

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Midazolam Lek 1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Midazolam Lek 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 1 mg midazolama (v obliki klorida).

Ena ampula s 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 5 mg midazolama (v obliki klorida).

En ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 5 mg midazolama (v obliki klorida).

Ena ampula z 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 5 mg midazolama (v obliki klorida).

Ena ampula s 3 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 15 mg midazolama (v obliki klorida).

Ena ampula z 10 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 50 mg midazolama (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, do rahlo rumenkasto obarvana raztopina.
pH vrednost 2,9 – 3,7
osmolalnost 280 mOsmol/kg do 330 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

To zdravilo je indicirano samo za i.v. uporabo, i.m. uporabo in rektalno uporabo.

Midazolam je uspavalna učinkovina s kratkotrajnim delovanjem in je indicirana:

Pri odraslih:

- ZA SEDACIJO PRI OHRANJENI ZAVESTI pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi v kombinaciji z lokalno anestezijo ali brez nje;
- ZA ANESTEZIJO
 - premedikacija pred uvodom v anestezijo,

- uvod v anestezijo,
- kot sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji.
- ZA SEDACIJO NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Pri otrocih:

- ZA SEDACIJO PRI OHRANJENI ZAVESTI pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi v kombinaciji z lokalno anestezijo ali brez nje.
- ZA ANESTEZIJO
 - premedikacija pred uvodom v anestezijo.
- ZA SEDACIJO NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

4.2 Odmerjanje in način uporabe

STANDARDNO ODMERJANJE

Midazolam je močan sedativ, ki ga moramo dajati počasi, odmerke pa titrirati. Titriranje močno priporočamo, za varno doseganje želene stopnje sedacije glede na klinično potrebo, telesno stanje in starost bolnika ter sočasno uporabljana zdravila. Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kroničnih bolnikih in otrocih odmerke določimo previdno in z upoštevanjem vseh dejavnikov tveganja pri vsakem bolniku. Standardni odmerki so navedeni v spodnji preglednici. Dodatne podrobnosti so podane v besedilu za preglednico.

Indikacija	Odrasli, mlajši od 60 let	Odrasli, stari 60 let ali več; oslabeledi ali kronično bolni	Otroci
Sedacija pri ohranjeni zavesti	<p><i>i.v.</i></p> <p>začetni odmerek: 2 – 2,5 mg</p> <p>titracijski odmerki: 1 mg</p> <p>skupni odmerek: 3,5 – 7,5 mg</p>	<p><i>i.v.</i></p> <p>začetni odmerek: 0,5 – 1 mg</p> <p>titracijski odmerki: 0,5 – 1 mg</p> <p>skupni odmerek: < 3,5 mg</p>	<p><i>i.v. pri bolnikih starih od 6 mesecev do 5 let</i></p> <p>začetni odmerek: 0,05 – 0,1 mg/kg</p> <p>skupni odmerek: < 6 mg</p> <p><i>i.v. pri bolnikih, starih od 6 do 12 let</i></p> <p>začetni odmerek: 0,025 – 0,05 mg/kg</p> <p>skupni odmerek: < 10 mg</p> <p><i>rektalno pri bolnikih, starejših od 6 mesecev</i></p> <p>0,3 – 0,5 mg/kg</p> <p><i>i.m. pri bolnikih, starih od 1 do 15 let</i></p> <p>0,05 – 0,15 mg/kg</p>
Premedikacija	<i>i.v.</i>	<i>i.v.</i>	<i>rektalno pri bolnikih,</i>

pred uvodom v anestezijo	1-2 mg v ponovljenih odmerkih <i>i.m.</i> 0,07 – 0,1 mg/kg	začetni odmerek: 0,5 mg počasno povečevanje odmerkov po potrebi <i>i.m.</i> 0,025 – 0,05 mg/kg	starejših od 6 mesecev 0,3 – 0,5 mg/kg <i>i.m. pri bolnikih, starih od 1 do 15 let</i> 0,08 – 0,2 mg/kg
Uvod v anestezijo	<i>i.v.</i> 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 brez premedikacije)	<i>i.v.</i> 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 brez premedikacije)	
Sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji	<i>i.v.</i> odmerki v presledkih 0,03 – 0,1 mg/kg ali neprekinjena infuzija 0,03 – 0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> manjši odmerki od priporočenih za odrasle < 60 let	
Sedacija na oddelkih za intenzivno zdravljenje	<i>i.v.</i> začetni (polnilni) odmerek: 0,03 – 0,3 mg/kg v korakih po 1 – 2,5 mg vzdrževalni odmerek: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		<i>i.v. pri novorojenčkih, mlajših od 32 tednov gestacijske starosti ali starih 32 tednov gestacijske starosti</i> 0,03 mg/kg/uro <i>i.v. pri novorojenčkih, starejših od 32 tednov in otrocih do 6 mesecev:</i> 0,06 mg/kg/uro <i>i.v. pri bolnikih, starejših od 6 mesecev:</i> začetni (polnilni) odmerek: 0,05 – 0,2 mg/kg vzdrževalni odmerek: 0,06 – 0,12 mg/kg/uro

ODMERKI ZA SEDACIJO PRI OHRANJENI ZAVESTI

Za sedacijo pri ohranjeni zavesti pred diagnostičnimi ali kirurškimi posegi dajemo midazolam intravensko. Odmerek moramo prilagoditi posamezniku in ga ustrezno titrirati, ne smemo ga dati hitro ali z enkratno bolusno injekcijo. Nastop sedacije pri posameznikih je odvisen od telesnega stanja bolnika in podrobnih okoliščin odmerjanja (npr. hitrosti dajanja, velikosti odmerka). Če je potrebno, lahko damo še dodatni odmerek glede na individualne potrebe. Učinek zdravila nastopi približno 2 minuti po injiciranju. Največji učinek delovanja je dosežen v 5 do 10 minutah.

Odrasli

Intravensko injekcijo midazolama moramo dajati počasi, s hitrostjo približno 1 mg v 30 sekundah.

Pri odraslih do 60 let starosti je začetni odmerek 2 do 2,5 mg, ki se ga da 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi lahko damo dodatne odmerke po 1 mg. Izkazalo se je, da srednji skupni odmerek znaša od 3,5 do 7,5 mg. Skupni odmerek, večji od 5 mg, običajno ni potreben.

Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih, je treba začetni odmerek zmanjšati na 0,5-1,0 mg in ga dati 5-10 minut pred začetkom posega. Po potrebi lahko damo nadaljnje odmerke po 0,5 mg do 1 mg. Ker je mogoče, da bo pri teh bolnikih največji učinek nastopil počasneje, je treba dodatni midazolam titrirati zelo počasi in previdno. Skupni odmerek, večji od 3,5 mg, običajno ni potreben.

