funkce centrálního nervového systému a/nebo mají myorelaxační účinky, je potřeba postupovat obzvláště opatrně při podávání midazolamu

pacientům s myastenií gravis.

Tolerance

Při používání midazolamu k dlouhodobé sedaci na jednotkách intenzivní péče (JIP) je popisován určitý pokles jeho účinnosti.

Závislost

Pokud provádíme déletrvající sedaci pacientů na JIP, musíme mít na paměti, že může dojít k rozvoji fyzické závislosti. Riziko se zvyšuje s rostoucí dávkou a dobou trvání léčby a rovněž je vyšší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu a/nebo drog (viz bod 4.8).

Abstinenční příznaky

Pokud se rozvine fyzická závislost během prolongované léčby midazolamem na JIP, je náhlé ukončení terapie spojeno s abstinenčními příznaky. Mohou se objevit bolesti hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, tenze, poruchy spánku, neklid, zmatenost, podrážděnost, změny nálady, halucinace a křeče. V závažných případech mohou nastat následující příznaky: depersonalizace, parestezie, přecitlivělost na světlo, hluk a tělesný kontakt. Protože riziko abstinenčních příznaků je větší po náhlém přerušení léčby, doporučuje se postupné snižování dávky.

Amnézie

Při terapeutických dávkách může nastat anterográdní amnézie, přičemž riziko se u vyšších dávek zvyšuje (často je tento efekt velice žádoucí, například před a při chirurgickém nebo diagnostickém výkonu), její trvání je přímo úměrné velikosti dávky. Prolongovaná amnézie může způsobit problémy hlavně u ambulantních pacientů, kteří bývají po zákroku propouštěni domů. Pokud byl pacientům podán midazolam parenterálně, mají být odesíláni domů pouze s doprovodem.

Paradoxní reakce

Při podávání midazolamu byly popisovány paradoxní reakce jako například neklid, agitovanost, podrážděnost, mimovolní pohyby (včetně tonicko/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 příznaky se mohou objevit po vyšších dávkách a/nebo po příliš rychlé aplikaci léku. Větší náchylnost k takovým reakcím byla pozorována u dětí a starších pacientů. Pokud by to nastalo, je nutné zvážit vysazení přípravku.

Odlišná eliminace midazolamu

Eliminace midazolamu z organizmu může být alterována u pacientů, kteří užívají léky inhibující či indukující cytochrom CYP3A4. U těchto pacientů je zapotřebí náležitě upravit dávku midazolamu (viz bod 4.5).

Eliminace léku může být také zpomalena u pacientů s jaterní dysfunkcí, nízkým srdečním výdejem a u novorozenců (viz bod 5.2).

Spánková apnoe

Midazolam v injekční formě má být u pacientů se syndromem spánkové apnoe používán s extrémní opatrností a pacienti musí být pravidelně sledováni.

Předčasně narozené děti a novorozenci

Pokud je prováděna sedace u *neintubovaných pacientů*, je nutno věnovat zvýšenou pozornost možnému rozvoji apnoe. Vyžaduje se pečlivé sledování dýchání a saturace kyslíkem. Vyhýbáme se rychlé aplikaci léku u novorozenců. U novorozených dětí mívají některé orgány sníženou funkci a/nebo jsou ještě nezralé, a proto jsou více vulnerabilní k hlubokému a/nebo

prodlouženému účinku midazolamu na respiraci. U pediatrických pacientů s kardiovaskulární nestabilitou byly popsány nežádoucí hemodynamické účinky; je nutno se vyvarovat rychlé aplikaci léku v této populaci pacientů.

Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců

U této populace je navození sedace midazolamem indikováno pouze na JIP.

Pediatričtí pacienti mladší 6 měsíců jsou obzvláště vulnerabilní k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci, proto je k navození klinického účinku nezbytně nutná titrace po malých dávkách a pečlivé monitorování respiračních funkcí a saturace kyslíkem (viz výše, odstavec *Předčasně narozené děti a novorozenci).*

Konkomitantní užívání alkoholu / látek tlumících CNS

Současného použití midazolamu spolu s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS je třeba se vyvarovat. Při konkomitantním užití může dojít ke zvýšení klinického účinku midazolamu, což může zahrnovat závažnou sedaci, která může mít za následek bezvědomí, klinicky relevantní respirační a/nebo kardiovaskulární depresi nebo úmrtí (viz bod 4.5).

