

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Midazolam SUN 1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută
Midazolam SUN 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Midazolam SUN 1 mg/ml:

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține midazolam 1 mg.

Fiecare seringă preumplută de 50 ml conține midazolam 50 mg.

Midazolam SUN 2 mg/ml:

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține midazolam 2 mg.

Fiecare seringă preumplută de 50 ml conține midazolam 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare seringă preumplută de 50 ml conține sodiu 157,36 mg (6,84 mmol). Fiecare ml conține sodiu 3,15 mg (0,14 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede spre vâscoasă, incoloră, cu valori ale pH-ului cuprinse între 2,9 și 3,7 și osmolalitate cuprinsă între 230 și 290 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Midazolamul este un medicament cu durată scurtă de acțiune pentru inducerea somnului, indicat la adulți pentru sedare în unități de terapie intensivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Midazolamul trebuie administrat numai de către medici cu experiență, într-un spațiu echipat complet cu aparatură pentru monitorizarea și susținerea funcțiilor respiratorii și cardiovasculare, și de către persoane

special instruite în recunoașterea și abordarea terapeutică a evenimentelor adverse așteptate, inclusiv în resuscitare cardiorespiratorie.

Dozele standard

Midazolam este o substanță activă cu efect sedativ puternic, ce necesită ajustarea treptată a dozei și administrare lentă. Ajustarea treptată a dozei este recomandată pentru obținerea în siguranță a gradului dorit de sedare, în concordanță cu necesitățile clinice, starea fizică, vârsta și medicația concomitentă. În cazul adulților cu vârsta peste 60 ani și al pacienților debilitați sau cu afecțiuni cronice, doza va fi stabilită cu atenție, luându-se în considerare factorii de risc pentru fiecare pacient. Dozele standard sunt prezentate în tabelul de mai jos. Informații suplimentare sunt prezentate în textul consecutiv tabelului.

Indicație	Adulți
Sedare în unități de terapie intensivă	i.v. Doză de încărcare: 0,03 - 0,3 mg/kg, doza fiind crescută în trepte a câte 1 - 2,5 mg Doză de întreținere: 0,03 - 0,2 mg/kg și oră

Sedare în unități de terapie intensivă

Gradul dorit de sedare este obținut prin ajustarea gradată a dozei de midazolam, în trepte, urmată de perfuzarea continuă, în concordanță cu necesitățile clinice, starea fizică, vârsta și medicația concomitentă (vezi pct. 4.5).

Adulți

Doza i.v. de încărcare: 0,03 până la 0,3 mg/kg trebuie administrată lent; doza trebuie crescută în trepte. Fiecare doză crescută în trepte a câte 1 la 2,5 mg trebuie injectată în interval de 20 până la 30 secunde, cu pauză de 2 minute între administrările succesive. În cazul pacienților cu hipovolemie, vasoconstricție sau hipotermie, doza de încărcare trebuie redusă sau omisă. Când midazolamul este administrat concomitent cu analgezice puternice, mai întâi vor fi administrate analgezicele, astfel încât efectele sedative ale midazolamului să se poată instala treptat, în condiții de siguranță, în plus față de posibilele efecte sedative ale analgezicului.

Doza i.v. de întreținere: dozele pot varia de la 0,03 la 0,2 mg/kg și oră. În cazul pacienților cu hipovolemie, vasoconstricție sau hipotermie, doza de întreținere trebuie redusă. Gradul de sedare trebuie evaluat periodic. În cazul sedării pe termen lung se poate dezvolta toleranță, și poate fi necesară creșterea dozei. Midazolam SUN 2 mg/ml trebuie utilizat dacă sunt necesare doze mai mari.

Atunci când se inițiază administrarea perfuzabilă a midazolamului la pacienții compromiși hemodinamic, doza uzuală de încărcare trebuie ajustată treptat, cu doze mici, și trebuie monitorizată instabilitatea hemodinamică a pacientului, de exemplu, hipotensiunea arterială. Acești pacienți sunt, de asemenea, vulnerabili la efectele de deprimare respiratorie ale midazolamului, și necesită o monitorizare atentă a frecvenței respiratorii și a saturației de oxigen.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), midazolam poate fi însoțit de sedare mai pronunțată și prelungită, posibil incluzând depresie respiratorie și cardiovasculară relevantă clinic. Prin urmare, midazolam trebuie administrat cu atenție la acest grup de pacienți și titrat pentru efectul dorit (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei

< 10 ml/minut), parametrii farmacocinetici ai midazolamului după administrarea i.v. a unei doze unice sunt similari cu cei raportați la voluntari sănătoși. Totuși, în cazul administrării perfuzabile prelungite la pacienții din unitățile de terapie intensivă (UTI), durata medie a efectului sedativ la grupa de pacienți cu blocaj renal a fost considerabil crescută, cel mai probabil pe seama acumulării de 1'-hidroximidazolam glucuroconjugat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică reduce clearance-ul midazolamului administrat i.v., cu o creștere ulterioară a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Prin urmare, efectele clinice la pacienții cu insuficiență hepatică pot fi mai puternice și prelungite. Doza necesară de midazolam poate fi redusă și trebuie instituită monitorizarea corespunzătoare a semnelor vitale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Midazolamul nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, din cauza cantității totale de midazolam conținută în seringile preumplute.