Pediatrična populacija

Intravenska uporaba:

Midazolam titriramo počasi, dokler ne dosežemo zelenega kliničnega učinka. Začetni odmerek midazolama dajemo 2 do 3 minute. Nato moramo počakati še dodatnih 2 do 5 minut za celotno oceno sedativnega učinka, preden začnemo s posegom, ali preden odmerek ponovimo. Če je potrebna dodatna sedacija, zdravilo titriramo počasi v majhnih odmerkih, dokler ne dosežemo ustrezne stopnje sedacije. Dojenčki in otroci, mlajši od 5 let, bodo morda potrebovali precej večje odmerke (mg/kg) kot starejši otroci in mladostniki.

- Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev: pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebej dovzetni za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo. Zato uporaba midazolama za pomiritev pri ohranjeni zavesti pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva.
- Pediatrični bolniki, stari od 6 mesecev do 5 let: začetni odmerek je 0,05 do 0,1 mg/kg. Skupni odmerek za doseg zelenega učinka lahko znaša do 0,6 mg/kg, vendar ta ne sme preseči 6 mg. Večji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za nastanek hipoventilacije.
- Pediatrični bolniki, stari od 6 do 12 let: začetni odmerek je od 0,025 mg/kg do 0,05 mg/kg. Morda bo potreben skupni odmerek od 0,4 mg/kg do največ 10 mg. Večji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za hipoventilacijo.
- Pediatrični bolniki, stari od 12 do 16 let: odmerjanje je enako kot pri odraslih.

Rektalna uporaba:

Skupni odmerek midazolama navadno znaša od 0,3 do 0,5 mg/kg. Raztopino iz ampule rektalno apliciramo s pomočjo plastičnega aplikatorja, ki je pritrjen na konec injekcijske brizge. Če je prostornina odmerka, ki ga želimo odmeriti, premajhna, lahko dodamo vodo do skupne prostornine 10 ml. Celotni odmerek je treba dati naenkrat, ponovitvam rektalnega dajanja se izogibamo.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev ni priporočljiva, ker je podatkov o uporabi pri tej skupini bolnikov malo.

Intramuskularna uporaba:

Odmerki znašajo od 0,05 do 0,15 mg/kg. Skupni odmerek, večji od 10,0 mg, običajno ni potreben. Ta način dajanja uporabimo le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno, saj je intramuskularna injekcija boleča.

Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopin midazolama v koncentracijah, ki so večje kot 1 mg/ml. Višje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

ODMERKI PRI ANESTEZIJI

Premedikacija

Premedikacija z midazolamom, ki jo damo malo pred posegom, povzroči sedacijo (sproži zaspanost ali dremavost ter ublaži občutek zaskrbljenosti) in predoperativno motnjo spomina. Midazolam lahko damo tudi skupaj z antiholinergiki. Pri tej indikaciji midazolam injiciramo i.v. ali i.m., globoko v eno od velikih mišic 20 do 60 minut pred uvodom v anestezijo, pri otrocih pa ga raje damo rektalno (glejte spodaj). Po danem odmerku za premedikacijo je treba bolnike skrbno in nenehno opazovati, ker so različno občutljivi za midazolam. Pojavijo se lahko tudi simptomi prevelikega odmerjanja.

Odrasli

Za predoperativno sedacijo in povzročitev oslabitve spomina za predoperativne dogodke je priporočen odmerek za odrasle bolnike, razvrščene glede na telesno stanje v I. in II. razred po ASA lestvici in mlajše od 60 let, 1-2 mg i.v., ki ga po potrebi ponovimo, ali 0,07 do 0,1 mg/kg i.m. Pri bolnikih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih, je treba odmerek midazolama zmanjšati in prilagoditi posamezniku. Priporočen začetni i.v. odmerek je 0,5 mg in ga je treba počasi povečevati, če je to potrebno. Pri i.m. uporabi je priporočen odmerek od 0,025 do 0,05 mg/kg. Pri sočasni uporabi narkotikov je treba zmanjšati odmerek midazolama. Običajni odmerek je 2 do 3 mg.

Pediatrična populacija

Novorojenčki in otroci do 6 mesecev starosti:

Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva, ker je na voljo malo podatkov.

Otroci, starejši od 6 mesecev

Rektalna uporaba: Skupni odmerek midazolama, ki je običajno v območju od 0,3 do 0,5 mg/kg, damo 15 do 30 minut pred uvodom v anestezijo. Raztopino iz ampule damo rektalno s plastičnim nastavkom, pritrjenim na konec injekcijske brizge. Če je količina raztopine premajhna, lahko dodamo vodo do skupne prostornine 10 ml.

Intramuskularna uporaba: Ker je intramuskularna injekcija midazolama boleča, uporabljamo ta način le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno. Odmerki midazolama v razponu od 0,08 mg/kg do 0,2 mg/kg, dani intramuskularno, so se pokazali kot učinkoviti in varni. Pri otrocih v starosti med 1 in 15 let so odmerki glede na telesno maso sorazmerno višji kot pri odraslih.

Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopin midazolama v koncentracijah, višjih od 1 mg/ml. Višje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

Uvod v anestezijo

Odrasli

Kadar midazolam uporabljamo za uvod v anestezijo pred uporabo drugih anestetikov, je odziv posameznega bolnika nanj različen. Odmerek moramo titrirati

do želenega učinka glede na bolnikovo starost in klinično stanje. Kadar midazolam uporabljamo pred ostalimi anestetiki za intravensko uporabo ali inhalacijskimi anestetiki za uvod v anestezijo, ali skupaj z njimi, je treba močno zmanjšati začetni odmerek vsake posamezne učinkovine, včasih tudi na 25% običajnega začetnega odmerka posameznih učinkovin.

Želena raven anestezije dosežemo s postopnim povečevanjem odmerkov. Intravenski odmerek midazolama za uvod v anestezijo je treba dajati počasi in postopoma. Posamezni odmerek ne sme presegati 5 mg, injiciramo pa ga 20 do 30 sekund. Med posameznimi odmerki naj pretečeta 2 minuti.

