

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Midazolam Kalceks 5 mg/ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje midazolamum 5 mg.

Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje midazolamum 5 mg.

Jedna ampulka se 3 ml roztoku obsahuje midazolamum 15 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

pH 2,9-3,7

Osmolalita: 275-305 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### Dospělí

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

#### Děti

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### STANDARDNÍ DÁVKOVÁNÍ

Midazolam je účinné sedativum vyžadující pomalé podávání a titraci. Titrace je důrazně doporučována, aby bylo dosaženo bezpečné úrovně sedace odpovídající klinickým potřebám, fyzickému stavu, věku pacienta a souběžné medikaci. U pacientů starších 60 let, oslabených nebo

chronicky nemocných pacientů a u dětí je nutné podávat lék opatrně a individuálně mají být hodnoceny rizikové faktory každého pacienta. Standardní dávkování je uvedeno v následující tabulce, další informace pak textu dále.

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

#### DÁVKOVÁNÍ PŘI SEDACI SE ZACHOVANÝM VĚDOMÍM

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

### *Dospělí*

Midazolam má být podáván pomalu jako intravenózní injekce rychlostí přibližně 1 mg za 30 sekund. Dospělým ve věku do 60 let se úvodní dávka 2-2,5 mg podává 5 až 10 minut před začátkem výkonu. V případě potřeby mohou být po úvodní dávce podány další dávky po 1 mg midazolamu. Průměrná celková dávka je 3,5-7,5 mg. Podání celkové dávky vyšší než 5 mg obvykle není nutné.

U pacientů starších 60 let, oslabených či chronicky nemocných pacientů je úvodní dávka 0,5-1 mg podávána 5-10 minut před začátkem výkonu. V případě potřeby mohou být podány další dávky po 0,5-1 mg midazolamu. Jelikož u těchto pacientů může být maximální účinek dosažen pomaleji, musí být dodatečně dávky midazolamu titrovány velmi pomalu a opatrně. Podání celkové dávky vyšší než 3,5 mg obvykle není nutné.

### *Pediatrická populace*

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

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

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

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

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

Protože je intramuskulární injekce bolestivá, preferuje se rektální podání.

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

## DÁVKOVÁNÍ PŘI ANESTEZII PREMIKACE

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

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

### *Dospělí*

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

#### *Pediatrická populace*

Novorozenci a děti do 6 měsíců:

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

#### *Děti ve věku více než 6 měsíců*

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

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

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

## NAVOZENÍ ANESTEZIE

### *Dospělí*

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

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

- *U premedikovaných dospělých ve věku do 60 let* je obvykle dostačující dávka 0,15 až 0,2 mg/kg podávaná intravenózně.
- *U nepremedikovaných dospělých ve věku do 60 let* může být použita vyšší dávka (0,3 až 0,35 mg/kg i.v.). Pokud je požadováno kompletní navození anestezie, mohou další dávky odpovídat přibližně 25 % úvodní dávky pacienta. K navození anestezie mohou být rovněž použita inhalační anestetika. U rezistentních případů může být pro navození anestezie použita dávka až 0,6 mg/kg, ale tyto vyšší dávky mohou prodloužit zotavení z anestezie.
- *U premedikovaných dospělých ve věku nad 60 let, u oslabených nebo chronicky nemocných pacientů* má být dávka významně snížena, např. až na 0,05-0,15 mg/kg, podávaná intravenózně po dobu 20-30 sekund, přičemž se čeká 2 minuty na nástup účinku přípravku.
- *U nepremedikovaných dospělých ve věku nad 60 let* jsou obvykle vyžadovány vyšší dávky midazolamu: doporučená úvodní dávka je 0,15-0,3 mg/kg. U nepremedikovaných oslabených pacientů nebo pacientů se závažným systémovým onemocněním se pro navození anestezie obvykle podává méně midazolamu. Obecně je dostačující úvodní dávka 0,15-0,25 mg/kg.