Rizika plynoucí ze současné terapie s opioidy

Současné používání přípravku Dormicum a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Dormicum), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat Dormicum současně 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 známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich ošetřovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Anamnéza zneužívání alkoholu nebo drog

U pacientů s anamnézou abúzu alkoholu nebo drog je třeba se podávání midazolamu i jiných benzodiazepinů vyvarovat.

Kritéria pro propuštění z nemocnice

Po aplikaci midazolamu je možné pacienta propustit z nemocnice nebo z ambulance pouze pokud to doporučí ošetřující lékař a v doprovodu jiné dospělé osoby. Doporučuje se, aby byl pacient po propuštění doprovázen na cestě domů.

Ampulka o objemu 1 ml:
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ampulka o objemu 10 ml:
Tento léčivý přípravek obsahuje 26,1 mg sodíku v jedné ampulce, což odpovídá 1,3 % 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 3A (CYP3A4, CYP3A5).
Inhibitory a induktory CYP3A4 mají potenciál zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci a následně i účinky midazolamu, tudíž je zapotřebí příslušně upravit potřebnou dávku.

Není známo, že by midazolam ovlivňoval farmakokinetiku jiných látek.

Při společném podáváni s inhibitory CYP3A mohou být klinické účinky midazolamu silnější a také déle trvající a může být nutná nižší dávka. Naopak při společném podání s induktory CYP3A může být účinek midazolamu slabší a trvající kratší dobu a může být nutná vyšší dávka.
V případě indukce a ireverzibilní inhibice CYP3A (takzvaná mechanism-based „sebevražedná“ inhibice) může po podání modulátoru CYP3A účinek na farmakokinetiku midazolamu přetrvávat několik dnů až několik týdnů. Příklady „mechanism-based“ CYP3A inhibitorů zahrnují antibakteriální látky (např. klarihtromycin, erythromycin, isoniazid); anti-retrovirové látky (např. inhibitory HIV proteázy, jako je ritonavir (včetně ritonavirem potencovaných inhibitorů proteázy), delavirdin; blokátory kalciových kanálů (např. verapamil, diltiazem); inhibitory tyrozinkinázy (např. imatinib, lapatinib, idelalisib); nebo modulátor estrogenového receptoru raloxifen a některé rostlinné složky (např. bergamotin)). Ethinylestradiol kombinovaný s norgestrelem nebo gestodenem, používaný jako hormonální antikoncepce ani grapefruitová šťáva (200 ml) neovlivňovaly, na rozdíl od jiných „mechanism-based“ inhibitorů, klinicky významnou měrou expozici midazolamu.

Farmakokinetické interakce s inhibitory nebo induktory CYP3A4 se více projevují při perorálním než při intravenózním užití midazolamu, protože CYP3A4 není omezen pouze na játra, ale vyskytuje se i ve střevní stěně. Proto je při perorální cestě podání ovlivněna jak systémová clearance, tak biologická dostupnost, zatímco při parenterální cestě podání je efektivní pouze změna systémové clearance.
Po jednorázovém i.v. podání midazolamu je v důsledku inhibice CYP3A4 ovlivnění maximálního klinického efektu malé, i když trvání tohoto účinku může být dlouhodobé. Po déletrvajícím podávání midazolamu se však zvyšuje rozsah a trvání účinku, pokud dochází k inhibici CYP3A4.
Nejsou k dispozici žádné studie zabývající se modulováním účinku CYP3A4 z hlediska farmakokinetiky midazolamu po rektálním a intramuskulárním podání. Lze očekávat, že tyto interakce budou méně výrazné u rektálního podání než u perorální cesty podání, kdy látka prochází celým zažívacím traktem. Po i.m. podání by se efekt modulace CYP3A4 neměl oproti i.v. podání nijak podstatně lišit.
Z těchto důvodů se během užívání midazolamu doporučuje důkladně monitorovat klinické účinky a vitální funkce, mít na paměti, že se účinky mohou zesilovat a mohou při současném podání CYP3A4 inhibitoru trvat déle.
Obzvláště u pacientů dostávajících silné inhibitory CYP3A4 např. během intenzivní péče může mít podávání vysokých dávek nebo déletrvající infuze midazolamu za následek dlouhodobý hypnotický efekt, zpomalené uzdravení a respirační depresi; úprava dávkování je proto nutná.
S ohledem na indukci by mělo být uváženo, že indukční proces vyžaduje několik dní pro dosažení maximálního účinku a několik dní také trvá, než odezní. Na rozdíl od několikadenní léčby induktorem lze při krátkodobé léčbě očekávat méně zjevné výsledné interakce s midazolamem. Při užití silných induktorů však relevantní indukci nelze vyloučit ani při krátkodobé léčbě.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Dormicum) spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Látky inhibující CYP3A4

