

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midazolam Kalceks, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg midazolamu (w postaci chlorowodoru).

Jedna ampułka z 1 ml roztworu zawiera 5 mg midazolamu.

Jedna ampułka z 3 ml roztworu zawiera 15 mg midazolamu.

Jedna ampułka z 10 ml roztworu zawiera 50 mg midazolamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH 2,9-3,7

Osmolalność 275-305 mOsmol/kg

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Midazolam Kalceks jest krótko działającym nasennym produktem leczniczym, który jest wskazany do stosowania:

#### U dorosłych

- do wywoływania SEDACJI PŁYTKIEJ przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi i w trakcie takich zabiegów wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego
- w ZNIECZULENIU
  - W premedykacji przed indukcją znieczulenia
  - W indukcji znieczulenia
  - Jako składnik o działaniu sedacyjnym w utrzymaniu znieczulenia
- w SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

#### U dzieci

- do wywoływania SEDACJI PŁYTKIEJ przed zabiegami diagnostycznymi lub terapeutycznymi i w trakcie takich zabiegów wykonywanych w znieczuleniu miejscowym lub bez znieczulenia miejscowego
- w ZNIECZULENIU
  - W premedykacji przed indukcją znieczulenia
- w SEDACJI pacjentów leczonych na ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### DAWKOWANIE STANDARDOWE

Midazolam jest silnie działającym lekiem uspokajającym, który wymaga stopniowego zwiększania dawki i powolnego podawania. Bezwzględnie zaleca się stopniowe zwiększanie dawki w celu bezpiecznego uzyskania pożądanego poziomu sedacji, właściwego dla potrzeb klinicznych, stanu fizycznego pacjenta, jego wieku i jednocześnie stosowanego leczenia. U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u osób wyniszczonych lub przewlekle chorych oraz u dzieci i młodzieży dawkę należy ustalać ostrożnie, uwzględniając indywidualne czynniki ryzyka. Standardowe dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowe informacje szczegółowe podano w tekście pod tabelą.

Wskazanie	Dorośli <60 lat	Dorośli ≥60 lat / pacjenci wyniszczeni lub przewlekle chorzy	Dzieci
Płytko sedacja	<b>Podanie dożylne</b> Dawka początkowa: 2-2,5 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 1 mg Dawka całkowita: 3,5-7,5 mg	<b>Podanie dożylne</b> Dawka początkowa: 0,5-1 mg Jednorazowa dawka dodatkowa: 0,5-1 mg Dawka całkowita: <3,5 mg	<b>Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat</b> Dawka początkowa: 0,05-0,1 mg/kg mc. Dawka całkowita: <6 mg <b>Podanie dożylne u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat</b> Dawka początkowa: 0,025-0,05 mg/kg mc. Dawka całkowita: <10 mg <b>Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku &gt;6 miesięcy</b> 0,3-0,5 mg/kg mc. <b>Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 roku do 15 lat</b> 0,05-0,15 mg/kg mc.
Premedykacja przed znieczuleniem	<b>Podanie dożylne</b> 1-2 mg w dawkach powtarzanych <b>Podanie domięśniowe</b> 0,07-0,1 mg/kg mc.	<b>Podanie dożylne</b> Dawka początkowa: 0,5 mg Jeśli konieczne, dawkę można powoli zwiększać <b>Podanie domięśniowe</b> 0,025-0,05 mg/kg mc.	<b>Podanie doodbytnicze u pacjentów w wieku &gt; 6 miesięcy</b> 0,3-0,5 mg/kg mc. <b>Podanie domięśniowe u pacjentów w wieku od 1 roku do 15 lat</b> 0,08-0,2 mg/kg mc.
Indukcja znieczulenia	<b>Podanie dożylne</b> 0,15-0,2 mg/kg mc. (0,3-0,35 mg/kg mc. bez premedykacji)	<b>Podanie dożylne</b> 0,05-0,15 mg/kg mc. (0,15-0,3 mg/kg mc. bez premedykacji)	
Jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym	<b>Podanie dożylne</b> dawki przerywane wynoszące 0,03- 0,1 mg/kg mc. lub wlew ciągły w dawce 0,03-0,1 mg/kg mc./h	<b>Podanie dożylne</b> mniejsze dawki niż dawki zalecane dla dorosłych w wieku <60 lat	
Sedacja na oddziale	<b>Podanie dożylne</b> Dawka wysycająca: 0,03-0,3 mg/kg mc.		<b>Podanie dożylne u wcześniaków urodzonych</b>

intensywnej opieki medycznej	zwiększana każdorazowo o 1-2,5 mg Dawka podtrzymująca: 0,03-0,2 mg/kg mc./h	<p><b>przed 32 tygodniem ciąży</b> 0,03 mg/kg mc./h</p> <p><b>Podanie dożylnie u noworodków urodzonych po 32 tygodniu ciąży oraz u dzieci w wieku do 6 miesięcy</b> 0,06 mg/kg mc./h</p> <p><b>Podanie dożylnie u pacjentów w wieku &gt;6 miesięcy</b> Dawka wysycająca: 0,05-0,2 mg/kg mc. Dawka podtrzymująca: 0,06-0,12 mg/kg mc./h</p>
------------------------------	--	--

#### DAWKOWANIE W SEDACJI PŁYTKIEJ

W celu uzyskania sedacji płytkiej przed interwencją diagnostyczną lub chirurgiczną midazolam podawany jest dożylnie. Dawka musi być indywidualnie dobrana. Nie należy podawać jej szybko ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), lecz stopniowo zwiększając dawkę. Początek działania sedacyjnego może wystąpić w różnym czasie po podaniu, zależnie od stanu fizycznego pacjenta i szczegółowych warunków dawkowania (np. szybkości podania, wielkości dawki). Jeśli to konieczne, można podać kolejne dawki leku zależnie od indywidualnych potrzeb. Produkt leczniczy zaczyna działać po upływie około 2 minut od wstrzyknięcia. Maksymalne działanie uzyskiwane jest w ciągu około 5 do 10 minut.

#### *Dorośli*

Midazolam we wstrzyknięciu dożylnym należy podawać powoli, z szybkością około 1 mg na 30 sekund. U dorosłych w wieku poniżej 60 lat dawka początkowa wynosi od 2 do 2,5 mg podawanych na 5 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie konieczności można podawać kolejne dawki po 1 mg. Średnia dawka całkowita mieści się w zakresie od 3,5 do 7,5 mg. Dawka całkowita większa niż 5 mg nie jest zwykle konieczna.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów wyniszczonych lub przewlekłe chorych dawka początkowa wynosi od 0,5 do 1,0 mg podawanych na 5 do 10 minut przed rozpoczęciem zabiegu. W razie konieczności można podawać kolejne dawki po 0,5 do 1 mg. Ponieważ u tych pacjentów maksymalne działanie może być osiągnięte wolniej, dodatkowe dawki midazolamu należy podawać bardzo wolno i z zachowaniem ostrożności. Dawka całkowita większa niż 3,5 mg nie jest zwykle konieczna.