## SEDATIVNÍ SLOŽKA V KOMBINOVANÉ ANESTEZII

### *Dospělí*

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

U dospělých ve věku více než 60 let, oslabených a chronicky nemocných pacientů jsou vyžadovány nižší udržovací dávky.

#### SEDACE NA JEDNOTCE INTENZIVNÍ PÉČE

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

#### *Dospělí*

Intravenózní úvodní dávka: 0,03 až 0,3 mg/kg podávaných pomalu v dílčích množstvích. Každou dávku 1-2,5 mg je třeba podávat po dobu 20-30 sekund ve 2minutových intervalech mezi dávkami. U pacientů s hypovolemií, vazokonstrikcí nebo hypotermií má být nasycovací dávka snížena nebo vynechána. Pokud je midazolam podáván spolu se silnými analgetiky, má být analgetikum podáno jako první. To umožní bezpečnou titraci sedativního účinku midazolamu, takže není ovlivňován sedací způsobem analgetikem.

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

#### *Pediatrická populace*

##### *Novorozenci a děti do 6 měsíců:*

Midazolam je podáván jako intravenózní kontinuální infuze. Úvodní dávka je u novorozenců s gestačním věkem nižším než 32 týdnů 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) a u novorozenců s gestačním věkem vyšším než 32 týdnů jakož i u dětí ve věku do 6 měsíců 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min). Intravenózní nasycovací dávky se u předčasně narozených dětí, novorozenců a dětí ve věku do 6 měsíců nedoporučují, místo toho má být rychlost infuze v prvních hodinách podávání vyšší, aby bylo dosaženo terapeutických koncentrací. Především v prvních 24 hodinách aplikace má být rychlost infuze často a pečlivě hodnocena za účelem stanovení nejnižší možné účinné dávky a prevence lékové kumulace.

Je nutné pečlivě monitorovat frekvenci dýchání a saturaci kyslíkem.

##### *Děti ve věku nad 6 měsíců:*

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

Midazolam nesmí být aplikován jako rychlá intravenózní injekce. Po úvodní dávce je midazolam podáván jako kontinuální infuze o rychlosti 0,06 až 0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min). Pokud je třeba, může být rychlost infuze zvýšena nebo snížena (obecně 25 % úvodní nebo následné rychlosti infuze) nebo se k udržení či zvýšení požadovaného účinku podávají další dávky midazolamu intravenózně. Pokud je infuze midazolamu podávána hemodynamicky nestabilním pacientům, musí být obvyklá nasycovací dávka titrována po malých dávkách za pečlivého monitorování hemodynamických alterací (např. hypotenze) u pacienta. Tito pacienti jsou citlivější na respirační depresi způsobenou midazolamem a je nutné pečlivé sledování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

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

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) je farmakokinetika nevázaného midazolamu po jednorázové intravenózní dávce podobná té u zdravých dobrovolníků. Nicméně po dlouhodobé infuzi pacientům na jednotce intenzivní péče (JIP) byla průměrná doba trvání

sedativního účinku u populace s renálním selháním mnohem delší, s největší pravděpodobností v důsledku akumulace  $\alpha$ -hydroxymidazolam glukuronidu.

Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min), kteří dostávali midazolam pro navození anestezie, nejsou k dispozici žádné specifické údaje.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Viz výše a bod 4.4.

#### Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární a rektální podání.

Návod na ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

Pediatrickí pacienti ve věku do 6 měsíců jsou zvláště citliví k obstrukci dýchacích cest a hypoventilaci. Proto je nezbytná titrace malými dílčími dávkami do dosažení klinického účinku a pečlivé sledování frekvence dýchání a saturace kyslíkem.

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

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

- dospělí pacienti ve věku nad 60 let;
- chronicky nemocní nebo oslabení pacienti, např.:
  - pacienti s chronickou respirační insuficiencí,
  - pacienti s chronickým renálním selháním, poruchou funkce jater nebo poruchou kardiální funkce,
  - pediatrickí pacienti, zejména s kardiovaskulární nestabilitou.

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

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

#### *Tolerance*

Při použití midazolamu k dlouhodobé sedaci na jednotce intenzivní péče byl popisován určitý pokles jeho účinnosti.