Mod de administrare

Midazolam SUN este pentru administrare intravenoasă.

Soluția trebuie examinată vizual înainte de administrare. Trebuie utilizate numai soluții fără particule vizibile.

O seringă preumplută trebuie utilizată pentru un singur pacient.

Atunci când Midazolam SUN este utilizat pentru menținerea anesteziei, este recomandată în fiecare caz utilizarea echipamentelor precum pompele injectomat sau pompele de perfuzie volumetrică, pentru controlul vitezelor de perfuzare.

Înainte de utilizarea seringii preumplute într-o pompă injectomat, trebuie asigurată compatibilitatea acestora. În mod deosebit, pompa trebuie să fie prevăzută cu supapă antisifonare și cu alarmă de ocluzie.

Utilizatorii trebuie să fie familiarizați cu manualul de utilizare a pompei de perfuzie și cu modul corect de utilizare a sistemului de identificare a seringii.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă, la benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- sedarea conștientă la pacienții cu insuficiență respiratorie severă sau deprimare respiratorie acută.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate evenimente adverse cardiorespiratorii severe. Acestea au inclus deprimare respiratorie, apnee, stop respirator și/sau stop cardiac. Astfel de incidente care pot pune viața în pericol au o probabilitate mai mare de apariție dacă injecția este administrată cu viteză prea mare sau atunci când se administrează o doză mare (vezi pct. 4.8).

Benzodiazepinele nu sunt recomandate pentru tratamentul primar al bolilor psihice.

Midazolamul se va administra cu precauție deosebită în cazul pacienților cu grad crescut de risc:

- adulți cu vârsta peste 60 ani
- pacienți cu afecțiuni cronice sau debilitați, de exemplu

- pacienți cu insuficiență respiratorie cronică
- pacienți cu insuficiență renală cronică
- pacienți cu afectare a funcției hepatice (benzodiazepinele pot precipita sau exacerba encefalopatia la pacienții cu insuficiență hepatică severă)
- pacienți cu afectare a funcției cardiace.

Acești pacienți cu grad crescut de risc necesită doze mai mici (vezi pct. 4.2) și trebuie monitorizați constant pentru depistarea semnelor precoce de alterare a funcțiilor vitale.

Midazolamul se va administra cu precauție deosebită în cazul pacienților cu miastenia gravis.

Toleranță

A fost raportată o reducere a eficacității la utilizarea midazolamului pe termen lung în UTI.

Dependență

La utilizarea midazolamului pe termen lung pentru sedare în UTI, trebuie avută în vedere posibilitatea dezvoltării dependenței fizice de midazolam. Riscul dezvoltării dependenței crește odată cu doza și durata tratamentului; de asemenea, riscul este crescut în cazul pacienților cu antecedente medicale de abuz de alcool și/sau substanțe psihoactive (vezi pct. 4.8).

Simptome de sevraj

În timpul tratamentului prelungit cu midazolam în UTI, se poate dezvolta dependență fizică. Din acest motiv, încetarea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de sevraj. Pot apărea următoarele simptome: cefalee, diaree, dureri musculare, anxietate extremă, stare de tensiune, neliniște, confuzie, iritabilitate, tulburări ale somnului, fluctuații ale dispoziției, halucinații și convulsii. În cazuri severe, pot apărea următoarele simptome: depersonalizare, amorțeală și furnicături ale extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic. Întrucât riscul apariției simptomelor de sevraj este mai mare după încetarea bruscă a tratamentului, se recomandă scăderea treptată a dozelor.

Amnezie

Amnezia anterogradă poate să apară la doze terapeutice (în mod frecvent, acest efect este foarte dezirabil în situații cum sunt cele dinaintea sau din timpul procedurilor chirurgicale sau diagnostice), a cărei durată este în relație direct proporțională cu doza administrată cu creșterea riscului la doze mai mari. Amnezia prelungită poate ridica probleme pacienților tratați ambulator, care urmează să fie externați după intervenție. După administrarea parenterală a midazolamului, pacienții vor fi externați din spital sau din cabinetul de consultații numai dacă au un însoțitor.