#### *Dzieci i młodzież*

*Podanie dożylnie:* dawki midazolamu należy zwiększać powoli, aż do uzyskania oczekiwanego skutku klinicznego. Dawkę początkową midazolamu należy podawać przez 2 do 3 minut. Z oceną pełnego działania sedacyjnego przed rozpoczęciem zabiegu lub podaniem kolejnej dawki należy odczekać dodatkowe 2 do 5 minut. Jeśli konieczna jest głębsza sedacja, należy zwiększać dawkę o małe wartości, aż do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji. Niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 5 lat mogą wymagać znacznie większych dawek (w mg/kg mc.) niż dzieci starsze i młodzież.

- Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Dlatego nie zaleca się stosowania midazolamu w sedacji płytkiej u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.
- Pacjenci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat: dawka początkowa wynosi od 0,05 do 0,1 mg/kg mc. W celu uzyskania pożądanego działania może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej do 0,6 mg/kg mc. Jednak, dawka całkowita nie powinna przekraczać 6 mg. Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużeniem sedacji i ryzykiem hipowentylacji.
- Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: dawka początkowa wynosi od 0,025 do 0,05 mg/kg mc. Może być konieczne zastosowanie dawki całkowitej do 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie do 10 mg).

Stosowanie większych dawek może wiązać się z przedłużeniem sedacji i ryzykiem hipowentylacji.

- Młodzież w wieku od 12 do 16 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

*Podanie doodbytnicze:* dawka całkowita midazolamu wynosi zazwyczaj od 0,3 do 0,5 mg/kg mc. Podanie doodbytnicze roztworu z ampułki wykonuje się z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego do strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, jest za mała, można rozcieńczyć go wodą do łącznej objętości 10 ml. Dawkę całkowitą należy podać jednorazowo. Należy unikać powtórnego podania doodbytniczego.

Nie zaleca się podawania doodbytniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, gdyż dostępne dane dotyczące tej populacji są ograniczone.

*Podanie domięśniowe:* dawki zazwyczaj od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. Zwykle nie jest konieczne zastosowanie dawki całkowitej większej niż 10,0 mg. Drogę domięśniową należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach.

Preferowane jest podanie doodbytnicze, gdyż podanie domięśniowe jest bolesne.

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/ml. Wyższe stężenia należy rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml.

## DAWKOWANIE W ZNIECZULENIU

### PREMEDYKACJA

Podawanie midazolamu na krótko przed zabiegiem wywołuje sedację (działanie nasenne lub znieczulające i obniżony poziom świadomości) oraz zaburzenia pamięci w okresie przedoperacyjnym. Midazolam może być też podawany w skojarzeniu z lekami o działaniu przeciwocholinergicznym. W tym przypadku midazolam należy podawać dożylnie lub domięśniowo (w postaci głębokiego wstrzyknięcia w duży mięsień, 20 do 60 minut przed indukcją znieczulenia), przy czym u dzieci preferowaną drogą podawania jest droga doodbytnicza (patrz niżej). Po zastosowaniu premedykacji obowiązkowe jest ściśle i ciągle monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą wystąpić objawy przedawkowania.

### *Dorośli*

Zalecana dawka stosowana w sedacji przedoperacyjnej oraz w celu uzyskania niepamięci zdarzeń w okresie przedoperacyjnym u pacjentów z klasy I i II wydolności fizycznej wg ASA i pacjentów w wieku poniżej 60 lat wynosi 1 do 2 mg dożylnie, powtarzana w razie konieczności, lub 0,07 do 0,1 mg/kg mc. domięśniowo. Dawkę tę należy zmniejszyć i dopasować indywidualnie, jeśli midazolam podawany jest pacjentom w wieku powyżej 60 lat, pacjentom wyniszczonym lub przewlekłe chorym. Zalecana dawka początkowa podawana dożylnie wynosi 0,5 mg i należy ją powoli zwiększać w razie konieczności. Zalecana dawka początkowa podawana domięśniowo wynosi 0,025 do 0,05 mg/kg mc. W przypadku jednoczesnego podawania leków opioidowych, dawkę midazolamu należy zmniejszyć. Zwykle stosowana dawka wynosi 2 do 3 mg.

### *Dzieci i młodzież*

Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych.

### *Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy*

*Podanie doodbytnicze:* dawkę całkowitą midazolamu (zazwyczaj w zakresie od 0,3 do 0,5 mg/kg mc.) należy podać na 15 do 30 minut przed indukcją znieczulenia. Roztwór zawarty w ampułce podaje się doodbytniczo z użyciem plastikowego aplikatora zamocowanego do strzykawki. Jeśli objętość roztworu, który ma zostać podany, jest za mała, można dodać wodę do łącznej objętości 10 ml.

*Podanie domięśniowe:* ponieważ podanie domięśniowe jest bolesne, ten sposób podawania należy stosować jedynie w wyjątkowych przypadkach. Preferowane jest podanie doodbytnicze.

Udowodniony i bezpieczny zakres dawek w podaniu domięśniowym wynosi od 0,08 do 0,2 mg/kg mc.

U dzieci w wieku od 1 roku do 15 lat konieczne jest stosowanie proporcjonalnie większych dawek niż u dorosłych w przeliczeniu na masę ciała.

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml.

## INDUKCJA

### *Dorośli*

Jeśli midazolam jest stosowany do indukcji znieczulenia przed podaniem innych środków znieczulających, reakcja pacjentów jest osobniczo zmienna. Dawkę należy stopniowo zwiększać do uzyskania oczekiwanego skutku. Dawkę należy zwiększać zależnie od wieku i stanu klinicznego pacjenta. Jeśli midazolam stosowany jest przed innymi dożylnymi lub wziewnymi środkami do indukcji znieczulenia lub w skojarzeniu z nimi, dawkę początkową każdego z nich należy znacznie zmniejszyć, czasami nawet do 25% zwykle stosowanej dawki początkowej. Oczekiwaną głębokość znieczulenia uzyskuje się stopniowym zwiększaniem dawki. Do dożylnej indukcji znieczulenia midazolam należy podawać powoli, małymi porcjami. Każdą dawkę zwiększoną o nie więcej niż 5 mg należy wstrzykiwać przez 20 do 30 sekund z dwuminutowymi przerwami między kolejnymi dawkami.