- Pri odraslih bolnikih s premedikacijo, mlajših od 60 let, običajno zadostuje intravenski odmerek 0,15 do 0,2 mg/kg.
- Pri odraslih bolnikih brez premedikacije, ki so mlajši od 60 let, je odmerek lahko večji (0,3 do 0,35 mg/kg intravensko). Če so za doseganje uvoda v anestezijo potrebni še dodatni odmerki midazolama, lahko uporabimo odmerke, ki so približno 25 % višji od začetnega odmerka, uporabljenega pri bolniku. Lahko pa uvod v anestezijo dokončamo z inhalacijskimi anestetiki. V primerih, ko običajni odmerki ne zadoščajo, lahko za uvod v anestezijo uporabimo skupni odmerek do največ 0,6 mg/kg, vendar pa lahko taki povečani odmerki podaljšajo čas okrevanja.
- Pri odraslih bolnikih s premedikacijo, starejših od 60 let, oslabeledih ali bolnikih s kroničnimi boleznimi, je treba odmerek znatno zmanjšati, npr. na odmerek med 0,05 in 0,15 mg/kg ki ga damo i.v. 20 do 30 sekund, nato počakamo 2 minuti, da zdravilo doseže učinek.
- Pri odraslih bolnikih brez premedikacije, starejših od 60 let, so za uvod v anestezijo navadno potrebni večji odmerki midazolama. Priporočeni začetni odmerek je 0,15 do 0,3 mg/kg. Bolniki brez premedikacije s hudimi sistemskimi boleznimi ali drugi oslabeledi bolniki navadno potrebujejo manjše odmerke midazolama za uvod v anestezijo. Navadno zadostuje začetni odmerek 0,15 do 0,25 mg/kg.

SEDATIVNA SESTAVINA V KOMBINIRANI ANESTEZIJI

Odrasli

Midazolam lahko uporabljamo kot sedativno sestavino v kombinirani anesteziji in sicer v majhnih intermitentnih intravenskih odmerkih (razpon od 0,03 do 0,1 mg/kg), ali kot neprekinjeno intravensko infuzijo midazolama (razpon od 0,03 do 0,1 mg/kg/uro), navadno skupaj z analgetiki. Velikost odmerka in časovni presledki med odmerki so različni glede na odziv bolnika.

Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kronično bolnih, so potrebni manjši vzdrževalni odmerki.

SEDACIJA V ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Želena stopnjo sedacije dosežemo s postopnim titriranjem midazolama, ki mu sledi bodisi neprekinjena infuzija ali intermitentni bolus, glede na klinično potrebo, telesno stanje, starost bolnika in druga sočasno uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.5).

Odrasli

Začetni (polnilni) intravenski odmerek: 0,03 do 0,3 mg/kg je treba dajati počasi in postopoma. Posamezni odmerek od 1 do 2,5 mg injiciramo najmanj 20 do 30 sekund. Med posameznimi odmerki naj pretečeta 2 minuti. Pri bolnikih s hipovolemijo, vazokonstrikcijo, ali pri podhlajenih bolnikih moramo začetni (polnilni) odmerek

zmanjšati ali izpustiti. Kadar dajemo midazolam skupaj z močnimi analgetiki, damo najprej slednje, da lahko sedativne učinke midazolama varno titriramo na že obstoječo sedacijo, ki jo povzročijo analgetiki.

Intravenski vzdrževalni odmerek: odmerek je lahko od 0,03 do 0,2 mg/kg/uro. Pri hipovolemiji, vazokonstrikciji ali podhladitvi moramo vzdrževalni odmerek zmanjšati. Stopnjo sedacije moramo redno preverjati. Pri dolgotrajni sedaciji se lahko razvije toleranca, zato je lahko potrebno odmerek povečati.

Pediatrična populacija:

Novorojenčki in otroci, mlajši od 6 mesecev

Midazolam lahko dajemo v obliki neprekinjene i.v. infuzije; začnemo z odmerkom 0,03 mg/kg/uro (0,5 µg/kg/min) pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo ≤32 tednov, ali 0,06 mg/kg/uro (1 µg/kg/min) pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo >32 tednov ter pri otrocih, mlajših od 6 mesecev.

Uporaba začetnih (polnilnih) intravenskih odmerkov pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih, mlajših od 6 mesecev ni priporočljiva. Namesto tega je bolje, da hitrost infuzije prvih nekaj ur povečamo, da se vzpostavijo terapevtske koncentracije v plazmi. Hitrost infuzije je treba skrbno in večkrat ponovno oceniti, predvsem po prvih 24 urah, da zagotovimo dajanje najmanjšega možnega še učinkovitega odmerka in preprečimo možnost kopičenja zdravila.

Pazljivo je treba spremljati hitrost dihanja in nasičenost krvi s kisikom.

Otroci, starejši od 6 mesecev

Pri intubiranih in ventiliranih bolnikih je začetni (polnilni) intravenski odmerek midazolama 0,05 do 0,2 mg/kg; dajemo ga počasi najmanj 2 do 3 minute, da dosežemo želeni klinični učinek. Midazolama ne smemo dati s hitro intravensko injekcijo. Začetnemu (polnilnemu) odmerku sledi neprekinjena intravenska infuzija s hitrostjo 0,06 do 0,12 mg/kg/uro (1 do 2 µg/kg/min). Hitrost infuzije lahko povečamo ali zmanjšamo (navadno za 25 % začetne hitrosti infuzije ali hitrosti nadaljnjih infuzij), če je to potrebno. Za povečanje ali vzdrževanje želenega učinka lahko damo dodatne intravenske odmerke midazolama.

Pri uvajanju infuzije midazolama pri hemodinamsko ogroženih bolnikih je običajni začetni (polnilni) odmerek midazolama potrebno dajati v majhnih odmerkih (titrirati) in pri bolniku je ves čas potreben hemodinamski nadzor, da ne bi prišlo do npr. hipotenzije. Ti bolniki so tudi občutljivi na zaviralni učinek midazolama na dihanje, zato pri njih skrbno nadzorujemo hitrost dihanja in nasičenost krvi s kisikom.

Pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih, lažjih od 15 kg telesne mase, uporaba raztopin midazolama v koncentracijah večjih kot 1 mg/ml ni priporočljiva. Višje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

UPORABA PRI POSEBNIH SKUPINAH BOLNIKOV

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je uporaba midazolama lahko povezana z globjo in podaljšano sedacijo, ki lahko vključuje tudi klinično pomembno respiratorno in kardiovaskularno depresijo. Zato je midazolam pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno dozirati in titrirati za željen učinek.

Bolniki z okvaro jeter

Pri okvari jeter se očistek i.v. midazolama zmanjša, zaradi česar se podaljša končni razpolovni čas. Zato so klinični učinki lahko močnejši in trajajo dalj časa. Morda bo potreben manjši odmerek midazolama. Uvesti je treba ustrezen nadzor življenjskih funkcij. (Glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Glejte zgoraj in poglavje 4.4.

NAČIN UPORABE

To zdravilo je namenjeno za i.v. uporabo, i.m. uporabo in tudi za rektalno uporabo skladno z navodili, ki so opisana zgoraj.

Za navodila glede redčenja zdravila z raztopinami za infundiranje pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino (midazolam), benzodiazepine ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sedacija z ohranjeno zavestjo pri bolnikih, ki imajo hudo dihalno stisko ali akutno depresijo dihanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Midazolam lahko dajejo le izkušeni zdravniki, če je na voljo popolna oprema za nadzor in podporo delovanja dihal in srčno-žilnega sistema, ter osebe, ki so posebej izurjene za prepoznavanje in ravnanje v primeru pričakovanih neželenih dogodkov, vključno z vzpostavitvijo dihanja in delovanja srca.

