

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sopodorm 2, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
Sopodorm 5, 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
Sopodorm 15, 7,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sopodorm 2:
1 ampułka zawiera 2 mg midazolamu (*Midazolamum*) w postaci midazolamu chlorowodorku.

Sopodorm 5:
1 ampułka zawiera 5 mg midazolamu (*Midazolamum*) w postaci midazolamu chlorowodorku.

Sopodorm 15:
1 ampułka zawiera 15 mg midazolamu (*Midazolamum*) w postaci midazolamu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny lub lekko żółty roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Domięśniowo, w celu premedykacji przed zabiegiem chirurgicznym (jako środek do sedacji, przeciwlękowy, powodujący utratę pamięci).

Dożylnie, jako środek do sedacji przed i w czasie krótkotrwałych zabiegów chirurgicznych, stomatologicznych i diagnostycznych, jak gastroscopia, endoscopia, cystoscopia, bronchoskopia, angiografia wieńcowa i katetyzacja serca, w monoterapii lub terapii skojarzonej z innym lekiem znieczulającym.

Dożylnie, w infuzji ciągłej lub wstrzyknięciu, jako środek do sedacji, u chorych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, znajdujących się w ciężkim stanie, intubowanych i poddawanych zabiegowi sztucznego oddychania.

Dożylnie, do wprowadzenia do znieczulenia ogólnego, przed zastosowaniem innego środka znieczulającego, u chorych z grupy wysokiego ryzyka i chorych w podeszłym wieku, szczególnie w przypadkach wymagających stabilności układu krążenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Midazolam jest silnym środkiem uspokajającym i nasennym (3 - 4 razy silniejszym od diazepam), wymagającym powolnego oraz indywidualnie dostosowanego dawkowania.

Sposób podawania

W czasie podawania produktu Sopodorm pacjent powinien cały czas pozostawać w pozycji leżącej. Produkt należy podawać przy zapewnieniu dostępu do zestawu do resuscytacji oraz w obecności wykwalifikowanego personelu medycznego przygotowanego do obsługi tego zestawu. Pacjent nie powinien opuszczać szpitala lub ambulatorium przez co najmniej 3 godziny od podania produktu.

Pacjentowi udającemu się po zabiegu do domu zawsze powinna towarzyszyć druga osoba.

Pacjentów, którzy otrzymali Sopodorm w celu przeprowadzenia krótkich zabiegów, należy ostrzec, aby nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ciągu 24 godzin po zabiegu.

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt Sopodorm równocześnie z innymi środkami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. silnymi środkami przeciwbólowymi), okres powrotu pełnej sprawności psychofizycznej może być jeszcze dłuższy.

Przed opuszczeniem szpitala lub ambulatorium pacjenci powinni być poddani dokładnej ocenie pod względem sprawności psychofizycznej.

Dawkowanie u dorosłych

➤ Domięśniowo

Przed zabiegiem chirurgicznym, jako środek do sedacji, przeciwlękowy, wywołujący nieświadomość (indukcja senności, zniesienie lęku, zaburzenie pamięci śródoperacyjnej)

Dawkę należy ustalać indywidualnie.

Dorośli poniżej 60 lat

Zalecaną dawkę wynoszącą 0,07 do 0,08 mg/kg mc. (tj. około 5 mg) należy podać głęboko, w duże partie mięśni, na 1 godzinę przed planowanym zabiegiem.

U pacjentów z obturacyjną chorobą płuc, innych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u pacjentów, którzy przekroczyli 60 lat i pacjentów otrzymujących równocześnie środki narkotyczne lub inne leki działające na ośrodkowy układ nerwowy konieczne jest zmniejszenie dawki.

Dorośli powyżej 60 lat

U pacjentów powyżej 60 lat, nie otrzymujących równocześnie środków narkotycznych, dawka 2 do 3 mg (0,02 do 0,05 mg/kg mc.) powoduje wystarczającą sedację przed zabiegiem chirurgicznym.

W niektórych przypadkach dla pacjentów w podeszłym wieku wystarczająca jest dawka 1 mg.

Działanie produktu Sopodorm pojawia się po 15 minutach, maksymalne działanie obserwuje się w okresie 30 do 60 minut. Produkt może być podawany równocześnie z atropiną, skopolaminą i zmniejszonymi dawkami środków narkotycznych. Skopolamina nasila i wydłuża działanie uspokajające i nieświadomość.

➤ Dożylnie

Jako środek do sedacji, przeciwlękowy i wywołujący nieświadomość w zabiegach wymienionych w punkcie 4.1

Premedykacja środkami narkotycznymi powoduje mniejszą zmienność reakcji pacjenta oraz umożliwia zmniejszenie dawki produktu Sopodorm. W przypadku zabiegów w jamie ustnej zaleca się zastosowanie odpowiedniego środka do znieczulenia miejscowego. W przypadku bronchoskopii zaleca się zastosowanie premedykacji środkiem narkotycznym.

Stosowanie produktu jako środka do sedacji, przeciwlękowego i wywołującego nieświadomość wymaga indywidualnego i stopniowego ustalania dawek. Produkt zawsze należy podawać powoli, co najmniej w ciągu 2 minut. Należy odczekać kolejne 2 minuty, by w pełni ocenić efekt działania midazolamu.

Dorośli do 60 lat

Dawkę należy zwiększać powoli, aż do uzyskania pożądanego efektu (np. niewyraźna mowa, senność z zachowaną reakcją na polecenia). Nie należy przekraczać dawki 2,5 mg w ciągu co najmniej 2 minut (u niektórych pacjentów pożądaný efekt może wystąpić już po dawce 1 mg). Następnie należy odczekać kolejne 2 minuty w celu dokładnej oceny efektu działania produktu. Jeżeli konieczne jest podanie

większej ilości produktu, należy kontynuować stopniowe podawanie małych dawek, aż do uzyskania odpowiedniego stopnia sedacji. Następnie należy ponownie odczekać kolejne 2 minuty lub dłużej i ocenić efekt działania produktu. Zwykle nie jest konieczne stosowanie dawki większej niż 5 mg. Jeśli stosuje się premedykację środkiem narkotycznym lub innym środkiem działającym hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, wymagana dawka midazolamu jest o około 30% mniejsza.