Azolová antimykotika

Ketokonazol a vorikonazol zvyšuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu 5násobně, resp. 3-4násobně a terminální poločas zvyšují zhruba 3násobně. Současné parenterální podávání midazolamu a těchto silných inhibitorů CYP3A4 má být prováděno pouze na JIP nebo v podobných zařízeních, kde je možné zajistit důkladné monitorování klinického stavu pacienta a odpovídající lékařskou péči v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je zapotřebí zvážit rozložení a přizpůsobení dávky, zejména pokud je podávána více než jedna i.v. dávka midazolamu. Shodné doporučení platí i pro ostatní azolová antimykotika (viz dále), neboť i zde byl hlášen zvýšený sedativní účinek v kombinaci s midazolamem (i když zvýšení bylo menší než u ketokonazolu).

Flukonazol a itrakonazol zvyšují plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu 2-3násobně. Itrakonazol zvyšuje terminální poločas 2,4násobně, flukonazol jej zvyšuje 1,5násobně.

Posakonazol zvyšuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu přibližně 2násobně.

Je třeba mít na paměti, že při perorálním podávání midazolamu může být jeho expozice mnohonásobně vyšší než ve výše uvedených případech, zejména v případě ketokonazolu, itrakonazolu a vorikonazolu.

Makrolidová antibiotika

Erythromycin zvyšuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu přibližně 1,6- až 2násobně a současně zvyšuje terminální poločas midazolamu 1,5- až 1,8násobně.

Klarithromycin zvyšuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu až 2,5násobně a současně zvyšuje terminální poločas midazolamu 1,5- až 2násobně.

Doplňující údaje z perorálního podání midazolamu
Telithromycin zvýšil plazmatickou hladinu perorálního midazolamu 6násobně.
Roxithromycin: ačkoli nejsou dostupné údaje týkající se současného podávání roxithromycinu a i.v. midazolamu, mírný efekt na terminální poločas midazolamu po perorálním užití tablet (zvýšení o 30 %) naznačuje, že účinky roxithromycinu na i.v. budou méně významné.

Intravenózní anestetika
Rozložení intravenózního midazolamu bylo změněno i intravenózním propofolem (AUC a poločas se zvýšily 1,6násobně).

Inhibitory proteáz
Sachinavir a ostatní inhibitory proteáz HIV: současné podávání proteázových inhibitorů může zapříčinit velké zvýšení koncentrace midazolamu. Po současném podání ritonavirem potencovaného lopinaviru je plazmatická koncentrace intravenózního midazolamu zvýšena 5,4krát, přičemž podobný vzestup se týká i terminálního poločasu. Při současném podávání parenterálního midazolamu a inhibitorů proteáz HIV je třeba dodržet stejný léčebný postup, který je popsán výše pro azolová antimykotika (ketokonazol).
Inhibitory HCV proteáz: 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 údaje z perorálního podání midazolamu
Na základě údajů pro ostatní CYP3A4 inhibitory lze očekávat, že plazmatická koncentrace midazolamu bude mnohem vyšší, pokud je midazolam podáván perorálně. Proto by proteázové inhibitory neměly být užívány současně s perorálně podávaným midazolamem.

Antagonisté H2 receptoru histaminu

Cimetidin zvýšil plazmatické koncentrace midazolamu v rovnovážném stavu o 26 %.

Blokátory vápníkových kanálů
Diltiazem: jednorázová dávka diltiazemu podávaná pacientům podstupujícím bypass koronární tepny zvýšila plazmatickou koncentraci intravenózního midazolamu přibližně o 25 % a terminální poločas byl prodloužen o 43 %. Po perorálním podání midazolamu byl pozorován 4násobný vzestup AUC.
Doplňující údaje z perorálního podání midazolamu
Verapamil zvýšil plazmatickou koncentraci perorálně podávaného midazolamu 3násobně. Terminální poločas midazolamu se prodloužil o 41 %.