Reacții paradoxale

La administrarea de midazolam a fost raportată apariția de reacții paradoxale, cum sunt: neliniște, agitație, iritabilitate, mișcări involuntare (inclusiv convulsii tonico-clonice și tremor muscular), hiperactivitate, ostilitate, delir, furie, agresivitate, anxietate, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte efecte comportamentale adverse, excitație paroxistică și violență. Aceste reacții pot apărea la administrarea unor doze mari și/sau la administrarea cu viteză mare a injecției. Cea mai mare incidență a acestor reacții a fost raportată la vârstnici. În cazul acestor reacții, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Modificări în eliminarea midazolamului

Eliminarea midazolamului poate fi afectată în cazul pacienților tratați concomitent cu medicamente cu efect inhibitor sau inductor asupra CYP3A4, astfel încât doza de midazolam poate necesita ajustare corespunzătoare (vezi pct. 4.5).

De asemenea, eliminarea midazolamului poate fi întârziată în cazul pacienților cu disfuncție hepatică sau cu debit cardiac scăzut (vezi pct. 5.2).

Apnee în somn

Midazolam trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu sindrom de apnee în somn, iar pacienții trebuie monitorizați în mod regulat.

Consumul concomitent de alcool/administrarea concomitentă de deprimante ale SNC

Utilizarea concomitentă de midazolam cu alcool și/sau deprimante ale SNC trebuie evitată. Această utilizare concomitentă poate intensifica efectele clinice ale midazolamului, cu posibilitatea apariției sedării severe care poate duce la comă sau deces sau a unei deprimări respiratorii relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.5).

Antecedente medicale de abuz de alcool sau de substanțe psihoactive

Administrarea midazolamului sau a altor benzodiazepine trebuie evitată în cazul pacienților cu antecedente medicale de abuz de alcool sau de substanțe psihoactive.

Criterii de externare

După administrarea midazolamului, pacienții vor fi externați din spital sau din cabinetul de consultații numai la recomandarea medicului curant și dacă au un însoțitor. Este recomandat ca pacientul să fie însoțit la întoarcerea acasă după externare.

Acest medicament conține sodiu 6,84 mmol (sau 157,36 mg) per seringă preumplută, echivalent cu 7,9% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Midazolam SUN nu este indicat pentru administrare orală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Midazolam este metabolizat de CYP3A4. Inhibitorii și inductorii CYP3A4 au potențialul de creștere și, respectiv, scădere a concentrațiilor plasmatice și, în consecință, a efectelor midazolamului, astfel încât dozele se vor ajusta în mod corespunzător. Interacțiunile farmacocinetice cu inhibitorii sau inductorii CYP3A4 sunt mai pronunțate în cazul midazolamului cu administrare pe cale orală, comparativ cu midazolamul cu administrare i.v., pe baza existenței CYP3A4 la nivelul tractului gastro-intestinal superior. Acest lucru este determinat de faptul că, în cazul căii de administrare orale, sunt modificate atât clearance-ul sistemic, cât și disponibilitatea, în timp ce, în cazul căii de administrare parenterale, este modificat numai clearance-ul sistemic. După administrarea i.v. a unei doze unice de midazolam, consecințele asupra efectului clinic maxim datorat inhibării CYP3A4 vor fi minore, în timp ce durata efectului poate fi prelungită. Cu toate acestea, după administrarea prelungită a midazolamului, atât magnitudinea, cât și durata efectului vor fi crescute în prezența inhibării CYP3A4.

Nu există studii disponibile cu privire la modularea CYP3A4 în farmacocinetica midazolamului după administrarea rectală sau intramusculară. Se așteaptă ca aceste interacțiuni să fie mai puțin pronunțate în cazul căii de administrare rectală, față de calea de administrare orală, pe seama neimplicării tractului gastro-intestinal, pe când, după administrarea i.m., efectele asupra modulării CYP3A4 nu ar trebui să difere substanțial față de cele observate în cazul administrării i.v. de midazolam.

Când se administrează concomitent cu un inhibitor al CYP3A4, efectele clinice ale midazolamului pot fi mai puternice și mai durabile și poate fi necesară o doză mai mică. În mod deosebit, administrarea dozelor mari de midazolam sau administrarea perfuzabilă a acestuia pe termen lung la pacienții cărora le sunt administrați și inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu în regim de terapie intensivă, poate produce efecte hipnotice de durată, recuperare întârziată și deprimare respiratorie, astfel încât se impun ajustări ale

dozei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor clinice și a semnelor vitale în timpul utilizării midazolamului cu un inhibitor al CYP3A4. Interacțiunile dintre midazolam și medicamente care inhibă CYP3A4 sunt enumerate în Tabelul 2.

Efectul midazolamului poate fi mai slab și de durată mai scurtă atunci când este administrat concomitent cu un inductor CYP3A și poate fi necesară o doză mai mare. Interacțiunile dintre midazolam și medicamente care induc CYP3A4 sunt enumerate în Tabelul 3.