Poročali so o hudih neželenih učinkih na srce in dihala. Ti vključujejo depresijo dihanja, apnejo, zastoj dihanja in/ali zastoj srca. Taki življenjsko nevarni dogodki so pogostejši pri prehitrem injiciranju ali pri dajanju velikih odmerkov zdravila (glejte poglavje 4.8).

Benzodiazepini niso priporočljivi za primarno zdravljenje bolezni s psihotičnimi motnjami.

Posebna previdnost je potrebna pri uvodu v sedacijo z ohranjeno zavestjo pri bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo (glejte poglavje 4.3).

Če uporabljamo midazolam za premedikacijo, je treba bolnika po prejetem odmerku ustrezno opazovati, ker so bolniki različno občutljivi za midazolam, pojavijo pa se lahko tudi simptomi prevelikega odmerjanja.

Posebna previdnost je potrebna pri dajanju midazolama bolnikom s povečanim tveganjem, kot so:

- odrasli, starejši od 60 let,
- bolniki s kroničnimi boleznimi ali oslabei bolniki, npr.:
 - bolniki s kronično insuficienco dihal (glejte tudi poglavje 4.3),

- bolniki s kronično ledvično odpovedjo, okvarjenim delovanjem jeter (benzodiazepini lahko pri bolnikih s hudo jetrno okvaro sprožijo ali poslabšajo encefalopatijo) ali z okvarjeno srčno funkcijo,
- pediatrični bolniki, še zlasti tisti s srčno-žilno nestabilnostjo.

Pri teh bolnikih s povečanim tveganjem so potrebni manjši odmerki (glejte poglavje 4.2) in jih je treba nenehno spremljati glede pojava zgodnjih znakov sprememb življenjskih funkcij.

Kot pri uporabi katere koli učinkovine z zaviralnim delovanjem na osrednje živčevje in/ali mišičnih relaksantov, moramo biti tudi pri uporabi midazolama pri bolnikih z miastenijo gravis še posebej previdni.

Toleranca

Pri dolgotrajni uporabi midazolama za sedacijo v enotah za intenzivno zdravljenje so opisani primeri nekoliko zmanjšane učinkovitosti zdravila.

Odvisnost

Pri dolgotrajni uporabi midazolama za sedacijo v enotah za intenzivno zdravljenje je treba upoštevati, da se lahko razvije telesna odvisnost od midazolama. Tveganje za odvisnost naraste s povečanjem odmerka in dolžino zdravljenja; večje je tudi pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola in/ali mamil (glejte poglavje 4.8).

Odtegnitveni simptomi

Med dolgotrajno uporabo midazolama v enoti za intenzivno zdravljenje se lahko razvije telesna odvisnost. Zato se lahko pri nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi, kot so glavoboli, driska, bolečine v mišicah, huda zaskrbljenost, napetost, nemir, zmedenost, razdražljivost, povratna nespečnost, spremembe v razpoloženju, halucinacije in konvulzije. Pri hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: depersonalizacija, odrevenelost in mravljinčenje okončin, preobčutljivost na svetlobo, hrup in telesni stik. Ker je tveganje za nastanek odtegnitvenih simptomov večje pri nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov.

Amnezija

Anterogradna amnezija se lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih (pogosto je ta učinek zelo zaželen, predvsem pred in med operativnimi in diagnostičnimi posegi). Trajanje amnezije je neposredno povezano z velikostjo danega odmerka. Dolgotrajnejša amnezija lahko predstavlja težave pri ambulantnih bolnikih, ko so ti po posegu odpušteni domov. Po parenteralni uporabi midazolama lahko bolnike odпустimo iz bolnišnice ali zdravniške ordinacije le, če imajo spremstvo.

Paradokсне reakcije

Pri uporabi midazolama so poročali o paradoksnih reakcijah, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, nehoteni gibi (vključno s tonično/kloničnimi krči in mišičnim tremorjem), hiperaktivnost, sovražnost, domišljanje stvari, izbruhi besa, napadalnost, anksioznost, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi neželeni učinki povezani z vedenjem, nenadni napadi razburjenosti in nasilnosti. Te reakcije se lahko pojavijo pri dajanju velikih odmerkov in/ali pri hitrem injiciranju zdravila. Največjo pogostnost teh reakcij so opazili pri otrocih in starejših. V primeru

pojava navedenih učinkov je potrebno razmisliti o prenehanju zdravljenja s tem zdravilom.

Spremenjeno izločanje midazolama

Izločanje midazolama je lahko spremenjeno pri bolnikih, ki prejemajo učinkovine, ki zavirajo ali spodbujajo citokrom CYP3A4, odmerek midazolama pa bo morda potrebno ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

Izločanje midazolama je lahko zapozneno tudi pri bolnikih z motenim delovanjem jeter, majhnim minutnim srčnim volumnom in pri novorojenčkih (glejte poglavje 5.2).

Apneja med spanjem

Zdravilo Midazolam Lek je potrebno zelo previdno uporabljati pri bolnikih s sindromom apneje v spanju in bolnike redno spremljati.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih z nestabilnostjo srca in ožilja so poročali o neželenih hemodinamskih dogodkih. Pri tej skupini bolnikov se je treba izogibati hitremu intravenskemu odmerjanju.

Nedonošenčki in novorojenčki

Zaradi povečanega tveganja za pojav apneje je potrebna velika previdnost pri sedaciji nedonošenčkov in nekdanjih nedonošenčkov, ki niso intubirani. Pazljivo je treba spremljati hitrost dihanja in nasičenost krvi s kisikom.

Pri novorojenčkih se moramo izogibati hitremu injiciranju zdravila.

Pri novorojenčkih je zmanjšano in/ali nedozorelo delovanje organov, prav tako so tudi učinki midazolama na dihanje pri njih močneje izraženi in/ali dolgotrajnejši.

Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev

V tej skupini bolnikov je midazolam indiciran za sedacijo le v enotah za intenzivno zdravljenje. Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebej občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je pri njih nujno potrebno postopno dajanje zdravila v majhnih odmerkih (titriranje) do želenega kliničnega učinka in skrbno spremljanje hitrosti dihanja in nasičenosti krvi s kisikom (glejte tudi odstavek »Nedonošenčki in novorojenčki« zgoraj).

Sočasna uporaba alkohola ali/in zaviralcev osrednjega živčevja

Izogibati se moramo sočasni uporabi midazolama z alkoholom in/ali zaviralci osrednjega živčevja. Taka sočasna uporaba lahko poveča klinične učinke midazolama in verjetno vključuje močno sedacijo, ki lahko vodi v komo ali smrt, ali klinično pomembno depresijo dihanja (glejte poglavje 4.5).