Dorośli powyżej 60 lat, pacjenci wycieńczeni lub przewlekłe chorzy

Dawki należy zwiększać u tych pacjentów mniejszymi porcjami i wolniej aż do uzyskania pożądanego efektu (np. niewyraźna mowa, senność z zachowaną reakcją na polecenia).

U niektórych pacjentów już dawka 1 mg wywołuje odpowiednią reakcję. Nie należy podawać więcej niż 1,5 mg, podawane w czasie nie krótszym niż 2 minuty. Po podaniu tej dawki należy odczekać co najmniej 2 minuty w celu dokładnej oceny efektu działania produktu. Jeżeli konieczne jest podanie większej ilości produktu, należy podać nie więcej niż 1 mg w okresie nie krótszym niż 2 minuty. Ponownie należy odczekać co najmniej 2 minuty, po czym ocenić efekt działania produktu.

Zwykle nie ma konieczności podawania większej dawki całkowitej niż 3,5 mg.

Jeśli równocześnie stosowana jest premedykacja środkami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, wymagana dawka midazolamu jest o około 50% mniejsza niż u zdrowych pacjentów, u których nie zastosowano premedykacji.

Dawka podtrzymująca

W celu utrzymania odpowiedniego stopnia sedacji konieczne może być podanie dodatkowych dawek, wynoszących około 25% pierwszej dawki, po podaniu której uzyskano właściwy efekt. Dodatkowe dawki można podawać tylko po dokładnej ocenie klinicznej, która wskazywałaby konieczność dodatkowego uspokojenia pacjenta.

Jako środek wprowadzający do znieczulenia ogólnego przed zastosowaniem innych środków znieczulających ogólnie

Indywidualna reakcja pacjenta na Sopedorm jest bardzo zróżnicowana, zwłaszcza, jeśli nie stosuje się premedykacji środkiem o działaniu narkotycznym.

Jeśli midazolam stosowany jest przed innymi środkami dożylnymi do wprowadzania do znieczulenia ogólnego, początkową dawkę można zmniejszyć nawet do 25% zwykle stosowanej dawki początkowej poszczególnych środków.

Pacjenci, u których nie zastosowano premedykacji

Pacjenci do 55 lat

W przypadku niezastosowania premedykacji w celu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego, pacjentom poniżej 55 lat należy zwykle podawać początkową dawkę 0,3 do 0,35 mg/kg mc. Dawkę należy podawać w ciągu 20 – 30 sekund, a następnie należy odczekać 2 minuty w celu oceny osiągniętego efektu.

Jeśli konieczne jest uzupełnienie wprowadzenia do znieczulenia ogólnego, należy podawać kolejne dawki stanowiące około 25% dawki początkowej. Zamiennie można wówczas zastosować wziewne środki znieczulające.

W przypadkach opornych konieczne może być podanie dawki całkowitej 0,6 mg/kg mc., lecz tak duże dawki mogą wydłużać okres wybudzania.

Pacjenci powyżej 55 lat

Pacjenci powyżej 55 lat wymagają zwykle mniejszej dawki początkowej (0,3 mg/kg mc). U pacjentów z ciężkimi schorzeniami ogólnymi oraz pacjentów wycieńczonych wystarcza zwykle dawka początkowa wielkości 0,2 – 0,25 mg/kg mc., a w niektórych przypadkach nawet 0,15 mg/kg mc.

Pacjenci, u których zastosowano premedykację

Pacjenci do 55 lat

U pacjentów, u których zastosowano premedykację środkiem narkotycznym lub uspokajającym, zakres zalecanych dawek midazolamu wynosi od 0,15 do 0,35 mg/kg mc.

Zwykle u dorosłych poniżej 55 lat wystarczająca jest dawka 0,25 mg/kg mc., podawana w ciągu 20 do 30 sekund. Ocena efektu działania powinna nastąpić po kolejnych 2 minutach.

Pacjenci powyżej 55 lat

U pacjentów powyżej 55 lat w dobrym stanie ogólnym zaleca się początkową dawkę 0,2 mg/kg mc. Dla pacjentów osłabionych, ze współistniejącymi chorobami układowymi wystarczająca może być już dawka 0,15 mg/kg mc.

Premedykacja środkami narkotycznymi prowadzona może być z zastosowaniem:

- fentanylu - 1,5 do 2 µg/kg mc., dożylnie, podawane 5 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia;
- morfiny - dawki ustalane indywidualnie, do 0,15 mg/kg mc., domięśniowo;
- meperydyny - dawki ustalane indywidualnie do 1 mg/kg mc., domięśniowo.

Do premedykacji środkami uspokajającymi stosuje się: hydroksyzynę (100 mg doustnie) i sekobarbital (200 mg doustnie).

Z wyjątkiem fentanylu podawanego dożylnie na 5 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia, inne środki do premedykacji należy podawać na 1 godzinę przed podaniem produktu Sopotorm.

Jako środek do podtrzymania znieczulenia ogólnego w zabiegach chirurgicznych

W tym przypadku szczególnie zaleca się przeprowadzenie efektywnej premedykacji z zastosowaniem środka narkotycznego. W razie pojawienia się objawów przebudzenia podaje się stopniowo 25% dawki stosowanej do wprowadzania do znieczulenia.

Dawkę powtarza się, jeśli zaistnieje potrzeba.

Jako środek do sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej – INFUZJA CIĄGŁA

Do wykonania infuzji ciągłej zaleca się rozcieńczenie produktu Sopotorm używając wodnego roztworu chlorku sodu 0,9% lub wodnego roztworu glukozy 5%, do uzyskania końcowego stężenia 0,5 mg/ml.

W przypadku konieczności podania dawki nasycającej w celu uzyskania szybkiego efektu uspokajającego, wstrzykuje się powoli lub podaje w infuzji w ciągu kilku minut 0,01 do 0,05 mg/kg mc. midazolamu (około 0,5 do 4 mg). Dawkę tę można powtarzać w odstępach 10-15 minutowych, do uzyskania odpowiedniego poziomu sedacji.