- *U poddawanych premedykacji dorosłych w wieku poniżej 60 lat* zazwyczaj dawka dożylna 0,15 do 0,2 mg/kg mc. jest wystarczająca.
- *U niepoddawanych premedykacji dorosłych w wieku poniżej 60 lat* mogą być stosowane większe dawki (0,3 do 0,35 mg/kg mc. dożylnie). Jeśli wymagana jest pełna indukcja, dodatkowe dawki mogą stanowić około 25% początkowej dawki pacjenta. Indukcję można również przeprowadzić za pomocą znieczulenia wziewnego. W przypadkach opornych na indukcję można zastosować całkowitą dawkę do 0,6 mg/ kg mc., ale takie duże dawki mogą spowodować wydłużenie procesu wybudzania.
- *U poddawanych premedykacji dorosłych w wieku powyżej 60 lat, wyniszczonych lub przewlekle chorych* dawkę należy znacznie zmniejszyć, np. do dawki od 0,05 do 0,15 mg/kg mc. podawanej dożylnie przez 20 do 30 sekund, z odczekaniem 2 minut na działanie.
- *U niepoddawanych premedykacji dorosłych w wieku powyżej 60 lat* zwykle konieczne jest zastosowanie większej dawki midazolamu do wywołania indukcji znieczulenia: zalecana dawka początkowa wynosi od 0,15 do 0,3 mg/kg mc. U niepoddanych premedykacji wyniszczonych pacjentów lub pacjentów z ciężkimi chorobami układowymi zwykle podawana jest mniejsza dawka midazolamu do osiągnięcia indukcji znieczulenia. Dawka początkowa wynosząca od 0,15 do 0,25 mg/kg mc. jest zwykle wystarczająca.

## SKŁADNIK O DZIAŁANIU SEDACYJNYM W ZNIECZULENIU SKOJARZONYM

### *Dorośli*

Midazolam można stosować jako składnik o działaniu sedacyjnym w znieczuleniu skojarzonym albo w postaci niewielkich dawek dożylnych (od 0,03 do 0,1 mg/kg mc.), albo w postaci ciągłej infuzji (od 0,03 do 0,1 mg/kg mc./h), z reguły w skojarzeniu z lekami przeciwbólowymi. Dawka i odstęp między dawkami zależy od indywidualnej reakcji pacjenta.

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, u pacjentów wyniszczonych lub przewlekle chorych konieczne będzie zastosowanie mniejszych dawek podtrzymujących.

## SEDACJA NA ODDZIALE INTENSYWNEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

Oczekiwany poziom sedacji osiąga się stopniowo zwiększając dawkę midazolamu, a następnie albo ciągłą infuzję, albo powtarzany bolus. Midazolam jest podawany zależnie od potrzeb klinicznych, stanu pacjenta, wieku oraz jednocześnie stosowanego leczenia (patrz punkt 4.5).

### *Dorośli*

Dożylna dawka wysycająca: 0,03 do 0,3 mg/kg mc. podawana powoli w dawkach podzielonych. Każdą dawkę od 1 do 2,5 mg należy podawać przez 20 do 30 sekund z dwuminutową przerwą przed

podaniem następnej dawki. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę wysycającą należy zmniejszyć lub pominąć. Jeśli midazolam podawany jest razem z silnie działającymi lekami przeciwbólowymi, leki te należy podać jako pierwsze. Umożliwia to bezpieczne nakładanie się uspokajającego działania midazolamu, na sedację wywołaną przez leki przeciwbólowe.

Podtrzymująca dawka dożylna: począwszy od 0,03 do 0,2 mg/kg mc./h. U pacjentów z hipowolemią, skurczem naczyń lub hipotermią dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć. Poziom sedacji należy oceniać regularnie. Podczas długotrwałej sedacji może rozwinąć się tolerancja wymagająca zwiększenia dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Noworodki i dzieci w wieku do 6 miesięcy:*

Midazolam należy podawać w ciągłej infuzji dożylniej. Dawka początkowa u wcześniaków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży wynosi 0,03 mg/kg mc./h (0,5 µg/kg mc./min), a u noworodków urodzonych po 32 tygodniu ciąży i dzieci do 6 miesiąca życia wynosi 0,06 mg/kg mc./h (1 µg/kg mc./min).

U wcześniaków, noworodków i dzieci do 6 miesiąca życia nie zaleca się stosowania dożylnych dawek nasycających; zamiast tego infuzję można podawać szybciej przez pierwsze kilka godzin w celu uzyskania terapeutycznego stężenia leku w osoczu. Szybkość infuzji należy uważnie i często kontrolować, zwłaszcza po pierwszych 24 godzinach, w celu podawania możliwie najmniejszej skutecznej dawki i zmniejszenia ryzyka kumulacji leku w organizmie.

Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i wysycenia hemoglobiny tlenem.

##### *Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy:*

Zaintubowanym i wentylowanym mechanicznie dzieciom należy powoli podawać dożylną dawkę wysycającą od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. przez 2 do 3 minut, w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego.

Midazolamu nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Po podaniu dawki wysycającej, midazolam należy podawać w ciągłej infuzji w dawce od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./h (1 do 2 µg/kg mc./min). W razie konieczności szybkość infuzji można zwiększać lub zmniejszać (zazwyczaj o 25% szybkości początkowej lub kolejnej), bądź podać dodatkowe dawki dożylnie midazolamu w celu utrzymania lub zwiększenia oczekiwanego działania.

Jeśli infuzja midazolamu jest rozpoczynana u hemodynamicznie niewydolnych pacjentów zwykle stosowaną dawkę wysycającą należy stopniowo zwiększać w niewielkich dawkach, a pacjenta monitorować na wypadek wystąpienia objawów destabilizacji hemodynamicznej (np. niedociśnienia tętniczego). Pacjenci ci są również bardziej podatni na wywołaną przez midazolam depresję oddechową i wymagają uważnego monitorowania częstości oddechów oraz stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

U wcześniaków, noworodków i dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg nie zaleca się stosowania roztworów midazolamu o stężeniu większym niż 1 mg/ml. Roztwory o większym stężeniu należy rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml.

#### *Stosowanie w szczególnych populacjach pacjentów*

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) podaniu midazolamu może towarzyszyć bardziej wyraźna i długotrwała sedacja, w tym prawdopodobnie klinicznie istotna depresja oddechowa i sercowo-naczyniowa.

Midazolam należy zatem ostrożnie dawkować w tej grupie pacjentów oraz stopniowo dostosowywać dawkę w celu uzyskania pożądanego efektu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu po jednorazowym podaniu dożylnym jest podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Jednak po długotrwałej infuzji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), średni czas działania sedacyjnego u chorych z zaburzeniami czynności

nerek był znacznie dłuższy, najprawdopodobniej na skutek kumulacji glukuronidu 1'-hydroksymidazolamu (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Zaburzenia czynności wątroby zmniejszają klirens podanego dożylnie midazolamu i wydłużają okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Dlatego możliwe jest nasilenie i wydłużenie klinicznych skutków działania leku. Wymaganą dawkę midazolamu można zmniejszyć i odpowiednio monitorować parametry życiowe pacjenta. (Patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Patrz wyżej oraz patrz punkt 4.4.