Trebuie luat în considerare faptul că procesul de inducere necesită câteva zile pentru a atinge efectul maxim și, de asemenea, câteva zile pentru a se disipa. Spre deosebire de tratamentul pe termen de câteva zile cu un inductor, în cazul tratamentului pe termen scurt sunt așteptate mai puține interacțiuni medicamentoase aparente cu midazolamul. Totuși, în cazul inductorilor puternici, nu poate fi exclus un grad relevant de inducere, chiar și după tratamentul pe termen scurt.

Midazolamul nu este cunoscut a modifica parametrii farmacocinetici ai altor medicamente.

Tabelul 2: Interacțiuni între midazolam și medicamente care inhibă CYP3A

Medicamente	Interacțiune cu midazolam administrat intravenos ^a
Antifungice azolice^b	
Ketoconazol, voriconazol	Ketoconazol și voriconazol au crescut de 5 ori, respectiv de 3-4 ori, concentrațiile plasmatice ale midazolamului administrat intravenos, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de aproximativ 3 ori. Dacă midazolamul este administrat pe cale parenterală concomitent cu acești inhibitori puternici al CYP3A, această administrare trebuie făcută în cadrul unei unități de terapie intensivă (UTI) sau în spații cu condiții similare, care asigură monitorizare clinică și abordare medicală corespunzătoare în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avute în vedere administrarea de doze crescute în trepte și ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o doză unică de midazolam, pe cale i.v. Aceeași recomandare se poate aplica și în cazul altor antifungice azolice ca urmare a raportării unor efecte sedative crescute, deși mai rare, ale midazolamului administrat i.v.
Fluconazol, itraconazol	Fluconazolul și itraconazolul au produs, ambele, o creștere de 2-3 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos în asociere cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 2,4 ori pentru itraconazol, respectiv de 1,5 ori pentru fluconazol.
Posaconazol	Posaconazolul a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolamului administrat intravenos de aproximativ 2 ori.
Antibiotice macrolide	
Eritromicină	Eritromicina a produs o creștere de aproximativ 1,6-2 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos în asociere cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1,5-1,8 ori.
Claritromicină	Claritromicina a produs o creștere de aproximativ 2,5 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului în asociere cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1,5-2 ori.

Telitromicină, roxitromicină	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Telitromicina a crescut nivelurile plasmatice ale midazolamului oral de 6 ori. Cu toate că nu sunt disponibile date cu privire la interacțiunea roxitromicinei cu midazolamul administrat i.v., efectul moderat al acesteia asupra timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolamului administrat oral sub formă de comprimate, care a crescut cu 30%, indică faptul că efectele roxitromicinei asupra midazolamului administrat intravenos ar putea fi minore.
Anestezice administrate intravenos	
Propofol	Propofolul intravenos a crescut ASC și timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului intravenos de 1,6 ori.
Inhibitori de protează ^c	
Saquinavir și alți inhibitori ai proteazei HIV (virusul imunodeficienței umane)	Administrarea concomitentă de inhibitori ai proteazei poate cauza o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului. În timpul administrării concomitente de lopinavir potențat cu ritonavir, concentrațiile plasmatice ale midazolamului administrat intravenos au crescut de aproximativ 5,4 ori, în asociere cu o creștere similară a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Dacă midazolamul cu administrare parenterală este administrat concomitent cu inhibitori ai proteazei HIV, ajustarea tratamentului trebuie să se conformeze descrierii de la punctul anterior cu privire la antifungicele azolice, ketoconazol și voriconazol.
Inhibitori ai proteazei virusului hepatitei C (VHC)	Boceprevir și telaprevir reduc clearance-ul midazolamului. Acest efect a dus la o creștere de 3,4 ori a ASC midazolam după administrare i.v. și prelungirea de 4 ori a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.
Blocante ale canalelor de calciu	
Diltiazem	O doză unică de diltiazem administrată pacienților cu grefă de bypass a arterei coronare a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolamului intravenos cu aproximativ 25%, iar timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost prelungit cu 43%. Aceasta a fost mai mică decât creșterea de 4 ori observată după administrarea orală de midazolam.
Verapamil	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Verapamil a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolamului oral de 3 ori. Timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului a crescut cu 41%.
Alte medicamente/plante medicinale	
Atorvastatin	Atorvastatin a determinat o creștere de aproximativ 1,4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat i.v., comparativ cu grupul de control.
Fentanil	Fentanil intravenos este un inhibitor slab al eliminării midazolamului: ASC și timpul de înjumătățire plasmatică a midazolam i.v a fost crescut de 1,5 ori în prezența fentanilului.
Nefazodonă	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Nefazodona a produs o creștere de aproximativ 4,6 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat pe cale orală

	cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1,6 ori.
Inhibitori de tirozin kinază	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Inhibitorii tirozin kinazei s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai CYP3A4 in vitro (imatinib, lapatinib) sau in vivo (idelalisib). După administrarea concomitentă de idelalisib, expunerea la midazolam administrat oral a crescut în medie de 5,4 ori.
Antagoniști ai receptorilor NK1	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Antagoniștii receptorilor NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) au crescut în mod dependent concentrațiile plasmatice ale midazolamului oral până la aproximativ 2,5-3,5 ori și au crescut timpul de înjumătățire plasmatică cu aproximativ 1,5-2 ori.
Altele	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Pentru o serie de medicamente sau medicamente pe bază de plante, s-a observat o interacțiune slabă cu eliminarea midazolamului cu modificări concomitente ale expunerii acestuia (<de 2 ori modificarea ASC) (everolimus, ciclosporină, simeprevir, propiverină). Se așteaptă ca aceste interacțiuni slabe să fie atenuate în continuare după administrare i.v..

- a Pentru unele interacțiuni, sunt furnizate informații suplimentare cu privire la utilizarea midazolam administrat oral. Interacțiunile cu inhibitorii CYP3A sunt mai pronunțate pentru administrare orală în comparație cu midazolam cu administrare i.v.. Midazolam SUN nu este indicat pentru administrare orală.
- b Dacă midazolam se administrează pe cale orală cu un antifungic azolic (în special ketoconazol, itraconazol sau voriconazol), expunerea acestuia va fi drastic mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă.
- c Pe baza datelor pentru alți inhibitori ai CYP3A4, se așteaptă ca, concentrațiile plasmatice ale midazolamului să fie semnificativ mai mari atunci când midazolamul se administrează pe cale orală. Prin urmare, inhibitorii de protează nu trebuie administrați concomitent cu midazolam administrat oral.

Tabelul 3: Interacțiuni între midazolam și medicamente care induc CYP3A

Medicamente	Interacțiuni cu midazolam administrat intravenos ^a
Rifampicin	Rifampicina a produs o scădere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos de aproximativ 60%, după 7 zile de administrare de rifampicină 600 mg o dată pe zi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolamului a scăzut cu aproximativ 50-60%. <i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Rifampicina a scăzut concentrațiile plasmatice ale midazolamului oral cu 96% la subiecții sănătoși, iar efectele sale psihomotorii s-au pierdut aproape în totalitate.
Carbamazepină, fenitoină	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Administrarea de doze repetate de carbamazepină sau fenitoină a produs o scădere de până la 90% a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat pe cale orală, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a scăzut cu aproximativ 60%.
Mitotan, enzalutamidă	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i>

	Inducția foarte puternică a CYP3A4 observată după mitotan sau enzalutamidă a dus la o scădere profundă și de lungă durată a nivelurilor de midazolam la pacienții cu cancer. ASC pentru midazolam administrat oral a fost redus la 5% și respectiv 14% din valorile normale.
Ticagrelor	Ticagrelor este un inductor slab al CYP3A și are efecte mici asupra expunerilor la midazolam administrat intravenos (-12%) și 4-hidroximidazolam (-23%).
Clobazam, efavirenz	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Clobazam și efavirenz sunt inductori slabi ai metabolismului midazolamului și reduc ASC ale compusului de bază cu aproximativ 30%. Rezultă o creștere de 4-5 ori a raportului dintre metabolitul activ (1'-hidroximidazolam) și compusul de bază, dar nu se cunoaște semnificația clinică a acestuia.
Vemurafenib	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Vemurafenib modulează izoenzimele CYP și induce ușor CYP3A4: Administrarea repetată a dozei a condus la o scădere medie a expunerii orale la midazolam de 39% (până la 80% la indivizi).
Plante medicinale și alimente	
Sunătoarea	Sunătoarea a produs o creștere de aproximativ 20-40% a concentrațiilor plasmatică ale midazolamului în asociere cu scăderea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare cu aproximativ 15-17%. În funcție de tipul specific de extract de sunătoare, efectul de inducere a CYP3A4 poate varia.
Quercetin	<i>Informații provenite din administrarea orală de midazolam</i> Quercetina (conținută și în ginkgo biloba) și panax ginseng au ambele efecte slabe inducătoare de enzime și reduc expunerea la midazolam după administrarea sa orală cu aproximativ 20-30%.

a Pentru unele interacțiuni, sunt furnizate informații suplimentare care utilizează midazolam administrat oral. Interacțiunile cu inhibitorii CYP3A sunt mai pronunțate pentru administrare orală în comparație cu midazolam cu administrare i.v.. Midazolam SUN nu este indicat pentru administrare orală.

Interacțiuni medicamentoase farmacodinamice

Administrarea concomitentă a midazolamului cu alte medicamente sedative/hipnotice și deprimante ale SNC, inclusiv alcool, poate produce un grad crescut de sedare și deprimare cardio-respiratorie.