Zloraba alkohola ali mamil v anamnezi

Jemanju midazolama, kakor tudi drugih benzodiazepinov, se je treba izogibati pri bolnikih z zlorabo alkohola ali mamil v anamnezi.

Merila za odpust

Po dajanju midazolama lahko bolnike odpustimo iz bolnišnice ali zdravniške ordinacije le, če to priporoči lečeči zdravnik in če imajo spremstvo. Priporočljivo je, da ima bolnik po odpustu v domačo oskrbo spremstvo.

Dodatne informacije

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Midazolam se presnovi s pomočjo CYP3A4 in CYP3A5. Zaviralci in induktorji CYP3A4 lahko povečajo oziroma zmanjšajo koncentracije v plazmi, zato je za doseganje učinkov midazolama treba odmerek ustrezno prilagoditi. Farmakokinetične interakcije z zaviralci ali induktorji citokroma CYP3A4 so izrazitejše pri peroralni kot pri intravenski uporabi midazolama, še posebej zato, ker je CYP3A4 prisoten tudi v zgornjem delu prebavil. Pri peroralni uporabi sta spremenjena tako sistemski očistek kot razpoložljivost, medtem ko pri parenteralnem dajanju pride le do spremembe v sistemskem očistku. Po enkratnem intravenskem odmerku midazolama zaradi zaviranja citokroma CYP3A4 ne bo bistvenega vpliva na največji klinični učinek, medtem ko bo trajanje učinka podaljšano. Pri dolgotrajnejšem odmerjanju midazolama pa bosta zaradi zaviranja citokroma CYP3A4 povečana tako jakost kot trajanje učinka.

Na voljo ni ustreznih študij o vplivu modulacije CYP3A4 na farmakokinetiko midazolama po rektalni in intramuskularni uporabi. Za te interakcije je pričakovano, da bodo pri rektalnem dajanju manj izrazite kot pri peroralnem, ker se prebavilom izognemo, medtem ko naj se učinki modulacije CYP3A4 po intramuskularnem dajanju ne bi veliko razlikovali od tistih, ki so jih opazili pri intravenski uporabi midazolama.

Zato med uporabo midazolama priporočamo natančno opazovanje kliničnih učinkov in življenjskih znakov, ob upoštevanju, da so po sočasni uporabi z zaviralcem CYP3A4 učinki lahko močnejši in da trajajo dalj časa, četudi je zaviralec uporabljen le enkrat. Zlasti uporaba velikih odmerkov ali dajanje dolgotrajnih infuzij midazolama bolnikom, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, npr. med intenzivno nego, lahko povzroči dolgotrajne hipnotične učinke, zapoznelo okrevanje in depresijo dihanja, zaradi česar je treba odmerke prilagoditi.

V povezavi z indukcijo je treba upoštevati, da je za ta proces potrebnih več dni, da doseže svoj največji učinek, pa tudi več dni, da učinek preneha. V nasprotju z nekajdnevnim zdravljenjem z induktorjem je pričakovati, da bo imelo kratkotrajno zdravljenje za posledico manj očitno farmakodinamično interakcijo z midazolamom. Vendar pri močnih induktorjih tudi po kratkotrajnem zdravljenju ne moremo izključiti pomembne indukcije.

Ni znano, da bi midazolam vplival na farmakinetiko drugih zdravil.

Zdravila, ki zavirajo CYP3A4

Azolni antimikotiki

- *Ketokonazol* je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 5-krat, medtem ko se je končni razpolovni čas podaljšal za približno 3-krat. Če parenteralno dajemo midazolam skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom, je treba to storiti na oddelku za intenzivno zdravljenje (OIZ) ali v podobnem okolju, ki omogoča skrbno klinično spremljanje in ustrezno

zdravstveno oskrbo depresije dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o postopnem odmerjanju in prilagajanju odmerkov, še posebej pri dajanju večkratnih i.v. odmerkov midazolama. Enako priporočilo velja tudi za druge azolne antimikotike (glejte v nadaljevanju), ker so poročali o povečanih sedativnih učinkih i.v. midazolama, čeprav v manjšem obsegu.

- *Vorikonazol* je povečal izpostavljenost intravenskemu midazolamu za 3 do 4-krat, njegov razpolovni čas izločanja pa podaljšal za približno 3-krat.
- Oba, *flukonazol* in *itrakonazol*, sta povečala plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 2- do 3-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa za 2,4-krat za itrakonazol in 1,5-krat za flukonazol.
- *Posakonazol* je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 2-krat.

Zavedati se moramo, da bo izpostavljenost midazolamu, danem peroralno, drastično večja kot je navedeno zgoraj, predvsem s ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom.

Midazolam v ampulah ni namenjen peroralni uporabi.

Makrolidni antibiotiki

- *Eritromicin* je povzročil povečanje plazemskih koncentracij intravenskega midazolama za približno 1,6- do 2-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa midazolama za 1,5- do 1,8-krat.
- *Klaritromicin* je povečal plazemske koncentracije midazolama do 2,5-krat, kar je povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa za 1,5- do 2-krat.

Dodatne informacije v zvezi s peroralno uporabljenim midazolamom:

- *Telitromicin* za 6-krat poveča plazemske koncentracije peroralno vzetega midazolama.
- *Roksitromicin*: Informacij o roksitromicinu skupaj z i.v. danim midazolamom ni na voljo, opazili pa so blag učinek midazolama, danega peroralno v obliki tablet, na končni razpolovni čas, ki se je podaljšal za 30 %. To kaže na to, da naj bi bili učinki roksitromicina na intravensko uporabljeni midazolam majhni.

Anestetiki za intravensko uporabo

- Ob intravensko danem propofolu se je razpoložljivost intravensko danega midazolama spremenila (AUC in razpolovna doba se je povečala za 1,6-krat).

Zaviralci proteaze

- *Sakvinavir in drugi zaviralci HIV-proteaze*: sočasna uporaba z zaviralci proteaze lahko močno poveča koncentracijo midazolama. Po sočasni uporabi ritonavirja in njegovega spodbujevalca lopinavirja so se plazemske koncentracije intravensko danega midazolama povečale za 5,4-krat, kar je bilo povezano s podobnim podaljšanjem končnega razpolovnega časa. Če želimo dati midazolam parenteralno sočasno z zaviralci proteaze HIV, je treba to storiti kot pri zgoraj opisanem sočasnem dajanju azolnega antimikotika ketokonazola.
- *Zaviralci proteaze virusa hepatitis C (HCV - hepatitis C virus)*: boceprevir in telaprevir zmanjšata očistek midazolama. Ta učinek povzroči 3,4-kratno povečanje AUC midazolama po intravenskem dajanju in za 4-krat podaljša njegov razpolovni čas izločanja.