Szybkość infuzji, pozwalająca zwykle na utrzymanie odpowiedniego poziomu sedacji, wynosi 0,02 do 0,1 mg/kg/h (1 do 7 mg/h). U niektórych pacjentów konieczne może być zastosowanie większych dawek. Mniejsze dawki zaleca się pacjentom, którzy znajdują się jeszcze pod działaniem środków znieczulających lub otrzymują jednocześnie inne środki uspokajające lub opioidy. Szybkość infuzji należy dostosować indywidualnie, uwzględniając wiek chorego, stan ogólny oraz stosowane leki. Zwykle stosuje się najmniejszą szybkość, przy której można uzyskać odpowiedni efekt działania. W regularnych odstępach czasu należy oceniać poziom sedacji, po czym przyspieszyć lub zwolnić tempo infuzji o 25% lub 50% początkowej szybkości. Większe zmiany tempa mogą być konieczne, jeśli zachodzi potrzeba nagłej zmiany poziomu sedacji. Ponadto, w celu znalezienia najmniejszej skutecznej dawki należy co kilka godzin zmniejszać tempo infuzji o 10 do 25%. Stosowanie najmniejszej skutecznej szybkości infuzji zmniejsza ryzyko kumulacji midazolamu i pozwala na szybkie wybudzenie po zakończeniu infuzji.

Dawkowanie u dzieci

W przeciwieństwie do pacjentów dorosłych, zwiększanie dawki produktu Sopotorm odbywa się w oparciu o przeliczenie ilości midazolamu w mg na 1 kilogram masy ciała (mg/kg masy ciała)

Dzieci wymagają zwykle zastosowania większych dawek (w przeliczeniu na kg masy ciała) niż dorośli. Pacjenci w wieku poniżej 6 lat mogą wymagać dawek większych niż dzieci starsze oraz dokładnej obserwacji. Dawki dla dzieci otyłych wylicza się na podstawie idealnej masy ciała.

Podawanie produktu łącznie ze środkami opioidowymi lub innymi lekami uspokajającymi zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, niedrożności dróg oddechowych, hipowentylacji.

➤ Domięśniowo - NIE DOTYCZY NOWORODKÓW

Jako środek do sedacji, przeciwlękowy, wywołujący nie pamięć przed znieczuleniem ogólnym lub w czasie zabiegu, w celu złagodzenia dolegliwości związanych z wprowadzeniem do żyły cewnika przeznaczonego do podawania innych leków

Działanie produktu Sopotorm zależy od wieku i dawki. Większe dawki mogą wywoływać głębszą i trwającą dłużej sedację. Dawki 0,1 do 0,15 mg/kg mc. są zwykle skuteczne i nie powodują wydłużenia okresu wybudzania ze znieczulenia ogólnego. U pacjentów wykazujących silniejszy niepokój stosuje się dawki do 0,5 mg/kg mc. Dawka całkowita nie przekracza zwykle 10 mg. Jeśli produkt podawany jest w skojarzeniu z lekiem opioidowym, konieczne jest zmniejszenie początkowych dawek obu leków.

➤ Dożylnie – podanie przerywane - NIE DOTYCZY NOWORODKÓW

Jako środek do sedacji, przeciwlękowy, wywołujący nie pamięć przed zabiegami i w czasie ich trwania oraz przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego

Głębokość sedacji i efektu przeciwlękowego zależy od rodzaju planowanego zabiegu.

Zakres dawek jest bardzo różny. U wszystkich dzieci, niezależnie od wskazania, konieczne jest powolne zwiększanie dawki produktu Sopotorm oraz innych równocześnie podawanych leków, aż do uzyskania pożądanego efektu. Dawkę początkową produktu Sopotorm należy podawać przez okres 2 do 3 minut. Ponieważ midazolam jest rozpuszczalny w wodzie, osiągnięcie maksymalnego efektu trwa około trzykrotnie dłużej niż w przypadku diazepamu.

Dlatego należy odczekać dodatkowe 2 - 3 minuty po podaniu produktu, następnie dokonać oceny efektu jego działania i dopiero wtedy przystąpić do zabiegu lub ewentualnego powtórzenia dawki.

Jeżeli konieczne jest pogłębienie sedacji, należy kontynuować podawanie produktu, stosując małe dawki aż do osiągnięcia pożądanego poziomu uspokojenia. Jeśli jednocześnie podawane są inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, konieczne jest wzięcie pod uwagę efektu ich działania i odpowiednie dostosowanie dawki produktu Sopotorm.

Całkowita dawka produktu Sopotorm będzie zależała od indywidualnej reakcji pacjenta, rodzaju i czasu trwania zabiegu oraz rodzaju i dawek podawanych równocześnie leków.

Niemowlęta poniżej 6 miesięcy

Dane na temat dawkowania produktu u nie zaintubowanych niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy są ograniczone. Granica pomiędzy fizjologią noworodka i niemowlęcia nie jest do końca poznana, dlatego też brak jest jasno sprecyzowanych zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w tej grupie wiekowej szczególnie łatwo dochodzi do niedrożności dróg oddechowych oraz hipowentylacji, dlatego szczególnie ważne jest podawanie produktu w małych dawkach aż do uzyskania pożądanego efektu klinicznego oraz ścisły nadzór.

Dzieci od 6 miesięcy do 5 lat

Dawka początkowa wynosi 0,05 do 0,1 mg/kg mc. Do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego konieczne może być podanie dawki całkowitej do 0,6 mg/kg mc. Zwykle jednak nie przekracza ona 6 mg. Większe dawki mogą być przyczyną wydłużonej sedacji i niosą ryzyko wystąpienia hipowentylacji.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

Początkowa dawka wynosi 0,025 do 0,05 mg/kg mc. Do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego konieczne może być podanie dawki całkowitej do 0,4 mg/kg mc. Zwykle jednak nie przekracza ona 10 mg. Większe dawki mogą być przyczyną wydłużonej sedacji i niosą ryzyko wystąpienia hipowentylacji.