Exemplele includ derivații opioidelor (fie că sunt utilizați ca analgezice, antitusive sau tratamente de substituție), antipsihoticele, alte benzodiazepine utilizate ca anxiolitice sau hipnotice, barbituricele, propofolul, ketamina, etomidatul, antidepressivele sedative, antihistaminicele H1 de generație veche și medicamentele antihipertensive cu acțiune centrală.

Alcoolul crește considerabil efectul sedativ al midazolamului. Consumul de alcool trebuie complet evitat în cazul administrării de midazolam (vezi pct. 4.4).

Midazolamul scade concentrația alveolară minimă (CAM) a anestezicelor inhalatorii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există informații insuficiente cu privire la midazolam pentru a se determina siguranța acestuia în timpul sarcinii. Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene, dar fetotoxicitatea a fost observată la fel ca în cazul altor benzodiazepine. A fost sugerat un risc crescut de malformație congenitală asociată cu utilizarea benzodiazepinelor în primul trimestru de sarcină.

La administrarea unor doze mari de midazolam în ultimul trimestru de sarcină, în timpul travaliului sau când este utilizat ca inductor al anesteziei pentru operația cezariană, au fost raportate efecte adverse asupra mamei sau fătului (risc de inhalare în cazul mamei, aritmii cardiace în cazul fătului, hipotonie, supt ineficient, hipotermie și deprimare respiratorie la nou-născut).

În plus, există posibilitatea ca sugarii ale căror mame care au fost tratate pe termen lung cu benzodiazepine în ultimul trimestru de sarcină să dezvolte dependență fizică și să fie expuși unui risc de a manifesta simptome de sevraj în perioada postnatală.

Prin urmare, midazolamul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, și este de preferat evitarea utilizării acestuia pentru operația cezariană.

În cazul administrării midazolamului pentru oricare intervenție chirurgicală în sarcina aproape de termen, trebuie luat în considerare riscul pentru nou-născut.

Alăptarea

Midazolam trece în laptele uman în cantități mici. Mamele care alăptează trebuie sfătuite să întrerupă alăptarea timp de 24 ore după administrarea de midazolam.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Midazolam are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sedarea, amnezia, reducerea atenției și a funcției musculare pot avea un efect advers asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Înainte de a i se administra midazolam, pacientul trebuie avertizat să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până când nu își revine complet. Medicul va decide când vor putea fi reluate aceste activități. Este recomandat ca pacientul să fie însoțit la întoarcerea acasă după externare.

În cazul în care se suprapune o durată insuficientă de somn sau se consumă alcool, probabilitatea unei stări de alertă afectată poate fi crescută (vezi pct. 4.5).

Acest medicament poate afecta funcția cognitivă și poate afecta capacitatea unui pacient de a conduce în condiții de siguranță. La prescrierea acestui medicament, pacienților trebuie să li se spună:

- este posibil ca medicamentul să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule
- nu conduceți vehiculul până nu știți cum vă afectează medicamentul
- este o infracțiune să conduci în timp ce te afli sub influența acestui medicament, cu excepția cazului în care:
 - medicamentul a fost prescris pentru tratarea unei probleme medicale sau dentare și
 - l-ați luat conform instrucțiunilor date de medicul prescriptor și în informațiile furnizate împreună cu medicamentul și
 - nu v-a afectat capacitatea de a conduce în siguranță.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO).

Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Au fost raportate următoarele reacții adverse la administrarea injectabilă de midazolam:

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
frecvență necunoscută	Hipersensibilitate, angioedem, șoc anafilactic
<i>Tulburări psihice</i>	
frecvență necunoscută	Stare confuzională, dezorientare, tulburări emoționale și de dispoziție, modificări ale libidoului Dependență fizică de medicament și sindrom de abținere Abuz Reacții paradoxale * inclusiv; neliniște, agitație, iritabilitate, nervozitate, ostilitate, furie, agresivitate, anxietate, coșmaruri, vise anormale, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte efecte comportamentale adverse, excitare paroxistică
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
frecvență necunoscută	Mișcări involuntare (inclusiv mișcări tonico-clonice și tremor muscular)*, hiperactivitate* Sedare (prelungită și postoperatorie), vigilență scăzută, somnolență, cefalee, amețeală, ataxie, amnezie anterogradă**, a cărei durată este direct proporțională cu doza administrată Convulsii consecutive întreruperii administrării medicamentului
<i>Tulburări cardiace</i>	
frecvență necunoscută	Stop cardiac, bradicardie, sindrom Kounis****
<i>Tulburări vasculare</i>	
frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială, vasodilatație, tromboflebită, tromboză
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
frecvență necunoscută	Deprimare respiratorie, apnee, stop respirator, dispnee, laringospasm, sughiț
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvență necunoscută	Greață, vărsături, constipație, xerostomie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
frecvență necunoscută	Fatigabilitate, eritem la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	

frecvență necunoscută	Căzături, fracturi***
<i>Circumstanțe sociale</i>	
frecvență necunoscută	Violență*

*Astfel de reacții paradoxale la medicament au fost raportate în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

**Amnezia anterogradă poate să fie prezentă și la finalul procedurii, iar în câteva cazuri a fost raportată amnezia prelungită (vezi pct. 4.4).