Dodatne informacije v zvezi s peroralnim midazolamom:

- Na podlagi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama precej višje pri peroralnem dajanju midazolama. Zaradi tega zaviralcev proteaze ne smemo dajati skupaj s peroralno uporabljenim midazolamom.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- *Diltiazem*: Enkratni odmerek diltiazema, ki so ga prejeli bolniki na operaciji za vzpostavitev obvida koronarne arterije, je povečal plazemske koncentracije intravensko uporabljenega midazolama za približno 25 %, končni razpolovni čas pa se je podaljšal za 43 %. To je manj, kot pri peroralno vzetem midazolamu, kjer so opazili 4-kratno povečanje.

Dodatne informacije v povezavi s peroralnim midazolamom:

- *Verapamil* je povečal plazemske koncentracije peroralno vzetega midazolama za 3-krat. Končni razpolovni čas midazolama pa se je podaljšal za 41 %.

Druga zdravila/zdravila rastlinskega izvora

- *Atorvastatin* je povzročil 1,4-kratno povečanje plazemskih koncentracij i.v. midazolama v primerjavi s kontrolno skupino.
- *Fentanil dan intravensko* je šibek zaviralec izločanja midazolama: AUC in razpolovni čas intravensko danega midazolama sta se ob prisotnosti fentanila povečala za 1,5-krat.

Dodatne informacije v zvezi s peroralnim midazolamom:

- *Nefazodon* je povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 4,6-krat, skupaj s podaljšanjem končnega razpolovnega časa za 1,6-krat.
- *Aprepitant*, dan v odmerku 80 mg/dan, je od odmerka odvisno povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama za 3,3-krat, v povezavi s tem se je končni razpolovni čas podaljšal za približno 2-krat.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A4

- *Rifampicin* je zmanjšal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 60 % po 7 dneh jemanja rifampicina 600 mg enkrat na dan. Končni razpolovni čas se je skrajšal za približno 50-60 %.
- *Ticagrelor* je šibek induktor CYP3A, vendar ima le majhen vpliv na izpostavljenost intravensko danemu midazolamu (- 12 %) in 4-hidroksimidazolamu (- 23 %).

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- *Rifampicin* je pri zdravih osebah zmanjšal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 96 %, njegovi psihomotorični učinki pa so skoraj v celoti izginili.
- *Karbamazepin / fenitoin*: ponavljajoči se odmerki karbamazepina ali fenitoina so povzročili zmanjšanje plazemskih koncentracij peroralnega midazolama za do 90 % ter skrajšanje končnega razpolovnega časa za 60 %.
- Zelo močna indukcija CYP3A4, vidna po jemanju *mitotana ali enzalutamida*, je pri rakavih bolnikih povzročila močno in dolgotrajno znižanje koncentracije midazolama. AUC peroralno vzetega midazolama se je pri jemanju mitotana znižal na 5 % normalne vrednosti in pri jemanju enzalutamida na 14 % normalne vrednosti.

- *Klobazam in efavirenz* sta šibka induktorja presnove midazolama in zmanjšata AUC izhodne spojine za približno 30 %. To povzroči 4- do 5-kratno povečanje razmerja aktivnega metabolita (1-hidroksimidazolama) glede na izhodno spojino, vendar kliničen pomen te spremembe ni znan.
- *Vermurafenib* modulira izocime CYP in blago inducira CYP3A4. Dajanje ponavljajočih odmerkov vodi v povprečno 39 % (do 80 % pri posameznikih) zmanjšanje izpostavljenosti peroralno vzetemu midazolamu.

Zdravila rastlinskega izvora in hrana

- *Šentjanževka* je zmanjšala koncentracije midazolama v plazmi za okoli 20-40 %, kar je bilo povezano s skrajšanjem končnega razpolovnega časa za približno 15-17 %. Spodbujevalni učinek na CYP3A4 se lahko razlikuje glede na lastnosti posameznega izvlečka šentjanževke.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- *Kvercetin (nahaja se tudi v ginku bilobi) in panax ginseng* šibko inducirata encime in zmanjšata izpostavljenost peroralno vzetemu midazolamu za približno 20-30 %.

Akutno izpodrivanje z beljakovin

- *Valprojska kislina*: Povišanja koncentracije prostega midazolama, zaradi vezave valprojske kisline in izpodrivanja midazolama z vezavnih mest na plazemskih beljakovinah, ne moremo izključiti, čeprav klinični pomen takšnega medsebojnega delovanja ni znan.

Farmakodinamične interakcije med zdravili (DDI - Drug-Drug Interactions)

Sočasna uporaba midazolama in drugih sedativov/hipnotikov in zaviralcev osrednjega živčevja, vključno z alkoholom, bo verjetno povzročila močnejšo sedacijo in depresijo dihanja.

Primeri vključujejo derivate opiatov (ne glede na to, ali se ti uporabljajo kot analgetiki, antitusiki ali v programu nadomestnega zdravljenja), antipsihotike, druge benzodiazepine, ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki, barbiturate, propofol, ketamin, etomidat; sedativne antidepressive, starejše H1-antihistamike in antihipertenzive, ki delujejo na osrednje živčevje.

Alkohol lahko močno poveča sedativni učinek midazolama. Pri jemanju midazolama se je treba uživanju alkohola strogo izogibati (glejte poglavje 4.4).

Midazolam zmanjša minimalno alveolarno koncentracijo (MAC) inhalacijskih anestetikov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varni uporabi midazolama med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Študije na živalih kažejo, da midazolam nima teratogenega učinka, opazili pa so toksičen vpliv na plod, tako kot pri drugih benzodiazepinih. Podatkov o izpostavljenih nosečnostih v prvih dveh trimesečjih ni na voljo.

Uporaba večjih odmerkov midazolama v zadnjem trimesečju nosečnosti, med porodom ali za uvod v anestezijo pri carskem rezu je povzročila neželene učinke pri

materi ali plodu (nevarnost aspiracije pri materi, motnje srčnega utripa pri plodu, hipotonijo, oslABLJENO sesanje, podhlajenost in depresijo dihanja pri novorojenčku). Pri novorojenčkih, katerih matere so v zadnjih mesecih nosečnosti redno jemale benzodiazepine, se lahko razvije fizična odvisnost in v poporodnem obdobju se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Midazolam med nosečnostjo lahko uporabljamo samo, če je to nujno potrebno. Uporabi midazolama se pri porodu s carskim rezom izogibamo. Pri dajanju midazolama pri operaciji nosečnice blizu roka poroda je treba upoštevati tveganje za novorojenčka.