#### Sposób podawania

Do podawania dożylnego, domięśniowego i doodbytniczego.

Sposób rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Sedacja płytka 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 wyposażonej w sprzęt do monitorowania i wspomagania układu oddechowego i krążenia lub przez osoby przeszkolone w rozpoznawaniu i leczeniu zdarzeń niepożądanych, w tym w prowadzeniu resuscytacji oddechowo-krążeniowej. Opisywano ciężkie działania niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego, w tym depresję oddechową, bezdech, zatrzymanie oddechu i (lub) krążenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu incydentów zagrażających życiu jest większe w razie zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub stosowania dużych dawek (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w leczeniu podstawowym zaburzeń psychiatrycznych.

Konieczna jest szczególna ostrożność podczas stosowania sedacji płytkiej u pacjentów z zaburzeniami czynności układu oddechowego.

Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. W związku z tym niezwykle istotne jest zwiększanie dawki małymi porcjami do osiągnięcia odpowiedniego działania klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

Po podaniu midazolamu w ramach premedykacji obowiązkowe jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, gdyż wrażliwość na lek jest osobniczo zmienna i mogą pojawić się objawy przedawkowania.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu pacjentom z grup dużego ryzyka:

- dorosłych w wieku powyżej 60 lat
- pacjentów przewlekle chorych lub wyniszczonych, np.:
  - pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową
  - pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek
  - pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby benzodiazepiny mogą wywoływać lub nasilać encefalopatię)
  - pacjentów z zaburzeniami czynności serca
  - dzieci i młodzieży, szczególnie u tych niestabilnych krążeniowo.

Pacjenci należący do grup wysokiego ryzyka wymagają stosowania mniejszych dawek (patrz punkt 4.2) i powinni być w nieustannie monitorowani w celu wykrycia wczesnych objawów zaburzenia czynności życiowych.

Tak jak w przypadku wszystkich substancji o potencjalnym działaniu depresyjnym na OUN i (lub) zmiotczającym mięśnie szkieletowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania midazolamu chorym z miastenią.

#### *Tolerancja*

Opisywano zmniejszenie skuteczności midazolamu, gdy stosowany był do długotrwałej sedacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

#### *Uzależnienie*

Należy pamiętać, że midazolam stosowany do długotrwałej sedacji u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej, może spowodować rozwój uzależnienia fizycznego. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i trwaniem leczenia; jest również większe u pacjentów nadużywających alkohol i (lub) leki w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

#### *Objawy odstawienia*

Podczas długotrwałego stosowania midazolamu u pacjentów przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. Z tego powodu nagłe przerwanie leczenia prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, biegunka, bóle mięśni, objawy lękowe, napięcie, niepokój psychoruchowy, dezorientacja, drażliwość, zaburzenia snu, zmiany nastroju, omamy i drgawki. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: depersonalizacja, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe w przypadku nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

#### *Niepamięć*

Po podaniu dawek terapeutycznych może wystąpić amnezja następcza, przy czym ryzyko wzrasta przy większych dawkach (w niektórych sytuacjach działanie to jest bardzo pożądane, głównie przed lub w trakcie zabiegów chirurgicznych i procedur diagnostycznych), której czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki. Przedłużająca się niepamięć może stanowić problem w przypadku pacjentów ambulatoryjnych, których wypisuje się zaraz po zabiegu. Po pozajelitowym podaniu midazolamu, pacjent powinien być wypuszczony ze szpitala lub wysłany do pokoju konsultacyjnego wyłącznie w towarzystwie opiekuna.

#### *Reakcje paradoksalne*

Istnieją doniesienia o reakcjach paradoksalnych po podaniu midazolamu, takich jak niepokój, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe), hiperaktywność, wrogość, urojenia, złość, agresja, lęk, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niekorzystne efekty behawioralne, napadowe pobudzenie i akty przemocy. Reakcje te mogą występować po dużych dawkach i (lub) w przypadku szybkiego wstrzyknięcia leku. Takie reakcje są bardziej rozpowszechnione wśród dzieci i osób w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego.

#### *Zmieniona eliminacja midazolamu*

Zmieniona eliminacja midazolamu może być spowodowana przez związki hamujące lub indukujące izoenzym CYP3A4, dlatego może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki midazolamu (patrz punkt 4.5).

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

#### *Bezdech senny*



Midazolam do podawania pozajelitowego należy stosować z wielką ostrożnością u pacjentów z zespołem bezdechu sennego i regularnie kontrolować ich stan.

#### *Wcześnieiki i noworodki*

Ze względu na zwiększone ryzyko bezdechu zaleca się szczególną ostrożność podczas sedacji niezaintubowanych wcześniaków i noworodków urodzonych przedwcześnie już bez cech wcześniactwa. Konieczne jest uważne monitorowanie częstości oddechów i stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem.

U noworodków należy unikać szybkiego wstrzykiwania leku.

Noworodki charakteryzują się niedojrzałą i (lub) zmniejszoną czynnością narządów i są bardziej wrażliwe na zbyt silne i (lub) przedłużające się oddziaływanie midazolamu na drogi oddechowe. U niestabilnych krążeniowo dzieci obserwowano zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia; w związku z czym powinno się unikać szybkiego podawania dożylnego u tych pacjentów.

#### *Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy*

U tych pacjentów, midazolam jest wskazany do sedacji wyłącznie w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy są szczególnie podatne na obturację dróg oddechowych i hipowentylację. Dlatego wymagane jest zwiększanie dawki o małe porcje, aż do osiągnięcia odpowiedniego działania klinicznego oraz uważne monitorowanie częstości oddechów i wysycenia hemoglobiny tlenem (patrz także wyżej akapit „Wcześnieiki i noworodki”).

#### *Jednoczesne stosowanie alkoholu / substancji wpływających depresyjnie na OUN*

Należy unikać jednoczesnego stosowania midazolamu z alkoholem i (lub) substancjami wpływającymi depresyjnie na OUN. Jednoczesne stosowanie może nasilać kliniczne efekty działania midazolamu, powodując nasiloną sedację, która może prowadzić do śpiączki lub zgonu, lub klinicznie istotną depresję oddechową (patrz punkt 4.5).