***Au fost raportate cazuri de căzături și fracturi la utilizatorii de benzodiazepine. Riscul căzăturilor și fracturilor este crescut în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent sedative (inclusiv băuturi alcoolice) și în cazul vârstnicilor.

**** mai ales după administrare parenterală

Insuficiență renală: Există o probabilitate mai mare de reacții adverse la medicamente la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Dependență: utilizarea midazolamului – chiar și în doze terapeutice – poate duce la dezvoltarea dependenței fizice. După administrarea i.v. prelungită, încetarea, în special oprirea bruscă a administrării medicamentului, poate fi însoțită de simptome de sevraj, incluzând convulsiile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de abuz.

Au fost raportate evenimente adverse cardiorespiratorii severe. Incidentele care pot pune viața în pericol pot apărea mai des la adulții cu vârsta peste 60 ani și la cei cu insuficiență respiratorie preexistentă sau la cei cu probleme ale funcției cardiace, în special atunci când injecția este administrată cu viteză prea mare sau în doză mare (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Midazolamul provoacă frecvent somnolență, ataxie, disartrie și nistagmus. Supradozajul cu midazolam poate pune rareori viața în pericol dacă medicamentul este administrat în monoterapie, dar poate provoca areflexie, apnee, hipotensiune arterială, deprimare cardiorespiratorie și, în cazuri rare, comă. Coma, dacă apare, de obicei durează câteva ore, dar poate fi mai prelungită și ciclică, în special în cazul pacienților vârstnici. Efectele de deprimare respiratorie ale benzodiazepinelor sunt mai grave în cazul pacienților cu afecțiuni respiratorii.

Benzodiazepinele potențează efectele altor deprimante ale sistemului nervos central, inclusiv ale alcoolului.

Abordare terapeutică

Semnele vitale ale pacientului trebuie monitorizate și trebuie instituite măsurile de susținere impuse de starea clinică a pacientului. În mod specific, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efectele cardiorespiratorii sau efectele la nivelul sistemului nervos central.

În cazul administrării orale, absorbția suplimentară trebuie prevenită prin utilizarea unei metode adecvate, de exemplu prin administrarea de cărbune activat în decurs de 1-2 ore. La administrarea cărbunelui activat, în cazul pacienților cu somnolență este imperativ să fie protejate căile respiratorii. În cazul ingerării mai multor substanțe, se poate lua în considerare lavajul gastric, dar nu ca măsură de rutină. Dacă deprimarea SNC este severă, se va lua în considerare utilizarea flumazenilului, un antagonist al benzodiazepinelor. Acesta trebuie administrat numai sub monitorizare atentă. Flumazenilul are un timp scurt de înjumătățire plasmatică prin eliminare (aproximativ o oră); prin urmare, pacienții cărora le este administrat vor necesita monitorizare după dispariția efectelor acestuia. Flumazenilul va fi utilizat cu extremă precauție în cazul administrării concomitente a medicamentelor ce scad pragul convulsivant (de exemplu, antidepressive triciclice). Consultați informațiile de prescriere ale flumazenilului pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea corectă a acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice; hipnotice și sedative; derivați de benzodiazepine, codul ATC: N05CD08.

Mecanism de acțiune

Acțiunile centrale ale benzodiazepinelor sunt mediate printr-o îmbunătățire a neurotransmisiei GABAergice la sinapsele inhibitoare. În prezența benzodiazepinelor, afinitatea receptorului GABA pentru neurotransmițător este îmbunătățită prin modulație alosterică pozitivă, rezultând o acțiune crescută a GABA eliberat asupra fluxului de ioni de clor transmembranară postsinaptică.

Din punct de vedere chimic, midazolamul este un derivat al grupului imidazobenzodiazepină, azotul de bază din poziția 2 a sistemului inelului imidazobenzodiazepinei permite ingredientului activ al midazolamului să formeze săruri solubile în apă cu acizi, producând o soluție injectabilă stabilă și bine tolerată. La pH fiziologic inelul diazepinic se închide și se formează baza liberă rezultând o substanță lipofilă cu debut rapid de acțiune. Transformarea metabolică rapidă și redistribuirea sunt motive cheie pentru durata scurtă a efectelor.