Dojenje

Midazolam v majhnih količinah prehaja v materino mleko. Doječe matere moramo opozoriti, naj po prejetju midazolama za 24 ur prenehajo dojiti.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Midazolam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Sedacija, amnezija, oslABLJENA pozornost in oslABLJENO delovanje mišic lahko negativno vplivajo na sposobnost upravljanja motornih vozil ali strojev. Preden bolnik prejme midazolam, ga je treba opozoriti, naj ne vozi avta in upravlja strojev, dokler povsem ne okreva. Zdravnik naj odloči o tem, kdaj sme ponovno začeti s temi aktivnostmi. Priporočljivo je, da ima bolnik pri odpustu domov spremstvo.

Pri pomanjkanju spanja ali uživanju alkohola se poveča verjetnost za zmanjšanje budnosti.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so glede na pogostnost pojavljanja opredeljeni na naslednji način:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki	$< 1/10.000$
Neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najbolj resni (neznana pogostnost) neželeni učinki, ki se pojavljajo pri uporabi midazolama so:

Anafilaktični šok in hude neželene reakcije, povezane s srcem in dihali, ki vključujejo:

- srčni zastoj,
- hipotenzijo,
- bradikardijo,
- vazodilatacijske učinke,
- depresijo dihanja,

- apnejo,
- zastoj dihanja,
- dispnejo,
- laringospazem.

Življenje ogrožujoči dogodki se pogosteje pojavijo pri odraslih starejših od 60 let in pri bolnikih s predhodno obstoječo insuficienco dihal ali oslABLJENO srčno funkcijo, še zlasti če injiciranje poteka prehitro ali pri odmerjanju velikih odmerkov (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Po intravenski uporabi midazolama so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Navedba neželenih učinkov po organskih sistemih in pogostnosti		
MedDRA <i>Podatkovna baza glede na organske sisteme</i>	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost	Preobčutljivost, angioedem, anafilaktični šok
Psihiatrične motnje	Neznana pogostnost	Zmedenost, disorientacija, motnje čustvovanja in razpoloženja, halucinacije, spremembe spolne sle, agitacija*, sovražnost*, jeza*, napadalnost*, razburjenje*, telesna odvisnost od zdravila in odtegnitveni sindrom, zloraba
Bolezni živčevja	Neznana pogostnost	Nehotni gibi (vključno s tonično/kloničnimi gibi in mišičnim tremorjem)*, hiperaktivnost*, sedacija (podaljšana in pooperativna), zmanjšana budnost, zaspanost, glavobol, omotica, ataksija, anterogradna amnezija**, trajanje katere je neposredno povezano z danim odmerkom. Pri nedonošenčkih in novorojenčkih so poročali o konvulzijah. Konvulzije zaradi odtegnitve od zdravila.
Srčne bolezni	Neznana pogostnost	Zastoj srca, bradikardija
Žilne bolezni	Neznana pogostnost	Hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Neznana pogostnost	Depresija dihanja, apneja, zastoj dihanja, dispneja, laringospazem, kolcanje
Bolezni prebavil	Neznana pogostnost	Navzea, bruhanje, zaprtje, suha usta

Bolezni kože in podkožja	Neznana pogostnost	Kožni izpuščaj, urtikarija, pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana pogostnost	Utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Neznana pogostnost	Padci in poškodbe***
Socialne okoliščine	Neznana pogostnost	Napad*

* O navedenih paradoksnih reakcijah so poročali zlasti pri otrocih in starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4).

** Anterogradna amnezija je lahko še vedno prisotna ob koncu postopka in v nekaj primerih so poročali o podaljšani amneziji (glejte poglavje 4.4).

*** Tveganje za padce in zlome je povečano pri bolnikih, ki sočasno jemljejo pomirjevala (vključno z alkoholnimi pijačami) in pri starejših.

Odvisnost: Uporaba midazolama – celo v terapevtskih odmerkih – lahko pripelje do pojava telesne odvisnosti. Po dolgotrajni i.v. uporabi lahko prekinitev, zlasti nenadno prekinitev jemanja zdravila, spremljajo odtegnitveni simptomi, vključno z odtegnitvenimi konvulzijami (glejte poglavje 4.4). Poročali so o primerih odvisnosti.

Midazolam ni substrat za prenašalce učinkovin.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Tako kot drugi benzodiazepini, midazolam na splošno povzroči dremavost, ataksijo, dizatrijo in nistagmus. Preveliki odmerki midazolama le redko ogrožajo življenje, če se zdravilo uporablja samo, lahko pa povzročijo arefleksijo, apnejo, hipotenzijo, kardiorespiratorno depresijo in v redkih primerih komo. Koma, če se pojavi, navadno

traja nekaj ur, vendar je lahko tudi daljša in ciklična, predvsem pri starejših bolnikih. Zaviralni učinki benzodiazepina na dihanje so resnejši pri bolnikih z boleznijo dihal. Benzodiazepini okrepijo učinke drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom.

Zdravljenje

Spremljajte bolnikove življenjske znake in začnite s podpornimi ukrepi, ki so ustrezni glede na klinično stanje bolnika. Potrebno utegne biti predvsem simptomatsko zdravljenje učinkov na srce in dihal ali učinkov na osrednje živčevje.

Pri peroralnem dajanju je treba preprečiti nadaljnjo absorpcijo z uporabo primerne metode, npr. z zdravljenjem z aktivnim ogljem v 1-2 urah po zaužitju. Pri uporabi aktivnega oglja je pri dremavih bolnikih nujna zaščita dihal. Pri mešanem zaužitju lahko uporabimo izpiranje želodca, vendar ne kot rutinski ukrep.

Pri hudi depresiji osrednjega živčevja je treba razmisliti o uporabi benzodiazepinskega antagonist flumazenila. Dajati se ga sme le v strogo nadzorovanih pogojih. Ima kratek razpolovni čas (približno eno uro), zato bo treba bolnike, ki so dobili flumazenil, nadzorovati še po tem, ko so njegovi učinki že izginili. Flumazenil je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki prejemajo tudi zdravila, ki znižujejo prag epileptičnih napadov (npr. triciklične antidepresive). Za dodatne informacije o pravilni rabi flumazenila glejte navodila za predpisovanje tega zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipnotiki in sedativi, derivati benzodiazepinov
Oznaka ATC: N05CD08

Hipnotičen in sedativni učinek midazolama se pojavita hitro in trajata kratek čas. Midazolam ima tudi anksiolitične, antikonvulzivne in miorelaksantne lastnosti. Po enkratnem in/ali ponavljajočih odmerkih midazolam zmanjšuje psihomotorične sposobnosti, vendar povzroči zelo malo hemodinamičnih sprememb.