#### *Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów*

Jednoczesne stosowanie Midazolam Kalceks i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z uwagi na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, takie jak Midazolam Kalceks z opioidami, powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których nie są możliwe alternatywne opcje leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu Midazolam Kalceks jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2). Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach), aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

#### *Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie*

Należy unikać stosowania midazolamu, tak jak innych benzodiazepin, u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania alkoholu lub leków.

#### *Kryteria wypisania pacjenta do domu*

Po otrzymaniu midazolamu, pacjent może opuścić szpital lub być wysłany do pokoju konsultacyjnego dopiero wtedy, gdy tak zadecyduje lekarz prowadzący i tylko w towarzystwie opiekuna. Pacjent nie powinien pozostawać bez opieki po wypisaniu ze szpitala.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### *Interakcje farmakokinetyczne*

Midazolam metabolizowany jest przez CYP3A4 i CYP3A5.

Substancje hamujące lub indukujące CYP3A mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie leku w osoczu, a w konsekwencji działanie midazolamu, co wymaga odpowiedniego dostosowania jego dawki.

Interakcje farmakokinetyczne midazolamu z substancjami hamującymi lub indukującymi CYP3A4 są silniej wyrażone po podaniu doustnym niż po podaniu dożylnym, zwłaszcza że CYP3A4 występuje też w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Właśnie dlatego, po podaniu doustnym zmienia się zarówno klirens, jak i biodostępność, z kolei po podaniu pozajelitowym zmienia się jedynie klirens ogólnoustrojowy. Po jednorazowym podaniu dożylnym midazolamu wpływ na maksymalne działanie kliniczne uwarunkowane hamowaniem CYP3A4 będzie niewielki, podczas gdy czas działania leku może być wydłużony. Jednak po długotrwałym podawaniu midazolamu, zarówno siła działania jak i czas działania będą nasilone w wyniku zahamowania aktywności CYP3A4.

Nie są dostępne badania wpływu modulacji CYP3A4 na farmakokinetykę midazolamu po podaniu doodbytniczym i domięśniowym. Oczekuje się, że interakcje te będą słabiej wyrażone po podaniu doodbytniczym niż doustnym, ponieważ następuje ominięcie przewodu pokarmowego, natomiast po podaniu domięśniowym wynik modulacji CYP3A4 nie powinien znacząco się różnić od obserwowanego po podaniu dożylnym.

Dlatego zaleca się uważne monitorowanie skutków klinicznych i parametrów życiowych w trakcie stosowania midazolamu, biorąc pod uwagę, że po jednoczesnym zastosowaniu inhibitora CYP3A4, nawet jednorazowym, mogą one być silniej wyrażone i utrzymywać się dłużej. Podawanie w infuzji midazolamu w dużych dawkach lub przez dłuższy czas pacjentom otrzymującym silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. podczas intensywnej terapii) może prowadzić do długotrwałego działania nasennego, przedłużenia okresu wybudzania i depresji oddechowej, dlatego może być konieczne dostosowanie dawki. Działanie midazolamu może być słabsze i trwać krócej w przypadku jednoczesnego podawania z induktorem CYP3A i może być wymagana wyższa dawka.

W przypadku pobudzenia aktywności CYP3A4 należy wziąć pod uwagę, że indukcja wymaga kilku dni do uzyskania maksymalnego działania i również kilku dni do ustąpienia. W przeciwieństwie do kilkudniowego podawania leku indukującego CYP3A4, po leczeniu krótkotrwałym można oczekiwać słabiej wyrażonych interakcji z midazolamem. Jednak w przypadku silnie działających leków indukujących nie można wykluczyć znaczącej indukcji nawet po krótkotrwałym stosowaniu. Midazolam nie zmienia farmakokinetyki innych leków.

### *Leki hamujące CYP3A:*

Azolowe leki przeciwgrzybicze:

- Ketokonazol zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu 5-krotnie, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 3-krotnie. Jeśli stosowany pozajelitowo midazolam podawany jest z ketokonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP3A, powinno się to odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub na podobnym oddziale, gdzie możliwe jest ściśle monitorowanie kliniczne i zastosowanie odpowiedniego leczenia w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć podawanie fluktuacyjne i modyfikację dawkowania, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka dożylna midazolamu. To samo zalecenie może dotyczyć też innych azolowych leków przeciwgrzybiczych (patrz niżej), gdyż donoszono o zwiększonym, choć nie aż tak nasilonym, efekcie sedacyjnym midazolamu stosowanego dożylnie.
- Worykonazol zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu 3-4-krotnie, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 3-krotnie.
- Flukonazol i itraconazol zwiększają 2 do 3 razy stężenie w osoczu podawanego dożylnie midazolamu, czemu towarzyszy wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 2,4 razy w przypadku itraconazolu i 1,5 raza w przypadku flukonazolu.
- Pozakonazol zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie około 2-krotnie.

Należy pamiętać, że po doustnym podaniu ekspozycja na midazolam będzie dużo wyższa niż ekspozycja na wymienione wyżej leki, szczególnie w przypadku połączeń z ketokonazolem, itrakonazolem i worykonazolem.

### **Midazolam w ampulkach nie jest przeznaczony do stosowania doustnego.**

#### *Antybiotyki makrolidowe*

- Erytromycyna zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu 1,6-2 razy, czemu towarzyszy wydłużenie okresu półtrwania midazolamu w końcowej fazie eliminacji o 1,5-1,8 razy.
- Klarytromycyna zwiększa stężenie w osoczu podanego dożylnie midazolamu maksymalnie 2,5 raza i wydłuża jego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 1,5-2 razy.

#### Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Telitromycyna zwiększa 6-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego doustnie.
- Roksytromycyna: Choć nie ma informacji dotyczących stosowania roksytromycyny z podawanym dożylnie midazolamem, niewielki wpływ na okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji midazolamu podawanego w postaci tabletek doustnych (wydłużenie o około 30%) wskazuje, że wpływ roksytromycyny na farmakokinetykę midazolamu podawanego dożylnie może być niewielki.

#### *Dożylne leki znieczulające*

- Dożylnie podawany propofol zmienia dyspozycję dożylnie podawanego midazolamu (1,6-krotne zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania).

#### *Inhibitory proteazy HIV*

- Sakwinawir i inne inhibitory proteazy HIV (ludzkiego wirusa niedoboru odporności): Jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może powodować znaczny wzrost stężenia midazolamu. Jednoczesne stosowanie lopinawiru z dodatkiem rytonawiru zwiększa stężenie midazolamu podanego dożylnie w osoczu o 5,4 razy, czemu towarzyszy podobne wydłużenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Jeśli midazolam podawany pozajelitowo jest jednocześnie stosowany z inhibitorami proteazy HIV, leczenie powinno się odbywać w sposób opisany wyżej dla azolowych leków przeciwgrzybiczych, ketokonazolu.
- Inhibitory proteazy stosowane w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV): boceprewir i telaprewir zmniejszają klirens midazolamu. Powoduje to 3,4-krotne zwiększenie wartości AUC po podaniu dożylnym midazolamu i 4-krotnie wydłuża jego okres półtrwania.

#### Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

Biorąc pod uwagę dane dotyczące innych inhibitorów CYP3A4 należy się spodziewać znacznie wyższych stężeń midazolamu w osoczu w przypadku podawania go drogą doustną. Dlatego nie należy razem stosować inhibitorów proteazy i doustnych postaci midazolamu.

#### *Antagoniści wapnia*

- Diltiazem: pojedyncza dawka diltiazemu podana pacjentom po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o około 25% i wydłużała okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 43%. Działanie to było słabsze niż 4-krotne zwiększenie obserwowane po doustnym podaniu midazolamu.

#### Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Werapamil powoduje wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie trzykrotnie . Werapamil powoduje wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji o 41%.

#### *Inne leki/preparaty ziołowe*

- Jednoczesne przyjmowanie atorwastatyny powoduje wzrost stężenia w osoczu midazolamu podawanego dożylnie 1,4-krotnie w porównaniu z grupą kontrolną.
- Fentanyl podawany dożylnie jest słabym inhibitorem eliminacji midazolamu: w obecności fentanylu wartość AUC i okres półtrwania midazolamu podanego dożylnie zwiększał się 1,5-krotnie.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Nefazodon zwiększa stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie 4,6-krotnie i wydłuża okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji 1,6-krotnie.
- Wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej są silnymi inhibitorami CYP3A in vitro (imatynib, lapatynib) lub in vivo (idelalazyb). Po jednoczesnym podaniu idelalazybu doustna ekspozycja na amidazolam zwiększyła się średnio 5,4-krotnie).
- Antagoniści receptora NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) w zależności od dawki zwiększali stężenie midazolamu w osoczu do około 2,5-3,5-krotnie i zwiększali końcowy okres półtrwania około 1,5-2-krotnie.
- W przypadku szeregu leków lub leków ziołowych zaobserwowano słabą interakcję z eliminacją midazolamu przy jednoczesnych zmianach jego ekspozycji (<2-krotna zmiana AUC) (ewerolimus, cyklosporyna, symeprewir, propiweryna). Oczekuje się, że te słabe interakcje ulegną dalszemu osłabieniu po podaniu dożylnym.

*Leki indukujące CYP3A*

- Ryfampicyna zmniejsza stężenie w osoczu midazolamu podawanego dożylnie o 60% po podaniu jej w dawce 600 mg/dobę przez 7 dni. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji skraca z kolei o około 50-60%.
- Tikagrelor jest słabym induktorem CYP3A, ale tylko w niewielkim stopniu wpływa na ekspozycję na dożylnie podawany midazolam (-12%) i na 4-hydroksymidazolam (-23%).

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Ryfampicyna powoduje spadek stężenia w osoczu midazolamu podawanego doustnie o 96% u zdrowych osobników i prawie całkowicie znosi jego działania psychomotoryczne.
- Karbamazepina/fenytoina: Stosowanie karbamazepiny lub fenytoiny w dawkach wielokrotnych zmniejsza stężenie w osoczu midazolamu podawanego doustnie nawet o 90% i skraca okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji o 60%.
- Bardzo silna indukcja CYP3A4 obserwowana po podaniu mitotanu lub enzalutamidu powodowała u pacjentów z chorobą nowotworową znaczne i długotrwałe zmniejszenie stężenia midazolamu. Wartość AUC podanego doustnie midazolamu zmniejszyła się, odpowiednio do 5% i 14% zwykłych wartości.
- Klobazam i efawirenz są słabymi induktorami metabolizmu midazolamu i zmniejszają jego AUC o około 30%. Stwierdza się 4-5-krotne zwiększenie stosunku stężenia czynnego metabolitu (1'-hydroksymidazolamu) do stężenia związku macierzystego, ale znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.
- Wermurafenib moduluje aktywność izoenzymów CYP i w niewielkim stopniu indukuje CYP3A4: wielokrotnie podawany powodował zmniejszenie ekspozycji na midazolam średnio o 39% (u niektórych osób do 80%).

*Produkty ziołowe i żywność*

- Ziele dziurawca powoduje spadek stężenia w osoczu midazolamu o około 20-40%, czemu towarzyszy skrócenie okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji o około 15-17%. Działanie indukujące CYP3A4 zależy od użytego wyciągu z ziela dziurawca.

Dodatkowe informacje dotyczące midazolamu stosowanego doustnie

- Kwercetyna (również zawarta w miłorzębie japońskim, ginkgo biloba) oraz żeń-szeń (*Panax ginseng*) mają słabe działanie pobudzające aktywność enzymów i zmniejszają średnio o około 20-30% ekspozycję na midazolam podawany doustnie.

### *Wypieranie z miejsc wiązania z białkami*

- Kwas walproinowy: nie można wykluczyć zwiększenia stężenia wolnego midazolamu w wyniku wyparcia go przez kwas walproinowy z miejsc wiązania z białkami. Znaczenie kliniczne takiej interakcji nie jest znane.

### *Interakcje farmakodynamiczne*

Jednoczesne stosowanie midazolamu z innymi lekami uspokajającymi/nasennymi i lekami wywołującymi depresję OUN (włącznie z alkoholem), z dużym prawdopodobieństwem prowadzi do wzmożonego efektu sedacyjnego i depresji krążeniowo-oddechowej.

Obejmuje to takie leki jak pochodne opiatów (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszłowe lub w leczeniu substytucyjnym), leki przeciwpstrychotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne, barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, antagoniści receptora histaminowego H1 i leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym.

### *Opioidy*

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki, takie jak Midazolam Kalceks z opioidami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu addytywnego działania depresyjnego na OUN. Dawkowanie i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Alkohol może znacznie nasilać działanie sedacyjne midazolamu. W razie podawania midazolamu należy wystrzegać się spożywania alkoholu (patrz punkt 4.4).

Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) wziewnych środków znieczulających.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Dane dotyczące midazolamu są niewystarczające do dokonania oceny bezpieczeństwa jego stosowania podczas ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują działania teratogenne, ale działanie fetotoksyczne było obserwowane po użyciu innych benzodiazepin. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Sugeruje się zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych związane ze stosowaniem benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży.

Podawanie dużych dawek midazolamu w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu lub jako środek indukujący znieczulenie do cięcia cesarskiego prowadzi do 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 noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały przewlekle benzodiazepiny pod koniec ciąży mogą wykazywać objawy uzależnienia fizycznego lub być narażone na rozwój objawów odstawienia w okresie poporodowym.