Efecte farmacodinamice

Midazolamul are efecte hipnotice și sedative caracterizate printr-un debut rapid și o durată scurtă. De asemenea, exercită efecte anxiolitice, anticonvulsivante și relaxante musculare. Midazolamul afectează funcția psihomotorie după doze unice și/sau multiple, dar provoacă modificări hemodinamice minime.

După administrarea i.m. sau i.v. apare amnezia anterogradă de scurtă durată (pacientul nu își amintește evenimentele care s-au produs în timpul efectului maxim al substanței active).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

La injectarea i.v. a midazolamului, curba concentrației plasmatice în funcție de timp prezintă una sau două faze distincte de dispunere. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 0,7-1,2 l/kg. 96-98% din cantitatea de midazolam se leagă de proteinele plasmatice. Proteina principală de legare este albumina. Are loc o trecere lentă și nesemnificativă a midazolamului în lichidul cefalorahidian. La om, s-a evidențiat că midazolamul traversează lent bariera placentară și pătrunde în sistemul circulator al fătului. Mici cantități de midazolam se găsesc în laptele uman.

Midazolam nu este un substrat pentru niciunul dintre transportorii de medicamente testați până acum (transportor de eflux celular: glicoproteină P; transportori de absorbție celulară: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 și rOatp1b2, care se găsește numai la șobolani).

Metabolizare

Midazolamul este eliminat aproape total prin metabolizare. Procentul din doza administrată, procesat de ficat, a fost estimat la 30-60%. Midazolamul este hidroxilat de către izoenzima citocromică P450 CYP3A4, iar metabolitul urinar și plasmatic major este 1'-hidroximidazolam (cunoscut și sub numele de alfa-hidroximidazolam). Concentrațiile plasmatice ale 1'-hidroximidazolam sunt de 12% din cele ale compusului nemodificat. 1'-hidroximidazolam este activ farmacologic, dar are numai o contribuție minimă (aproximativ 10%) la efectele midazolamului administrat pe cale intravenoasă.

Eliminare

La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolamului variază de la 1,5 la 2,5 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metabolitului este mai scurt de 1 oră; prin urmare, după administrarea midazolamului, concentrația compusului de bază și a principalului metabolit scade în paralel. Clearance-ul plasmatic al midazolam variază între 300-500 ml/minut. Metaboliții midazolamului sunt excretați în principal pe cale renală (60-80% din doza injectată) și se recuperează sub formă de 1'-hidroximidazolam glucuronoconjugat. Mai puțin de 1% din doză se recuperează în urină sub formă de substanță activă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al alfa-hidroximidazolamului este mai scurt de 1 oră. La administrarea midazolamului prin perfuzie i.v., cinetica eliminării sale nu diferă de cea a injecției în bolus. Administrarea repetată de midazolam nu induce enzime care metabolizează medicamentele.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La adulți cu vârsta peste 60 ani, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi prelungit până la de patru ori.

Pacienți obezi

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mare în cazul pacienților obezi, față de pacienții non-obezi (5,9 ore, față de 2,3 ore). Acest lucru este determinat de creșterea de aproximativ 50% a volumului de distribuție corectat pentru greutatea corporală totală. Clearance-ul nu diferă semnificativ în cazul pacienților obezi, față de pacienții non-obezi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Capacitatea de eliminare în cazul pacienților cu ciroză poate fi redusă, iar eliminarea poate fi de durată mai mare, comparativ cu valorile înregistrate în cazul voluntarilor sănătoși (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Farmacocinetica midazolamului nelegat nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală severă. Metabolitul major al midazolam farmacologic ușor activ, 1'-hidroximidazolam glucuronid, care se excretă prin rinichi, se acumulează la pacienții cu insuficiență renală severă. Această acumulare poate produce o sedare prelungită. Prin urmare, midazolam trebuie administrat cu atenție și titrat la efectul dorit (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu afecțiuni în stare critică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare în cazul pacienților cu afecțiuni în stare critică este prelungit de până la șase ori.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă este mai lung, comparativ cu cel înregistrat în cazul voluntarilor sănătoși (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice relevante pentru medicul prescriptor, suplimentar față de cele incluse deja la alte puncte ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Acid clorhidric 0,5% (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Trebuie evitată utilizarea tuburilor de extensie din PVC. Dacă utilizarea tuburilor de extensie din PVC nu poate fi evitată, acestea vor fi utilizate numai 24 ore.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O seringă preumplută de 50 ml, fabricată din copolimer olefin ciclic (COC), prevăzută cu capac cu filet din elastomer clorbutilic și piston cu dop de cauciuc brombutilic, conținând 50 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă.

Ambalajul conține un săculeț cu absorbant de oxigen (amestec pe bază de fier protejat de drepturi de proprietate intelectuală).

Fiecare cutie conține un blister cu o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceuticals Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15316/2024/01
15317/202401

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Mai 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024