Dzieci w wieku od 12 do 16 lat

Dawkowanie u dzieci w tej grupie wiekowej powinno być takie samo jak u dorosłych. Zastosowanie większych dawek może się wiązać z wydłużeniem okresu sedacji. U niektórych dzieci w tym wieku konieczne może być zastosowanie dawek większych niż zalecane dla dorosłych. Zwykle jednak dawka maksymalna nie przekracza 10 mg. W przypadku zastosowania premedykacji środkami opioidowymi lub innymi środkami uspokajającymi dawkę produktu Sopotorm należy zmniejszyć. Pacjenci w złym stanie

ogólnym wymagają zmniejszenia dawki niezależnie od tego, czy otrzymują równocześnie inne środki uspokajające, czy nie.

➤ Dożylna infuzja ciągła

Dzieci z wyłączeniem noworodków

U pacjentów zaintubowanych można na wstępie podać dawkę nasycającą, wynoszącą 0,05 do 0,2 mg/kg mc. Powinna ona być podawana w ciągu co najmniej 2 – 3 minut (produktu Sopodorm nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego). Następnie, w celu podtrzymania osiągniętego efektu, można zastosować dożylną infuzję ciągłą. Infuzję ciągłą stosuje się u pacjentów zaintubowanych, oddychających samodzielnie. W przypadku dzieci otrzymujących równocześnie inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, jak środki opioidowe, zaleca się zastosowanie wspomaganej wentylacji.

Infuzję ciągłą na początku należy prowadzić z szybkością 0,06 do 0,12 mg/kg/h (1 - 2 µg/kg/min). Szybkość infuzji może być następnie zwiększona lub zmniejszona (zwykle o 25% początkowej lub kolejnej zastosowanej szybkości) w zależności od potrzeby. W celu pogłębienia lub podtrzymania pożądanego efektu można też podać dodatkowe dawki produktu dożylnie.

Zaleca się dokonywanie częstej i regularnej oceny efektu klinicznego. Eliminacja midazolamu może być opóźniona u pacjentów otrzymujących równocześnie erytromycynę lub inne inhibitory cytochromu P 450 3A4 (patrz punkt 4.5) oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, małą pojemnością minutową i noworodków. U pacjentów w stanie krytycznym, szczególnie tych, którzy otrzymują równocześnie środki opioidowe oraz w przypadku zbyt szybkiego podawania produktu Sopodorm, może dojść do spadku ciśnienia. Rozpoczynanie infuzji u dzieci z zaburzeniami hemodynamicznymi powinno odbywać się za pomocą małych dawek, z równoczesną ścisłą kontrolą zmian hemodynamicznych (np. ciśnienia krwi). Ta grupa pacjentów jest także szczególnie wrażliwa na hamujące działanie produktu Sopodorm na układ oddechowy i wymaga ścisłej kontroli częstości oddechu i saturacji tlenem.

Noworodki

Jako środek do sedacji na oddziałach intensywnej terapii

U zaintubowanych noworodków niedonoszonych i donoszonych szybkość ciągłej infuzji dożylniej powinna wynosić: 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) u noworodków poniżej 32 tygodni oraz 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) u noworodków powyżej 32 tygodni. Nie należy stosować u noworodków dożylniej dawki nasycającej. Natomiast w celu osiągnięcia stężenia terapeutycznego w osoczu, przez kilka pierwszych godzin infuzja może być prowadzona szybciej. Szybkość infuzji powinna być często i dokładnie oceniana, szczególnie po pierwszych 24 godzinach, tak aby zapewnić podawanie najmniejszych skutecznych dawek, zmniejszając możliwość kumulowania się midazolamu.

U noworodków w stanie krytycznym, zarówno niedonoszonych i donoszonych, szczególnie tych, które otrzymują fentanyl i kiedy Sopodorm podawany jest za szybko, może wystąpić spadek ciśnienia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania produktu u noworodków nie zaintubowanych ze względu na ryzyko wystąpienia bezdechu.

Stosowanie w szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) farmakokinetyka wolnego midazolamu po jednorazowym podaniu dożylnym jest podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Jednak w przypadku długotrwałego wlewu dożylnego u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), średni czas trwania efektu sedacyjnego, w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, był znacznie dłuższy, co najprawdopodobniej było spowodowane kumulacją glukuronidu α -hydroksymidazolamu.

Brak specyficznych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) otrzymujących midazolam w celu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na skutek zaburzeń czynności wątroby dochodzi do zmniejszenia klirensu podawanego dożylnie midazolamu oraz do wydłużenia jego okresu półtrwania. Może to zatem powodować nasilenie i wydłużenie klinicznych efektów działania produktu. Wymaganą dawkę midazolamu można zmniejszyć i odpowiednio kontrolować parametry życiowe (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Patrz wyżej oraz patrz punkt 4.4

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie w sedacji z zachowaniem świadomości u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową lub ostrą depresją oddechową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Midazolam powinien być podawany wyłącznie przez doświadczonych lekarzy w placówce w pełni wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania czynności układu oddechowego i układu krążenia oraz przez osoby z odpowiednim przeszkoleniem w rozpoznawaniu i leczeniu oczekiwanych reakcji niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej. Odnotowano ciężkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu krążenia i oddechowego. Działanie te obejmowały: depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń zagrażających życiu jest większe w przypadku zbyt szybkiego wykonywania wstrzyknięcia lub podania dużych dawek (patrz pkt 4.8).

Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania sedacji płytkiej u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego.

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, w związku z czym niezwykle istotne jest stopniowe zwiększanie dawki do uzyskania pożądanego efektu klinicznego oraz uważne kontrolowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

W przypadku gdy midazolam stosuje się w ramach premedykacji, po podaniu produktu zaleca się obserwację pacjenta, ponieważ z powodu zróżnicowanej wrażliwości osobniczej mogą wystąpić objawy przedawkowania.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania midazolamu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, do których zalicza się:

- dorosłych w wieku powyżej 60 lat
- pacjentów przewlekłe chorych lub wyniszczonych, w tym:
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową
- pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności serca
- dzieci i młodzież, szczególnie pacjentów niestabilnych krążeniowo.

Pacjenci należący do wymienionych grup wysokiego ryzyka wymagają stosowania mniejszych dawek midazolamu (patrz punkt 4.2). Powinni być też stale kontrolowani na wypadek wystąpienia wczesnych objawów zaburzeń czynności życiowych.