#### *Závislost*

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

#### *Abstinenční příznaky*

Během prodloužené léčby midazolamem na jednotce intenzivní péče se může rozvinout fyzická závislost. Proto náhlé ukončení léčby vede k abstinčním příznakům. Mohou se objevit následující příznaky: bolest hlavy, bolest svalů, úzkost, tenze, neklid, zmatenost, podrážděnost, rebound insomnie, změny nálady, halucinace a konvulze. Protože riziko abstinčních příznaků je větší po náhlém ukončení léčby, je doporučováno postupné snižování dávky.

#### *Amnézie*

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

#### *Paradoxní reakce*

Při podávání midazolamu byly hlášeny paradoxní reakce jako například agitovanost, mimovolní pohyby (včetně tonicko/klonických křečí a svalového třesu), hyperaktivita, hostilita, záchvaty vzteku, agresivita, paroxysmální podrážděnost a útočnost. Tyto reakce se mohou objevit po podání vysokých dávek a/nebo po rychlé aplikaci přípravku. Vyšší prevalence těchto reakcí byla pozorována u dětí a starších pacientů.

#### *Odlišná eliminace midazolamu*

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

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

#### *Předčasně narozené děti a novorozenci*

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

U novorozenců je třeba se vyvarovat rychlé injekci.

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

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

#### *Pediatrickí pacienti mladší než 6 měsíců*

U těchto pacientů je midazolam indikován pouze pro navození sedace na jednotce intenzivní péče. Děti do 6 měsíců jsou obzvlášť predisponované k rozvoji obstrukce dýchacích cest a hypoventilaci. Proto je k dosažení klinického účinku nutná titrace po malých dávkách a pečlivé monitorování respiračních funkcí a saturace kyslíkem (viz také výše část „Předčasně narozené děti a novorozenci“).

#### *Souběžné užívání alkoholu / látek tlumících CNS*

Souběžnému použití midazolamu s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS je třeba se vyvarovat. Při tomto souběžném použití může dojít ke zvýšení klinického účinku midazolamu způsobujícímu závažnou sedaci nebo klinicky relevantní respirační depresi (viz bod 4.5).

### *Zneužívání alkoholu nebo drog v anamnéze*

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

### *Kritéria pro propuštění z péče*

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

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

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

### *Farmakokinetické interakce*

Midazolam je metabolizován prostřednictvím izoenzymu CYP3A4.

Inhibitory a induktory izoenzymu CYP3A4 mají potenciál zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace a následně i účinky midazolamu, což vyžaduje příslušně upravit potřebnou dávku.

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

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

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

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

### *Léky inhibující CYP3A:*

Azolová antimykotika:

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



antimykotika (viz dále), neboť i zde byly hlášeny zvýšené sedativní účinky intravenózně podávaného midazolamu, i když v menším rozsahu.

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

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

### **Ampulky midazolamu nejsou určeny k perorálnímu podání.**

#### *Makrolidová antibiotika*

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

#### Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

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

#### *Inhibitory HIV proteáz*

- Sachinavir a ostatní inhibitory HIV proteáz: Souběžné podávání proteázových inhibitorů může zapříčinit významné zvýšení koncentrace midazolamu. Souběžné podání ritonavirem potencovaného lopinaviru zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podaného midazolamu 5,4násobně, přičemž podobný vzestup se týká i terminálního poločasu. Při souběžném podávání parenterálního midazolamu s inhibitory HIV proteáz je třeba dodržet stejný léčebný postup, jako je popsán výše pro azolová antimykotika, ketokonazol.

#### Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

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

#### *Blokátory kalciového kanálu*

- Diltiazem: Podání jednorázové dávky diltiazemu zvyšuje plazmatickou koncentraci intravenózně podaného midazolamu přibližně o 25 % a prodlužuje terminální poločas o 43 %.

#### Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- Verapamil / diltiazem zvyšuje plazmatické koncentrace perorálně podávaného midazolamu 3násobně, diltiazem 4násobně. Terminální poločas midazolamu se prodlužuje o 41 % pro verapamil a o 49 % pro diltiazem.

#### *Jiné léky / rostlinné přípravky*

- Souběžné podávání atorvastatinu zvyšuje plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu 1,4násobně ve srovnání s kontrolní skupinou.

#### Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- Nefazodon zvyšuje plazmatické koncentrace perorálně podávaného midazolamu 4,6násobně a prodlužuje terminální poločas 1,6násobně.
- Aprepitant zvyšuje plazmatickou koncentraci midazolamu v závislosti na dávce (3,3násobně při denní dávce 80 mg) a prodlužuje terminální poločas 2násobně.

#### *Léky indukující CYP3A*

- Rifampicin snižuje plazmatické koncentrace intravenózně podávaného midazolamu o 60 % po 7 dnech podávání rifampicinu v dávce 600 mg/den. Terminální poločas je snížen o přibližně 50 až 60 %.

#### Doplňující informace z perorálního podání midazolamu

- U zdravých jedinců snižoval rifampicin plazmatickou koncentraci perorálně podávaného midazolamu o 96 % a jeho psychomotorické účinky tedy téměř zanikají.
- Karbamazepin / fenytoin: Opakované dávky karbamazepinu nebo fenytoinu snižují plazmatickou koncentraci perorálního midazolamu až o 90 % a terminální poločas se zkracuje o 60 %.
- Efavirenz: 5násobné zvýšení poměru metabolitu  $\alpha$ -hydroxymidazolamu generovaného izoenzymem CYP3A4 k midazolamu potvrzuje jeho indukční efekt na CYP3A4.

#### *Rostlinné přípravky a potraviny*

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

#### *Farmakodynamické interakce*

Souběžné podávání midazolamu s dalšími sedativy / hypnotiky a látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu) se velmi pravděpodobně projeví zesílenou sedací a respirační depresí. Jako příklady těchto látek je možné uvést opioidní deriváty (užívané jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, ostatní benzodiazepiny používané jako anxiolytika nebo hypnotika, fenobarbital, propofol, ketamin, etomidát, sedativní antidepresiva, H1-antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva.

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

Midazolam snižuje minimální alveolární koncentraci inhalačních anestetik.

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

### Těhotenství

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

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

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

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

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

### Kojení

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

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

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Kategorie četností nežádoucích účinků jsou následující:

velmi časté:  $\geq 1/10$ ;

časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ;

méně časté:  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ;

vzácné:  $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ;

velmi vzácné:  $< 1/10000$ ;

není známo: z dostupných údajů nelze určit.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po injekčním podání midazolamu:

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
četnost není známa	Hypersenzitivita, angioedém, anafylaktický šok
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
četnost není známa	Stav zmatenosti, euforická nálada, halucinace Agitovanost*, hostilita*, záchvaty vzteku*, agresivita*, vzrušení* Fyzická závislost na léku a syndrom z vysazení léku Abúzus
<i>Poruchy nervového systému</i>	
četnost není známa	Mimovolní pohyby (včetně tonicko-klonických pohybů a svalového třesu)*, hyperaktivita* Sedace (prodloužená a pooperační), snížená bdělost, somnolence, bolest hlavy, závrať, ataxie, anterográdní amnézie**, jejíž délka trvání přímo souvisí s podanou dávkou U předčasně narozených dětí a novorozenců byly hlášeny křeče Křeče po vysazení léku
<i>Srdeční poruchy</i>	
četnost není známa	Srdeční zástava, bradykardie
<i>Cévní poruchy</i>	
četnost není známa	Hypotenze, vazodilatace, tromboflebitida, trombóza
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
četnost není známa	Respirační deprese, apnoe, dechová zástava, dyspnoe, laryngospasmus, škytavka
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
četnost není známa	Nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
četnost není známa	Vyrážka, kopřivka, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
četnost není známa	Únava, erytém v místě aplikace, bolest v místě aplikace
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
četnost není známa	Pády, zlomeniny ***
<i>Sociální okolnosti</i>	