Různé látky / rostlinné přípravky
Atorvastatin měl za následek 1,4násobné zvýšení plazmatické koncentrace i.v. midazolamu při srovnání s kontrolní skupinou.
Intravenózní fentanyl je slabým inhibitorem eliminace midazolamu: AUC a poločas i.v. midazolamu se v přítomnosti fentanylu zvýšily 1.5násobně.

Doplňující údaje z perorálního podání midazolamu
Nefazodon zvyšuje plazmatickou koncentraci p.o. midazolamu 4,6násobně a současně zvyšuje jeho terminální poločas 1,6násobně.
Ukázalo se, že inhibitory tyrozinkinázy buď *in vitro* (imatinib, lapatinib) nebo po perorálním podání *in vivo* (idelalisib) jsou potentními inhibitory CYP3A4. Po souběžném podání idelalisibu se zvýšila expozice perorálního midazolamu průměrně 5,4násobně.
Antagonisté NK1 receptoru aprepitant, netupitant, kasopitant v závislosti na dávce zvyšují plazmatickou koncentraci p.o. midazolamu až 2,5-3,5násobně a současně zvyšují terminální poločas zhruba 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) (bikalutamid, everolimus, cyklosporin, fluvoxamin, chlorzoxazon simeprevir, propiverin, berberin, který je také obsažen ve vodilce). Očekává se, že tyto slabé interakce budou po i.v. podání dále oslabeny.

Látky indukující CYP3A

Rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci i.v. midazolamu přibližně o 60 % po 7 dnech podávání rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně. Terminální poločas je snížen přibližně o 50–60 %.
Tikagrelor je slabým induktorem CYP3A, ale má pouze malé účinky na expozice intravenózně podávaného midazolamu (-12 %) a 4-hydoxymidazolamu (-23 %).

Doplňující údaje z perorálního podání midazolamu
U zdravých dobrovolníků snižuje rifampicin plazmatickou koncentraci perorálně podávaného midazolamu až o 96 % a psychomotorické účinky midazolamu tudíž většinou zcela zanikají.

Karbamazepin/fenytoin: opakované podávání dávek karbamazepinu nebo fenytoinu se projeví až 90% snížením plazmatické koncentrace perorálně podávaného midazolamu a zkrácením jeho terminálního poločasu o 60 %.
Velmi silná indukce CYP3A4 pozorovaná po mitotanu nebo enzalutamidu měla za následek hluboký a dlouhotrvající pokles hladin midazolamu u pacientů s nádorovým onemocněním. AUC perorálně podaného midazolamu klesla na 5 %, respektive 14 % 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 (α-hydroxymidazolamu) vůči mateřské sloučenině, ale klinický dopad není známý.

Vemurafenib moduluje CYP izoenzymy a mírně indukuje CYP3A4: podání opakovaných dávek mělo za následek průměrný pokles expozice perorálního midazolamu o 32 % (až 80 % u jednotlivých osob).

Rostlinné přípravky a potraviny
Extrakt z kořene třapatky nachové (Echinacea purpurea) snížil plazmatické koncentrace (AUC) i.v. midazolamu o 20 %, což bylo spojeno s poklesem poločasu o přibližně 42 %.
Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) snižuje plazmatickou koncentraci midazolamu přibližně o 20–40 % a současně zkracuje jeho terminální poločas přibližně o 15–17 %. Indukční účinek třezalky tečkované na CYP3A4 může být různý a závisí na vlastnostech extraktu.

Doplňující údaje z perorálního podání midazolamu
Kvercetin (také obsažený v Gingko biloba) a ženšen pravý (Panax ginseng) mají oba slabé enzym indukující účinky a snížily expozici midazolamu po perorálním podání v rozmezí 20-30 %.

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

Farmakodynamické interakce

Současné podávání midazolamu a dalších sedativních/hypnotických látek a látek tlumících funkce CNS včetně alkoholu se pravděpodobně projeví zesílenou sedací a kardiorespirační depresí.