Podobnie jak w przypadku wszystkich substancji hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i (lub) zmniejszających napięcie mięśniowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania midazolamu u pacjentów z miastenią (*myasthenia gravis*).

Tolerancja

Zgłaszano nieco zmniejszoną skuteczność midazolamu, gdy był on stosowany w celu uzyskania długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na OIOM.

Uzależnienie

Należy pamiętać, że podczas stosowania midazolamu w celu uzyskania długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na OIOM może rozwinąć się uzależnienie fizyczne od midazolamu. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia, jest ono również większe u pacjentów z nadużywaniem alkoholu i (lub) leków w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy z odstawienia

Podczas długotrwałego stosowania midazolamu u pacjentów przebywających na OIOM może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. Z tego powodu nagłemu zaprzestaniu leczenia mogą towarzyszyć objawy z odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy: bóle głowy, ból mięśni, lęk, napięcie, niepokój, dezorientacja, drażliwość, bezsenność z odbicia, zmiany nastroju, omamy i drgawki. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia jest większe w przypadku nagłego zaprzestania stosowania leku, zaleca jest stopniowe zmniejszanie dawki.

Amnezja

Midazolam powoduje amnezję następczą (często efekt ten jest bardzo pożądaný przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której czas trwania jest bezpośrednio związany z podaną dawką. Przedłużająca się amnezja może stanowić problem w przypadku pacjentów ambulatoryjnych, u których planuje się wypis zaraz po zakończeniu zabiegu. Po pozajelitowym podaniu midazolamu pacjent może opuścić szpital lub ambulatorium wyłącznie w towarzystwie drugiej osoby.

Reakcje paradoksalne

Zgłaszano występowanie reakcji paradoksalnych po podaniu midazolamu, takich jak pobudzenie, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne oraz drżenie mięśniowe), nadmierna aktywność, wrogość, napady złości, agresywność, napadowe pobudzenie i przejawianie przemocy fizycznej. Reakcje te mogą występować po dużych dawkach i (lub) w przypadku szybkiego wstrzyknięcia. Największą częstość występowania tych reakcji odnotowywano u dzieci i osób w podeszłym wieku.

Zmieniona eliminacja midazolamu

Eliminacja midazolamu może ulec zmianie u pacjentów otrzymujących leki, które hamują lub indukują CYP3A4, dlatego też konieczna może być odpowiednia modyfikacja dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja midazolamu może być również opóźniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, małą pojemnością minutową serca oraz u noworodków (patrz punkt 5.2).

Wcześnieiki i noworodki

Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie niewykazujących już cech wcześniactwa. Konieczne jest uważne kontrolowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

W tej populacji pacjentów należy unikać podawania midazolamu w postaci szybkiego wstrzyknięcia. Noworodki charakteryzują się zmniejszoną i (lub) niedojrzałą czynnością narządów i są podatne na zbyt silne i (lub) przedłużające się działanie midazolamu.

U niestabilnych krążeniowo pacjentów w dziecięcym wieku odnotowywano występowanie działań niepożądanych w postaci zaburzeń hemodynamicznych; należy unikać szybkiego podawania dożylnego produktu w tej grupie pacjentów.

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy

W tej populacji pacjentów midazolam jest wskazany do wywołania sedacji wyłącznie w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnego nadzoru medycznego. Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację, z tego powodu istotne

jest stopniowe zwiększanie dawki aż do uzyskania pożądanego efektu klinicznego oraz uważne kontrolowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem (patrz akapit wyżej zatytułowany „Wcześnieiki i noworodki”).

Jednoczesne przyjmowanie alkoholu / substancji wpływającymi hamująco na OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania midazolamu z alkoholem i (lub) substancjami wpływającymi hamująco na OUN, ponieważ mogą one nasilać kliniczne efekty działania midazolamu, w tym nasiloną sedację lub klinicznie istotną depresję oddechową (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, należy unikać stosowania midazolamu u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub leków w wywiadzie.

Kryteria wypisania pacjenta

Po otrzymaniu midazolamu, pacjent powinien być wypisany ze szpitala lub ambulatorium wyłącznie po podjęciu takiej decyzji przez lekarza prowadzącego i tylko w towarzystwie drugiej osoby. Zaleca się, aby po wypisaniu pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampulce, dlatego też uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Midazolam metabolizowany jest przez CYP3A4.

Inhibitory lub induktory CYP3A4 mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie midazolamu w osoczu i w konsekwencji efekt jego działania, co może wymagać odpowiedniej modyfikacji dawki.

Interakcje farmakokinetyczne midazolamu z inhibitorami lub induktorami CYP3A4 są silniej wyrażone po podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym midazolamu, przede wszystkim dlatego, że CYP3A4 znajduje się również w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Jest to spowodowane tym, że po podaniu doustnym dochodzi do zmiany zarówno klirensu ogólnoustrojowego jak i biodostępności, natomiast po podaniu pozajelitowym zmienia się klirens ogólnoustrojowy. Po jednorazowym podaniu dożylnym midazolamu, wpływ na maksymalny efekt kliniczny związany z hamowaniem CYP3A4, będzie niewielki, podczas gdy czas działania midazolamu może być wydłużony. Jednak w przypadku długotrwałego podawania midazolamu w obecności inhibitorów CYP3A4 dochodzi zarówno do nasilenia jak i wydłużenia efektu działania midazolamu.

Brak dostępnych badań dotyczących wpływu modulacji CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym. Należy jednak spodziewać się, że interakcje te będą słabiej wyrażone po podaniu doodbytniczym w porównaniu z doustną drogą podania, ponieważ w przypadku podania doodbytniczego omijany jest przewód pokarmowy, natomiast po podaniu domięśniowym efekt modulacji CYP3A4 nie powinien się znacząco różnić od obserwowanego po podaniu dożylnym midazolamu.