četnost není známa	Útočnost*
--------------------	-----------

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

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

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

## 4.9 Předávkování

### *Příznaky*

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

### *Léčba*

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Bazický dusík v pozici 2 imidazobenzodiazepinového kruhu umožňuje midazolamu vytvářet soli s kyselinami rozpustné ve vodě, čímž vzniká stabilní a dobře tolerovaný injekční nebo infuzní roztok. Farmakologické působení midazolamu je charakterizováno krátkým trváním kvůli rychlé metabolické transformaci během krátké doby. Midazolam má výrazný sedativní a spánek navozující účinek. Má také anxiolytické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce po intramuskulárním podání

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

### Absorpce po rektálním podání

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

### Distribuce

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

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

### Biotransformace

Midazolam je téměř úplně eliminován biotransformací. Odhaduje se, že frakce dávky metabolizovaná játry je 30-60 %. Midazolam je hydroxylován izoenzymem cytochromu P4503A4. Jeho hlavním metabolitem v plazmě i moči je alfa-hydroxymidazolam. Plazmatické koncentrace alfa-hydroxymidazolamu představují 12 % koncentrace mateřské sloučeniny. Alfa-hydroxymidazolam je farmakologicky aktivní, ale jen s minimálním přispěním (kolem 10 %) k celkovému efektu intravenózního midazolamu.

### Eliminace

U zdravých dobrovolníků se eliminační poločas midazolamu pohybuje mezi 1,5 a 2,5 hodinami. Plazmatická clearance je v rozmezí 300 až 500 ml/min. Midazolam je vylučován převážně ledvinami (60-80 % dávky podané injekčně) jako alfa-hydroxymidazolam konjugovaný glukuronidem. Méně než 1 % dávky se močí vyloučí v nezměněné podobě. Eliminační poločas alfa-hydroxymidazolamu je kratší než 1 hodina. Kinetika eliminace intravenózně podaného midazolamu je podobná té po bolusové injekci.

### Farmakokinetika u zvláštních populací

#### *Starší pacienti*

U dospělých pacientů ve věku nad 60 let může být eliminační čas prodloužen až 4násobně.

#### *Pediatrická populace*

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

#### *Novorozenci*

Eliminační poločas je u novorozenců průměrně 6-12 hodin, pravděpodobně jako důsledek nezralosti jater, a clearance je snížena (viz bod 4.4).

#### *Obézní pacienti*

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

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Eliminační poločas je u pacientů s chronickým selháním ledvin podobný jako u zdravých dobrovolníků.

#### *Pacienti v kritickém stavu*

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

#### *Pacienti se srdeční insuficiencí*

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

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

Neexistují žádné další relevantní preklinické informace určené předepisujícímu lékaři, které by byly nad rámec údajů popsanych v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková  
Chlorid sodný  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Midazolam Kalceks injekční/infuzní roztok se nesmí ředit 6% roztokem Macrodex v glukóze. Midazolam Kalceks injekční/infuzní roztok nesmí být mísen s alkalickými injekčními roztoky. Midazolam se sráží v roztocích obsahujících hydrogenuhličitan. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a na dobu 3 dnů při teplotě 2-8 °C s následujícími infuzními roztoky: 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% a 10% roztokem glukózy, Ringerovým roztokem a Hartmannovým roztokem. Z mikrobiologického hlediska mají být roztoky použity okamžitě. Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele

a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Ampulka z bezbarvého skla třídy I s bodem označujícím místo zlomu, obsahující 1 ml nebo 3 ml roztoku.

Velikost balení: 5 nebo 10 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

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

Pro intravenózní infuzi lze obsah ampulky přípravku Midazolam Kalceks naředit jedním z výše uvedených roztoků v poměru 15 mg midazolamu na 100 až 1000 ml infuzního roztoku.

Midazolam Kalceks injekční/infuzní roztok je určen k jednorázovému použití.

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

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

57/366/17-C

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

Datum první registrace: 29. 8. 2018

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 8. 2018