Příklady zahrnují opioidní deriváty (užívané jako analgetika, antitusika nebo substituční léky), antipsychotika, ostatní benzodiazepiny užívané jako anxiolytika nebo hypnotika, barbituráty, propofol, ketamin, etomidat, sedativní antidepresiva, H1-antihistaminika starší generace a centrálně působící antihypertenziva.

Alkohol může významně zvýšit sedativní účinek midazolamu. V případech podávání midazolamu je užití alkoholu přísně zakázáno (viz bod 4.4).

Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ke zhodnocení bezpečnosti midazolamu v těhotenství není k dispozici dostatečné množství údajů.
Studie na zvířatech zatím neprokázaly teratogenitu léku, ale toxické působení na plod bylo popsáno stejně jako u jiných benzodiazepinů. Bylo popsáno vyšší riziko kongenitálních malformací související s užíváním benzodiazepinů v průběhu prvního trimestru těhotenství.

Podání vysokých dávek midazolamu v posledním trimestru těhotenství, v průběhu porodu nebo jako indukční dávka k celkové anestezii při císařském řezu, vedlo k nežádoucím účinkům na matku i plod (riziko inhalace u matky, nepravidelnosti srdeční frekvence plodu, hypotonie, zhoršené sání, hypotermie a respirační deprese u novorozenců).
Navíc u dětí narozených matkám, které chronicky užívaly benzodiazepiny v posledním období těhotenství, se může vyvinout fyzická závislost a v postnatálním období u nich existuje jisté riziko rozvoje abstinenčních příznaků.
Z těchto důvodů by midazolam měl být během těhotenství užíván, pouze pokud k tomu existuje vážný důvod. Při císařském řezu by se raději neměl podávat.
Pokud je z jakéhokoliv chirurgického důvodu v blízkosti termínu porodu midazolam používán, musí být zvážena rizika pro novorozence.

Kojení

Midazolam částečně prostupuje do mateřského mléka. Kojící matky by měly kojení přerušit po dobu 24 hodin po podání léku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být nežádoucím způsobem ovlivněna sedací, amnézií, sníženou pozorností a zhoršenými svalovými funkcemi. Před aplikací midazolamu má být pacient poučen, že nesmí řídit dopravní prostředky či obsluhovat stroje, dokud nedojde ke kompletnímu ústupu působení léku. Lékař určí, kdy bude opět možno tyto aktivity vykonávat. Doporučuje se, aby byl pacient po propuštění z nemocnice domů doprovázen.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt následujících nežádoucích účinků byl hlášen *(není známo, z dostupných údajů nelze určit)* po injekčním podání midazolamu:

Kategorie četností jsou následující:
Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Méně časté (≥1/1000 až <1/100)
Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)
Velmi vzácné (<1/10000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita, angioedém, anafylaktický šok
Psychiatrické poruchy	
Není známo	Stav zmatenosti, dezorientace, poruchy emocí a nálady Změny libida Neklid, podrážděnost, hyperaktivita, nervozita, noční můry, abnormální sny, halucinace, psychózy Agitovanost*, hostilita*, záchvaty vzteku*, úzkost*, agresivita*, neadekvátní chování* paroxysmální vzrušení* Fyzická závislost na léku a syndrom z vysazení léku Abúzus byl hlášen u osob užívajících více návykových látek.
Poruchy nervového systému	

Není známo	Sedace (prodloužená a pooperační), snížená bdělost, somnolence, bolest hlavy, závrať, ataxie, trvání je přímo související s podanou dávkou Byly hlášeny křeče u předčasně narozených dětí i novorozenců narozených v termínu. Křeče po vysazení léku Mimovolní pohyby (včetně tonicko-klonických pohybů a svalového třesu)*, hyperaktivita* Anterográdní amnézie**, trvání je přímo související s podanou dávkou
Srdeční poruchy	
Není známo	Srdeční zástava, bradykardie
Cévní poruchy	
Není známo	Hypotenze, vazodilatace, tromboflebitida, trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Není známo	Respirační deprese, apnoe, dechová zástava, dyspnoe, laryngospasmus, škytavky
Gastrointestinální poruchy	
Není známo	Nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Vyrážka, kopřivka, pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Únava, erytém a bolest v místě injekce
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo	Pády a zlomeniny***
Sociální okolnosti	
Není známo	Napadení*

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

**Anterográdní amnézie může být přítomna ještě na konci procedury a v ojedinělých případech byla hlášena i prodloužená amnézie (viz bod 4.4).