Zaleca się zatem uważne kontrolowanie skuteczności klinicznej i parametrów życiowych w trakcie stosowania midazolamu, mając na uwadze, że po jednoczesnym podaniu inhibitorów CYP3A4, działanie midazolamu może być silniejsze i może utrzymywać się dłużej. Podawanie dużych dawek midazolamu lub długotrwałe podawanie midazolamu we wlewie pacjentom otrzymującym silne inhibitory CYP3A4, np. w ramach intensywnej terapii, może skutkować długotrwałym efektem nasennym, przedłużeniem okresu wybudzania i depresją oddechową, dlatego też wymagane jest dostosowanie dawki.

W odniesieniu do procesu indukcji, należy wziąć pod uwagę, że musi upłynąć kilka dni, aby wystąpił maksymalny efekt, jak również kilka kolejnych dni, aby efekt ten ustał. W przeciwieństwie do kilkudniowego leczenia substancją będącą induktorem, po zastosowaniu jej przez krótki okres czasu spodziewać się można słabiej wyrażonych interakcji z midazolamem. Jednakże w przypadku substancji

będących silnymi induktorami, nie można wykluczyć wystąpienia istotnej indukcji, nawet podczas ich krótkotrwałego stosowania.

Nie wiadomo, czy midazolam zmienia farmakokinetykę innych leków.

Leki hamujące CYP3A4:

Azolowe leki przeciwgrzybicze:

- Ketokonazol spowodował pięciokrotne zwiększenie stężenia w osoczu podanego dożylnie midazolamu oraz około trzykrotne wydłużenie okresu półtrwania. Podawanie midazolamu drogą pozajelitową jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem, powinno odbywać się na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub na podobnym oddziale, gdzie możliwe jest ścisłe kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta i zastosowanie odpowiednich działań w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć rozdzielanie podania leków w czasie oraz modyfikację dawkowania, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka dożylna midazolamu. Te same zalecenia mogą mieć zastosowanie także w odniesieniu do innych azolowych leków przeciwgrzybiczych (patrz poniżej), ponieważ w trakcie ich jednoczesnego stosowania z midazolamem podawanym dożylnie odnotowano zwiększony, choć nie aż tak nasilony, efekt sedacyjny midazolamu.
- Worykonazol spowodował trzykrotne zwiększenie ekspozycji na midazolam podawany dożylnie oraz około trzykrotne wydłużenie jego okresu półtrwania w fazie eliminacji.
- Flukonazol i itraconazol spowodowały zwiększenie stężenia midazolamu podanego dożylnie dwu- do trzykrotnie, czemu towarzyszyło wydłużenie okresu półtrwania odpowiednio 2,4-krotnie w przypadku itraconazolu i 1,5-krotnie w przypadku flukonazolu.
- Pozakonazol spowodował około dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie.

Należy pamiętać, że w przypadku doustnego podawania midazolamu ekspozycja na niego będzie dużo wyższa niż ekspozycja na leki wymienione powyżej, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z ketokonazolem, itraconazolem i worykonazolem.

Midazolam w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkach nie jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Antybiotyki makrolidowe:

- Erytromycyna spowodowała zwiększenie stężenia w osoczu podawanego dożylnie midazolamu o około 1,6- do 2 razy, czemu towarzyszyło 1,5-1,8-krotne wydłużenie okresu półtrwania midazolamu.
- Klarytromycyna spowodowała zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu do 2,5 raza, czemu towarzyszyło 1,5- do 2-krotne zwiększenie okresu półtrwania midazolamu.

Dodatkowe informacje dotyczące podawania doustnego midazolamu

- Roksytromycyna: pomimo braku danych dotyczących stosowania roksytromycyny z dożylnie podawanym midazolamem, odnotowano niewielki wpływ na okres półtrwania (zwiększenie o 30%) midazolamu podawanego w postaci tabletek, co wskazuje, że wpływ roksytromycyny na farmakokinetykę midazolamu podawanego dożylnie może być nieznaczny.

Inhibitory proteazy HIV

- Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV: jednoczesne stosowanie midazolamu z inhibitorami proteazy może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia midazolamu. W przypadku jednoczesnego podawania z rytonawirem skojarzonym z lopinawirem, stężenie w osoczu podawanego dożylnie midazolamu zwiększyło się 5,4-krotnie, czemu towarzyszyło podobne wydłużenie okresu półtrwania. W przypadku jednoczesnego podawania midazolamu drogą pozajelitową oraz inhibitorów proteazy HIV, leczenie powinno odbywać się w sposób opisany powyżej dla azolowych leków przeciwgrzybiczych, ketokonazolu.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- W oparciu o dane dotyczące innych inhibitorów CYP3A4, należy spodziewać się, że stężenie midazolamu w osoczu może być znacznie większe w przypadku gdy midazolam jest podawany

doustnie. Dlatego też nie należy jednocześnie stosować inhibitorów proteazy i midazolamu podawanego drogą doustną.

Antagoniści kanału wapniowego

- Diltiazem: pojedyncza dawka diltiazemu spowodowała zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 25% i wydłużenie okresu półtrwania o 43%.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Werapamil / diltiazem spowodowały zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie odpowiednio trzy i czterokrotnie. Okres półtrwania midazolamu wydłużył się odpowiednio o 41% i 49%.

Inne leki/preparaty ziołowe

- Atorwastatyna spowodowała 1,4-krotne zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podanego dożylnie, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Nefazodon spowodował 4,6-krotne zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie i 1,6-krotne wydłużenie okresu półtrwania.
- Aprepitant zależnie od dawki spowodował zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie 3,3-krotnie po zastosowaniu dawki 80 mg/dobę i około dwukrotne wydłużenie okresu półtrwania.

Leki indukujące CYP3A4

- Ryfampicyna podawana doustnie w dawce 600 mg na dobę po siedmiu dniach stosowania spowodowała zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 60%. Okres półtrwania skrócił się o około 50-60%.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Ryfampicyna spowodowała zmniejszenie stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie o 96% u zdrowych osób i prawie całkowitą eliminację jego efektów psycho ruchowych.
- Karbamazepina/ fenytoina: stosowanie karbamazepiny lub fenytoiny w dawkach wielokrotnych spowodowało zmniejszenie stężenia midazolamu podawanego doustnie nawet do 90% i skrócenie okresu półtrwania o 60%.
- Efavirenz: pięciokrotne zwiększenie stosunku stężenia metabolitu α -hydroksymidazolamu do stężenia midazolamu potwierdza działanie indukujące CYP3A4.