Midazolam może być w związku z tym stosowany wyłącznie w przypadku wyraźnej konieczności, jednak preferuje się unikanie jego stosowania do cięcia cesarskiego. W razie stosowania midazolamu w zabiegach chirurgicznych wykonywanych bezpośrednio przed terminem rozwiązania powinno się uwzględnić zagrożenia dla noworodka.

### Karmienie piersią

Midazolam w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy zalecić przerwanie karmienia piersią na 24 godziny po otrzymaniu midazolamu.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Midazolam wywiera znaczny 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 otrzymaniem midazolamu, pacjenta należy przestrzec, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, do czasu ustąpienia objawów działania leku. Decyzję o tym, kiedy czynności te można ponownie podjąć, powinien podjąć lekarz. Zaleca się, aby po wypisie pacjentowi w drodze do domu towarzyszyła druga osoba.

Niedostateczna ilość snu lub spożywanie alkoholu zwiększa prawdopodobieństwo osłabienia, czujności i uwagi.

#### 4.8 Działania niepożądane

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych są następujące:

bardzo często:  $\geq 1/10$ ;

często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ;

niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ;

rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ;

bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ ;

częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Po podaniu midazolamu stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych:

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
częstość nieznana	nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
częstość nieznana	stan splątania, dezorientacja, zaburzenia emocjonalne i nastroju, zmiany libido reakcje paradoksalne* włączając w to niepokój, pobudzenie, drażliwość, nerwowość, wrogość, złość, agresję, objawy lękowe, koszmary senne, niezwykle sny, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niekorzystne efekty behawioralne, napadowe pobudzenie uzależnienie fizyczne od leku oraz zespół odstawienia nadużywanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
częstość nieznana	ruchy mimowolne (w tym drgawki toniczno-kloniczne i drżenie mięśniowe)*, hiperaktywność* sedacja (przedłużająca się i pooperacyjna), obniżony poziom czuwania, senność, ból głowy, zawroty głowy, niezdolność, niepamięć następcza**, których czas utrzymywania się jest wprost proporcjonalny do podanej dawki u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie obserwowano drgawki drgawki związane z odstawieniem leku
<i>Zaburzenia serca</i>	
częstość nieznana	zatrzymanie akcji serca, bradykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
częstość nieznana	niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica
<i>Zaburzenia układu oddechowego</i>	

częstość nieznana	depresja oddechowa, bezdech, zatrzymanie oddychania, duszność, skurcz krtani, czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
częstość nieznana	nudności, wymioty, zaparcia, suchość w jamie 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 w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
częstość nieznana	upadki, złamania***
<i>Uwarunkowania społeczne</i>	
częstość nieznana	akty przemocy*

\* Takie paradoksalne działanie leku obserwowano zwłaszcza u dzieci i osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

\*\* Niepamięć następcza może utrzymywać się do czasu zakończenia zabiegu, w kilku przypadkach obserwowano przedłużającą się niepamięć (patrz punkt 4.4).

\*\*\* Istnieją doniesienia o upadkach i złamaniach u osób stosujących benzodiazepiny. Ryzyko upadków i złamań kości jest zwiększone u osób przyjmujących jednocześnie inne środki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) i u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek: Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Uzależnienie: midazolam może powodować rozwój uzależnienia fizycznego, nawet jeśli stosowany jest w dawkach terapeutycznych. Przerwanie (zwłaszcza nagłe przerwanie) leczenia po długotrwałym podawaniu dożylnym może wywołać objawy odstawienia, w tym drgawki z odstawienia (patrz punkt 4.4). Zgłaszano przypadki nadużywania leku.

Opisywano poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu krążenia i oddechowego. Zagrożające życiu incydenty z większym prawdopodobieństwem występują u dorosłych w wieku powyżej 60 lat oraz osób z niewydolnością oddechową lub upośledzoną czynnością mięśnia sercowego, zwłaszcza jeśli produkt wstrzykiwany jest zbyt szybko lub w zbyt dużej dawce (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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Podobnie jak inne benzodiazepiny, midazolam często powoduje senność, niezborność, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie samego midazolamu rzadko zagraża życiu, jednak może prowadzić do arefleksji (braku odruchów), bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej, a w rzadkich przypadkach do śpiączki. Śpiączka zwykle trwa kilka godzin, lecz może się przedłużyć i występować cyklicznie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Depresyjne działanie benzodiazepin na ośrodek oddechowy jest silniejsze u osób z chorobami układu oddechowego. Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji wywołujących depresję ośrodkowego układu oddechowego, w tym alkoholu.

### *Leczenie*

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i wdrażać postępowanie wspomagające zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Szczególnie pacjenci mogą wymagać objawowego leczenia zaburzeń oddechowo-krążeniowych lub zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku podania doustnego, należy zapobiegać dalszemu wchłanianiu np. stosując węgiel aktywowany w ciągu 1-2 godzin od przyjęcia leku. Jeśli stosuje się węgiel aktywowany u pacjentów z sennością należy obowiązkowo zabezpieczyć drogi oddechowe. W przypadku zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, choć procedura ta nie jest uważana za rutynową.

W razie ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego należy rozważyć podanie flumazenilu, antagonisty benzodiazepin. Należy go podawać tylko w ściśle kontrolowanych warunkach. Ma on krótki okres półtrwania (około godziny), dlatego pacjenci po przyjęciu flumazenilu wymagają monitorowania po ustąpieniu jego działania. Flumazenil należy stosować szczególnie ostrożnie w obecności leków obniżających próg drgawkowy (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Szczegółowe informacje na temat prawidłowego stosowania flumazenilu znajdują się w drukach informacyjnych tego produktu leczniczego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasenne i uspokajające, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05CD08.

Midazolam to pochodna imidazobenzodiazepiny. Postać wolna leku jest substancją lipofilną, słabo rozpuszczalną w wodzie.

Zasadowy azot w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia tworzenie rozpuszczalnych w wodzie soli midazolamu w reakcji z kwasami, pozwalając na przygotowanie trwałego i dobrze tolerowanego roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji.

#### Mechanizm działania

Ośrodkowe działanie benzodiazepin polega na wzmacnianiu GABA-ergicznego neuroprzekazu w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin wzmacnia się powinowactwo receptora GABA do neuroprzekaznika poprzez pozytywną modulację allosteryczną, co powoduje nasilenie oddziaływania uwalnianego GABA na napływ jonów chlorkowych przez błonę postsynaptyczną.

#### Działanie farmakodynamiczne

Midazolam ma działanie nasenne i uspokajające, które występuje szybko po podaniu i charakteryzuje się szybkim początkiem działania oraz krótkim czasem trwania z powodu szybkiej przemiany metabolicznej. Midazolam wykazuje silne działanie sedacyjne i indukujące sen. Poza tym zmniejsza lęk, działa przeciwdrgawkowo i zwiotczająco na mięśnie szkieletowe.