***Riziko pádů a zlomenin se zvyšuje u pacientů užívajících současně sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších pacientů.

Závislost: Používání midazolamu může i v terapeutických dávkách vést ke vzniku fyzické závislosti. Po déletrvajícím i.v. podávání může být ukončení léčby resp. náhlé ukončení podávání provázeno rozvojem abstinenčních příznaků, včetně křečí (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy abúzu.

Objevily se závažné kardiorespirační nežádoucí účinky. Život ohrožující komplikace jsou pravděpodobnější u dospělých nad 60 let a u pacientů s preexistující respirační insuficiencí nebo narušenými srdečními funkcemi, a to hlavně po příliš rychlé aplikaci injekce nebo po podání příliš velké 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 způsobuje midazolam ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování midazolamem je zřídka život ohrožující, pokud je midazolam užíván samostatně, v důsledku však může způsobit areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiorespirační depresi a ve vzácných případech kóma. Pokud nastane kóma, obvykle trvá několik hodin; zejména u starších pacientů může být protrahované a cyklické. Respirační deprese navozená účinkem benzodiazepinů je závažnější u pacientů s respiračními chorobami.

Benzodiazepiny zesilují účinky jiných látek tlumících centrální nervový systém, včetně alkoholu (viz bod 4.5).

Léčba

Monitorování vitálních funkcí pacienta a podpůrná léčba je indikována v závislosti na klinickém stavu pacienta. Pacienti mohou především vyžadovat symptomatickou léčbu kardiorespiračních účinků nebo účinků na centrální nervový systém.

Pokud je přípravek užíván perorálně, mělo by se vhodnou metodou zabránit další absorpci, např. podávat živočišné uhlí každou 1 až 2 hodiny. Při užívání živočišného uhlí u ospalých pacientů je nutné zajistit dýchací cesty. V případě smíšené otravy lze zvážit výplach žaludku, nicméně se nejedná o standardní opatření.

Jestliže je deprese CNS závažná, je třeba zvážit použití flumazenilu, antagonisty benzodiazepinů. Je možné jej podat pouze za přísně monitorovaných podmínek. Flumazenil má krátký poločas (přibližně jednu hodinu), a proto pacienti, jimž je podáván, musí být důkladně monitorováni po odeznění jeho účinku. Flumazenil musí být užíván s extrémní opatrností, pokud pacient užívá látky snižující křečový práh (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném použití jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku flumazenil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Chemicky je midazolam derivát ze skupiny imidazobenzodiazepinů. Ale jeho volná báze je lipofilní substance s nízkou rozpustností ve vodě. Bazický dusík v poloze 2 imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje léčivé látce midazolamu vytvářet soli s kyselinami, které jsou ve vodě rozpustné. Takto vzniká stabilní a dobře tolerovaný injekční roztok.

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.

Přípravek Dormicum má hypnotické a sedativní účinky charakterizované rychlým nástupem a krátkým trváním účinku. Také má anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky. Po jediné i opakované dávce přípravek 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 během doby nejvyšší účinnosti látky).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce po intramuskulárním podání

Absorpce midazolamu ze svalové tkáně je rychlá a kompletní. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 30 minut. Absolutní biologická dostupnost po intramuskulární injekci je přes 90 %.

Absorpce po rektálním podání

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

Distribuce

Po intravenózním podání vykazuje časový průběh plazmatických koncentrací jednu nebo dvě oddělené fáze dispozice látky. Distribuční objem, vypočítaný za rovnovážných podmínek, kolísá mezi 0,7 - 1,2 l/kg. Midazolam je z 96 % až 98 % vázán na plazmatické bílkoviny. Hlavním vazebným proteinem je albumin. Midazolam pomalu a nesignifikantně přestupuje do cerebrospinální tekutiny. U člověka byl také prokázán pomalý přestup midazolamu přes placentu do fetálního oběhu. Malá množství midazolamu jsou detekována i v mateřském mléce. Midazolam není substrátem glykoproteinu P.