Preparaty ziołowe i żywność

- Preparaty ziołowe zawierające w składzie ziele dziurawca zwyczajnego spowodowały zmniejszenie stężenia midazolamu w osoczu o około 20-40%, czemu towarzyszyło skrócenie okresu półtrwania o około 15-17%. W zależności od rodzaju wyciągu, efekt indukujący CYP3A4 może być różny.

Interakcje farmakodynamiczne:

Interakcje lek-lek

Jednoczesne stosowanie midazolamu z innymi lekami o działaniu uspokajająco-nasennym i substancjami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, włączając alkohol, z dużym prawdopodobieństwem będzie skutkowało nasiloną sedacją oraz depresją oddechową.

Przykładowymi lekami o takim działaniu są: pochodne opiatów (gdy są stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub w leczeniu substytucyjnym), leki przeciwpsychotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, starsze leki z grupy antagonistów receptora histaminowego H_1 oraz leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.

Alkohol może znacznie nasilać efekt działania sedacyjnego midazolamu. Osoby, którym podawany jest midazolam powinny unikać spożycia alkoholu (patrz punkt 4.4).

Midazolam spowodował zmniejszenie minimalnego stężenia pęcherzykowego (*ang. minimum alveolar concentration, MAC*) wziewnych anestetyków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania midazolamu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały efektu teratogennego, jednak podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin obserwowano działanie fetotoksyczne midazolamu. Brak danych dotyczących ekspozycji na midazolam w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Odnotowano, że podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub jako leku wprowadzającego do znieczulenia przed cięciem cesarskim spowodowało wystąpienie działań niepożądanych u matki lub płodu (ryzyko zachłyśnięcia u matki, zaburzenia rytmu serca u płodu, hipotonia, osłabienie odruchu ssania, hipotermia i depresja oddechowa u noworodka).

Ponadto u noworodków urodzonych przez matki, które w ostatnim trymestrze ciąży przewlekłe otrzymywały benzodiazepiny, może rozwinąć się uzależnienie fizyczne lub w okresie pourodzeniowym może u nich dojść do wystąpienia objawów z odstawienia.

W związku z tym midazolam może być stosowany w okresie ciąży wyłącznie w przypadku wyraźnej konieczności, jednak zaleca się unikanie jego stosowania do cięcia cesarskiego.

W przypadku stosowania midazolamu przed jakimkolwiek zabiegiem chirurgicznym wykonywanym na krótko przed terminem rozwiązania, należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko dla noworodka.

Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić, aby zaprzęstały karmienia piersią przez okres 24 godzin po przyjęciu midazolamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sedacja, niepamięć, zaburzenia uwagi i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed zastosowaniem midazolamu należy przestrzec pacjenta, aby do chwili całkowitego ustąpienia działania leku nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn. Decyzję o tym, kiedy czynności te można ponownie podjąć, powinien podjąć lekarz. Zaleca się, aby po wypisaniu ze szpitala lub ambulatorium pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu midazolamu obserwowano następujące działania niepożądane (częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
częstość nieznana	Nadwrażliwość, wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
częstość nieznana	Stan splątania, euforia, omamy Pobudzenie*, reakcje wrogości*, napady złości*, agresywność *, podniecenie * Fizyczne uzależnienie od leku i zespół z odstawienia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
częstość nieznana	Ruchy mimowolne (w tym ruchy toniczno-kloniczne oraz drżenie mięśniowe)*, nadmierna aktywność*

	Sedacja (przedłużona i pooperacyjna), zmniejszona czujność, senność, ból głowy, zawroty głowy, ataksja, amnezja następcza**, której czas trwania jest bezpośrednio zależny od podanej dawki U wcześniaków i noworodków odnotowywano drgawki Drgawki związane z nagłym odstawieniem
<i>Zaburzenia serca</i>	
częstość nieznana	Zatrzymanie akcji serca, bradykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
częstość nieznana	Niedociśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
częstość nieznana	Depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
częstość nieznana	Nudności, wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
częstość nieznana	Wysypka, pokrzywka, świąd
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
częstość nieznana	Zmęczenie, rumień i ból w miejscu podania
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
częstość nieznana	Upadki, złamania
<i>Uwarunkowania społeczne</i>	
częstość nieznana	Przejawianie przemocy fizycznej*

*Powyższe reakcje paradoksalne odnotowywano głównie u dzieci i osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

** Niepamięć następcza może utrzymywać się do zakończenia zabiegu; w kilku przypadkach zgłaszano przedłużenie amnezji (patrz punkt 4.4)

Uzależnienie: stosowanie midazolamu, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. W przypadku długotrwałego podawania dożylnego midazolamu, zaprzestaniu jego stosowania, zwłaszcza nagłego mogą towarzyszyć objawy z odstawienia, obejmujące drgawki z odstawienia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano występowanie poważnych działań niepożądanych dotyczących układu krążenia i oddechowego. Ryzyko wystąpienia zagrażających życiu incydentów jest większe u osób powyżej 60 roku życia oraz u pacjentów z wcześniej występującą niewydolnością oddechową lub zaburzeniami czynności serca, szczególnie gdy produkt wstrzykiwany jest zbyt szybko lub w dużych dawkach (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podobnie jak inne benzodiazepiny, midazolam zwykle powoduje senność, ataksję, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie midazolamu rzadko stanowi zagrożenie dla życia jeśli pacjent nie stosuje innych leków, jednak może prowadzić do arefleksji, bezdechu, niedociśnienia, depresji krążeniowo-oddechowej a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Śpiączka, jeśli wystąpi, zwykle trwa kilka godzin lecz może się przedłużać i występować cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Działanie depresyjne benzodiazepin na ośrodek oddechowy jest bardziej nasilone u osób z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają efekt działania innych substancji wpływających hamująco na OUN, w tym alkoholu.