Po podaniu jednorazowym i (lub) wielokrotnym, midazolam osłabia funkcje psychoruchowe, ale powoduje bardzo niewielkie zmiany hemodynamiczne.

Po podaniu domięśniowym lub dożylnym pojawia się krótkotrwała niepamięć następcza (pacjent nie pamięta wydarzeń, które miały miejsce w okresie maksymalnej aktywności podanej substancji).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**



### Wchłanianie po podaniu domięśniowym

Midazolam szybko i całkowicie wchłania się z tkanki mięśniowej. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga w ciągu 30 minut. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu domięśniowym jest większa niż 90%.

### Wchłanianie po podaniu doodbytniczym

Midazolam szybko wchłania się po podaniu doodbytniczym. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga w ciągu około 30 minut. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 50%.

### Dystrybucja

Po dożylnym podaniu midazolamu krzywa zależności stężenia w osoczu od czasu wykazuje jedną lub dwie oddzielne fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 0,7-1,2 l/kg mc. Midazolam wiąże się w 96-98% z białkami osocza, przeważnie z albuminami. Midazolam wolno i w nieznacznych ilościach przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykazano, że u ludzi midazolam przenika powoli barierę łożyskową i dostaje się do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu przenikają też do mleka kobiecego. Midazolam nie jest substratem transporterów leków.

### Biotransformacja

Midazolam jest niemal całkowicie eliminowany w procesach biotransformacji. Oszacowano, że około 30-60% dawki jest eliminowane przez wątrobę. Midazolam podlega hydroksylacji przez izoenzymy CYP3A4 i CYP3A5 cytochromu P450. Głównym metabolitem w osoczu i moczu jest 1'-hydroksymidazolam.

Stężenie 1'-hydroksymidazolamu w osoczu stanowi 12% stężenia związku macierzystego.

Choć 1'-hydroksymidazolam jest farmakologicznie czynny, ale po dożylnym podaniu midazolamu odpowiada tylko w niewielkim stopniu (około 10% efektu) za działanie leku.

### Eliminacja

U zdrowych osób okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji wynosi od 1,5-2,5 godziny. Klirens osoczowy wynosi 300-500 ml/min. Midazolam wydalany jest głównie przez nerki (60-80% wstrzykniętej dawki) jako sprzężony z kwasem glukuronowym 1'-hydroksymidazolam. Mniej niż 1% dawki wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania 1'-hydroksymidazolamu w fazie eliminacji wynosi mniej niż godzinę. Kinetyka eliminacji midazolamu podanego w postaci infuzji dożylnych jest podobna do tej po podaniu w postaci bolusa. Wielokrotne podawanie midazolamu nie powoduje indukcji enzymów uczestniczących w jego metabolizmie.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U dorosłych w wieku powyżej 60 lat, okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony nawet do czterech razy.

#### *Dzieci i młodzież*

Podczas gdy szybkość wchłaniania midazolamu po podaniu doodbytniczym jest podobna u dzieci i dorosłych, dostępność biologiczna jest niższa u dzieci (5-18%). Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym i doodbytniczym jest krótszy (1-1,5 godziny) u dzieci w wieku od 3 do 10 lat niż u dorosłych. Za różnicę tę odpowiedzialny jest większy klirens metaboliczny u dzieci.

#### *Noworodki*

Okres półtrwania u noworodków wynosi 6-12 godzin, najprawdopodobniej ze względu na niedojrzałość wątroby i niższy klirens. Noworodki z zaburzeniami czynności wątroby i nerek związanymi z asfiksją narażone są na ryzyko niespodziewanie wysokiego stężenia midazolamu w surowicy z powodu znacznie zmniejszonego i zmiennego klirensu (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci otyli*

Średni okres półtrwania jest dłuższy u pacjentów otyłych niż u pacjentów bez otyłości (odpowiednio 5,9 i 2,3 godziny). Jest to spowodowane około 50% większą objętością dystrybucji po uwzględnieniu masy ciała. Różnica w klirensie pacjentów otyłych i pacjentów bez otyłości nie jest znacząca.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji u pacjentów z marskością wątroby może być wydłużony, a klirens mniejszy w porównaniu do zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Farmakokinetyka niezwiązanego midazolamu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest zmieniona. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek następuje akumulacja głównego metabolitu midazolamu (glukuronid 1'-hydroksymidazolamu) o nieznacznej aktywności farmakologicznej, który wydalany jest przez nerki. Gromadzenie się tego metabolitu powoduje długotrwałą sedację. Z tego względu midazolam należy stosować ostrożnie i stopniowo zwiększać jego dawkę aż do uzyskania pożądanego działania (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w stanie krytycznym*

Okres półtrwania midazolamu w fazie eliminacji może być wydłużony nawet sześciokrotnie u pacjentów w stanie krytycznym.

#### *Pacjenci z niewydolnością serca*

Okres półtrwania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest dłuższy niż u zdrowych osobników (patrz punkt 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie ma innych danych przedklinicznych, istotnych dla lekarza zapisującego lek, poza tymi, które wymieniono w pozostałych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas solny, stężony  
Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Midazolamu Kalceks roztworu do wstrzykiwań / do infuzji nie wolno rozcieńczać w 6% roztworze dekstranu w glukozie.

Midazolamu Kalceks roztworu do wstrzykiwań / do infuzji nie wolno mieszać z zasadowymi roztworami do wstrzykiwań.

Midazolam wytrąca się w roztworach zawierających wodorowęglany.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonych roztworów przez 24 godziny w temperaturze 25°C i przez 3 dni w temperaturze od 2°C-8°C z następującymi roztworami do infuzji: 0,9% chlorek sodu, 5% i 10% glukoza, roztwór Ringera i roztwór Hartmanna.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, przy czym czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I z jednym punktem cięcia zawierające 1 ml, 3 ml lub 10 ml roztworu.

Wielkość opakowania: 5 lub 10 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji

- 0,9 % roztwór sodu chlorku
- 5 % roztwór glukozy
- 10 % roztwór glukozy
- roztwór Ringera
- roztwór Hartmanna

W celu podania infuzji dożylniej, zawartość ampulek Midazolam Kalceks należy rozcieńczyć z jednym z roztworów wymienionych powyżej w stosunku 15 mg midazolamu na 100 do 1000 ml roztworu do infuzji.

Midazolam Kalceks roztwór do wstrzykiwań / do infuzji jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Wolno używać tylko roztworu bez widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 53  
1057 Rīga  
Łotwa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 25042

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.12.2018r.

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

09/2020