Biotransformace

Midazolam je téměř úplně eliminován biotransformací. Frakce dávky extrahovaná játry byla stanovena na 30 – 60 %. Midazolam je hydroxylován izoenzymy cytochromu P450 CYP3A4 a CYP3A5 a jeho hlavním metabolitem v moči i v plazmě je 1'-hydroxymidazolam (také označovaný jako α-hydroxymidazolam). Plazmatické koncentrace 1'-hydroxymidazolamu představují kolem 12 % plazmatických koncentrací původní mateřské sloučeniny. 1'-hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale s jen minimálním přispěním k celkovému efektu intravenózního midazolamu (kolem 10 %). Po opakovaném podání midazolamu v doporučených dávkách nedochází k indukci lék metabolizujících enzymů.

Eliminace

U mladých zdravých dobrovolníků se eliminační poločas midazolamu pohybuje v rozmezí od 1,5 do 2,5 hodiny. Eliminační poločas metabolitu je kratší než 1 hodina; proto po podání midazolamu koncentrace mateřské sloučeniny a hlavního metabolitu klesají paralelně. Plazmatická clearance midazolamu je v rozmezí 300 - 500 ml/min. Metabolity midazolamu jsou vylučovány hlavně renální cestou (60 – 80 % podané dávky) jako glukuronid 1'-hydroxymidazolam. Méně než 1 % midazolamu se močí vyloučí v nezměněné podobě. Kinetika eliminace midazolamu podávaného i.v. infuzí se neliší od hodnot stanovených po podání bolusu.

Farmakokinetika ve zvláštních populacích pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 60 let se eliminační poločas může prodloužit až 4krát.

Děti

Velikost rektální absorpce u dětí je podobná jako u dospělých, ale biologická dostupnost je nižší (5 – 18 %). Eliminační poločas po intravenózním podání a rektálním podání u dětí ve věku 3 - 10 let je kratší než u dospělých (1 - 1,5 h). Tento rozdíl vyplývá ze zvýšené metabolické clearance u dětí.

Novorozenci

Eliminační poločas u novorozenců je prodloužen v průměru na 6 – 12 hodin pravděpodobně jako důsledek nezralosti jater a clearance je snížena (viz bod 4.4). U novorozenců s poruchou funkce jater a ledvin v důsledku asfyxie je riziko vytváření neočekávaně vysokých sérových koncentrací midazolamu způsobené významně sníženou a variabilní clearance.

Obézní pacienti

U pacientů s nadváhou je průměrný poločas delší než u pacientů neobézních (5,9 versus 2,3 hodiny). Je to výsledek průměrně 50% zvýšení distribučního objemu ve vztahu k celkové tělesné hmotnosti. Clearance se nijak signifikantně u obézních a neobézních pacientů neliší.

Pacienti s poruchou funkce jater

V porovnání se zdravými dobrovolníky může být clearance u cirhotických pacientů snížena a eliminační poločas může být prodloužen (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika nenavázaného 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. Midazolam má být proto podáván s opatrností.

Pacienti v kritickém stavu

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

Pacienti se srdeční insuficiencí

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné další preklinické relevantní údaje, které by bylo třeba uvádět navíc, kromě již popsaných skutečností.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková 37%

Roztok hydroxidu sodného 100g/l

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Roztok přípravku Dormicum v ampulkách neřeďte 6% roztokem dextranu v glukóze .

Roztok přípravku Dormicum nemíchejte s alkalickými roztoky. Midazolam v bikarbonátu sodném precipituje.

Roztok přípravku Dormicum se nesmí ředit s jinými roztoky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 let
Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě nebo na dobu 3 dnů při 5 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit 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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, 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

Ampule z bezbarvého skla, krabička.

Velikosti balení:

Skleněné ampule o objemu 1 ml: balení po 10 ampulích

Skleněné ampule o objemu 10 ml: balení po 5 ampulích

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

<u>Kompatibilita s infuzními roztoky:</u>

Přípravek Dormicum může být zředěn: 0,9% chloridem sodným, 5% glukózou, 10% glukózou, 5% fruktózou, Ringerovým nebo Hartmannovým roztokem.

Před použitím musí být roztok opticky zkontrolován. Mohou být použity pouze čiré roztoky bez jakýchkoliv částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche s. r. o.

Sokolovská 685/136f
186 00 Praha 8

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

57/537/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 9. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 1. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 5. 2019