Leczenie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i zależnie od stanu klinicznego podejmować działania wspomagające. Pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego jeśli wystąpią zaburzenia oddechowo-krążeniowe lub zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Jeśli lek przyjęto doustnie, należy ograniczyć jego dalsze wchłanianie, stosując odpowiednie metody, np. podając węgiel aktywny w ciągu 1-2 godzin od przyjęcia leku. Należy zabezpieczyć drogi oddechowe, jeżeli zastosowano węgiel aktywny u pacjentów wykazujących senność. W przypadku zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, choć procedury tej nie uważa się za rutynową.

W przypadku ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego należy rozważyć zastosowanie flumazenilu, działającego antagonistycznie do benzodiazepin.

Flumazenil należy podawać pod ścisłą kontrolą. Charakteryzuje się on krótkim okresem półtrwania (około godziny), dlatego pacjenci, którym podano flumazenil wymagają dłuższej obserwacji, nawet po ustąpieniu jego działania. Szczególnie ostrożnie należy stosować flumazenil u pacjentów, którzy zażyli leki obniżające próg drgawkowy (np. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne). Należy zapoznać się z informacją znajdującą się w drukach informacyjnych produktu, aby go właściwie zastosować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki nasenne i uspokajające: pochodne benzodiazepiny;
kod ATC: N05CD08.

Substancją czynną produktu Sopotorm jest midazolam, pochodna imidazobenzodiazepiny.

Wolna zasada jest lipofilną substancją słabo rozpuszczalną w wodzie.

Zasadowy azot w pozycji 2 układu pierścienia imidazobenzodiazepiny umożliwia aktywnemu składnikowi midazolamu tworzenie z kwasami soli rozpuszczalnych w wodzie. Sole te tworzą trwałe i dobrze tolerowany roztwór do wstrzykiwań.

Midazolam działa silnie uspokajająco i nasennie. Wywiera też działanie anksjolityczne, przeciwdrgawkowe oraz zwiotczające mięśnie.

Z powodu szybkiej przemiany metabolicznej midazolam charakteryzuje się krótkim czasem działania. Zarówno po podaniu domięśniowym jak i dożylnym występuje krótkotrwała niepamięć następca (pacjent nie pamięta wydarzeń z okresu maksymalnego działania leku).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Midazolam po podaniu domięśniowym oraz doodbytniczym wchłania się szybko, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu około 30 minut. Całkowita biodostępność po podaniu domięśniowym wynosi ponad 90%, natomiast po podaniu doodbytniczym wynosi około 50%.

Dystrybucja

Po podaniu midazolamu drogą dożylną krzywa zależności jego stężenia w osoczu od czasu wskazuje na istnienie jednej lub dwóch oddzielnych faz dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi od 0,7 do 1,2 l/kg, a wiązanie z białkami osocza (głównie albuminami) od 96 do 98%. Do płynu mózgowo-rdzeniowego przenika powoli i tylko w nieznacznym stopniu. Wykazano, że u ludzi midazolam powoli przenika przez barierę łożyskową do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu stwierdza się w mleku kobiecym.

Metabolizm

Midazolam niemal w całości ulega biotransformacji. Szacuje się, że przez wątrobę usuwane jest 30-60% podanej dawki. Midazolam jest hydroksylowany przy udziale izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450; głównym metabolitem wykrywanym zarówno w osoczu, jak i w moczu, jest α -hydroksymidazolam. Stężenie α -hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12% stężenia midazolamu. α -hydroksymidazolam jest aktywny farmakologicznie, ale jego udział w działaniu midazolamu podanego dożylnie jest niewielki (około 10%).

Wydalenie

U zdrowych ochotników okres półtrwania midazolamu wynosi od 1,5 do 2,5 godzin. Klirens osoczowy wynosi 300-500 ml/min. Midazolam wydalany jest głównie przez nerki (60-80% dawki podanej dożylnie), jako związany z kwasem glukuronowym α -hydroksymidazolam. Mniej, niż 1% dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania α -hydroksymidazolamu wynosi mniej niż 1 godzinę. Kinetyka eliminacji leku po podaniu w infuzji dożylnej nie różni się od kinetyki eliminacji po podaniu leku w szybkim wstrzyknięciu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 60 lat okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony nawet czterokrotnie.

Dzieci

U dzieci szybkość wchłaniania po podaniu doodbytniczym jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, ale dostępność biologiczna jest mniejsza (5 - 18%). U dzieci w wieku od 3 do 10 lat okres półtrwania po podaniu dożylnym i doodbytniczym jest krótszy niż u dorosłych i wynosi 1 do 1,5 godziny (różnica ta spowodowana jest zwiększonym klirensiem metabolicznym u dzieci).

Noworodki

Okres półtrwania u noworodków wynosi około 6 do 12 godzin, co jest prawdopodobnie związane z niedojrzałością wątroby i zmniejszonym klirensiem (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otyli

Średni okres półtrwania midazolamu u osób otyłych jest dłuższy niż u pacjentów z prawidłową masą ciała (odpowiednio, 5,9 oraz 2,3 godziny), ponieważ objętość dystrybucji skorygowana o masę ciała jest zwiększona w grupie pacjentów otyłych o około 50%. Klirens u pacjentów otyłych nie różni się istotnie od tego, jaki stwierdza się u pacjentów z prawidłową masą ciała.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania midazolamu może być dłuższy, a klirens mniejszy niż u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Okres półtrwania midazolamu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u zdrowych ochotników jest podobny.

Pacjenci w stanie krytycznym

U pacjentów w stanie krytycznym okres półtrwania midazolamu może być wydłużony nawet sześciokrotnie.

Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca okres półtrwania midazolamu jest dłuższy niż u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest danych pochodzących z badań przedklinicznych innych niż wymienione w pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego, które miałyby znaczenie dla lekarza.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny 25%
Sodu wodorotlenek 27%
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Midazolam wytrąca się w obecności wodorowęglanu sodu.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z brązowego szkła typu I w tekturowym pudełku.
Sopodorm 2: 10 ampulek po 2 ml
Sopodorm 5: 10 ampulek po 2 ml
Sopodorm 15: 5 ampulek po 2 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopodorm 2: pozwolenie nr 4724

Sopodorm 5: pozwolenie nr 4725

Sopodorm 15: pozwolenie nr 4726

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Sopodorm 2:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.

Sopodorm 5:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.

Sopodorm 15:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**