V osrednjem živčevju benzodiazepini delujejo tako, da ojačajo inhibitorni učinek živčnega prenašalca γ -aminobutanojske kisline (GABA živčni prenašalec) v sinapsah. V prisotnosti benzodiazepinov se s pozitivno alosterično modulacijo afiniteta GABA receptorja za GABA poveča. To vodi v povečanje aktivnosti sproščene GABA na posinaptično transmembransko vplavljanje kloridnih ionov.

Kemijsko je midazolam derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Prosta baza je lipofilna snov, ki je slabo topna v vodi.

Bazični dušik na mestu 2 imidazobenzodiazepinskega obroča omogoča učinkovini midazolam tvorbo vodotopnih soli s kislinami. Te tvorijo stabilne raztopine za injiciranje ali infundiranje, ki jih bolniki dobro prenašajo.

Kombinacija s hitrim metabolizmom vodi v hitro delovanje in kratkotrajen učinek. Zarade nizke toksičnosti ima midazolam široko terapevsko območje.

Po intramuskularnem ali intravenskem dajanju zdravila nastopi kratkotrajna anterogradna amnezija (bolnik se ne spominja dogodkov, ki so se zgodili med najmočnejšim delovanjem zdravila).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija po intramuskularnem injiciranju

Absorpcija midazolama iz mišičnega tkiva je hitra in popolna. Najvišje plazemske koncentracije doseže v 30 minutah. Absolutna biološka uporabnost po intramuskularni injekciji je več kot 90 %.

Absorpcija po rektalnem dajanju

Po rektalnem dajanju se midazolam hitro absorbira. Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže v približno 30 minutah. Absolutna biološka uporabnost je okoli 50 %.

Porazdelitev

Po i.v. injiciranju midazolama krivulja plazemske koncentracije v odvisnosti od časa pokaže eno ali dve ločeni fazi porazdelitve. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,7 do 1,2 l/kg.

96 do 98% midazolama se veže na plazemske beljakovine. Večji del midazolama v plazmi se veže na albumine. V cerebrospinalno tekočino prehaja počasi in v majhni količini. Pri ljudeh midazolam počasi prehaja skozi placento in vstopa v plodov krvni obtok. Majhne količine midazolama so odkrili tudi v materinem mleku.

Midazolam ni substrat za prenašalce učinkovin.

Biotransformacija

Midazolam se skoraj v celoti odstrani z biotransformacijo. Delež odmerka, ki se izloči skozi jetra, je ocenjen na 30 do 60%. Midazolam se presnovi s hidroksilacijo preko izoencima citokroma P450 3A4. Alfa-hidroksimidazolam je glavni presnovek v seču in plazmi. Plazemske koncentracije alfa-hidroksimidazolama predstavljajo 12 % primarne učinkovine. Alfa-hidroksimidazolam je farmakološko aktiven, vendar k učinku midazolama, danega intravensko, prispeva le v majhni meri (okoli 10 %).

Izločanje

Pri mladih zdravih prostovoljcih je razpolovni čas izločanja midazolama med 1,5 in 2,5 ure. Razpolovni čas izločanja metabolita je manj kot 1 ura in zato se koncentracija izhodne substance ter njenega glavnega metabolita, po dajanju midazolama, sočasno zmanjšujeta. Plazemski očistek midazolama je med 300 in 500 ml/min. Midazolam se izloča predvsem s sečem (60 do 80 % injiciranega odmerka) v obliki glukuronidnega konjugata alfa-hidroksimidazolama. Manj kot 1 % odmerka se izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Kinetika izločanja midazolama, danega v obliki intravenske infuzije, se ne razlikuje od kinetike izločanja po dajanju injekcije v bolusu. Ponavljajoče dajanje midazolama ne inducira encimov, ki sodelujejo pri biotransformaciji.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 60 let, je razpolovni čas izločanja lahko do štirikrat podaljšan.

Pediatrična populacija

Hitrost absorpcije midazolama po rektalnem dajanju je primerljiva s tisto pri odraslih, biološka uporabnost pa je manjša (5 do 18 %). Razpolovni čas izločanja pri otrocih, starih od 3 do 10 let (1 do 1,5 ure), po intravenskem in rektalnem dajanju je krajši kot pri odraslih. Razlika nastane zaradi večjega presnovnega očistka pri otrocih.

Pri novorojenčkih je razpolovni čas izločanja v povprečju 6 do 12 ur, verjetno zaradi nedozorelosti jeter, očistek pa je zmanjšan (glejte poglavje 4.4).

Novorojenčki, ki imajo z asfiksijo povezano okvaro jeter ali ledvične funkcije, so ogroženi zaradi nepričakovano visokih serumskih koncentracij midazolama, ki so posledica bistveno zmanjšane in variabilnega očistka.

Bolniki s prekomerno telesno maso

Povprečni razpolovni čas pri bolnikih s prekomerno telesno maso v primerjavi z osebami z normalno telesno maso, je daljši (5,9 ur v primerjavi z 2,3 ure). Pri teh bolnikih je volumen porazdelitve zaradi večje telesne mase za približno 50 % večji s korekcijo na celotno telesno maso. Med bolniki s prekomerno telesno maso in bolniki z normalno telesno maso ni bistvene razlike v očistku.

Bolniki z okvaro jeter

Razpolovni čas izločanja pri bolnikih s cirozo jeter je lahko večji, očistek pa je manjši v primerjavi z zdravimi prostovoljci (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokineka nevezanega midazolama se pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije ne razlikuje. Farmakološko šibko aktiven glavni metabolit midazolama (α -hidroksi-midazolam glukuronid), ki se izloča preko ledvic, se pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije kopiči. To kopičenje povzroča podaljšano sedacijo.

Midazolam je zaradi tega potrebno dajati previdno in titrirati do željenega učinka.

Kritično bolni bolniki

Pri teh bolnikih je razpolovni čas izločanja midazolama do šestkrat podaljšan.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Razpolovni čas izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je daljši kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah plodnosti na podganah, kjer so bilo odmerki do 10-kratnik kliničnih odmerkov, niso opazili vplivov na plodnost.

Ni drugih dodatnih pomembnih predkliničnih podatkov za predpisujočega zdravnika, razen tistih, ki so že predstavljeni v drugih poglavjih Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje]:

natrijev klorid
klorovodikova kislina
voda za injekcije

[5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje]:

natrijev klorid
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Midazolam Lek raztopina za injiciranje/infundiranje **ni kompatibilna** z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

- 60 mg/ml (6 %) raztopino dekstrana (z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida) v dekstrozi;
- alkalnimi raztopinami za injiciranje. Midazolam se v raztopinah natrijevega hidrogenkarbonata obarja.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

[1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje]:

3 leta

[5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje]:

5 let

Po odprtju ampule

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj.

Če se zdravila ne uporabi takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

Rok uporabnosti po razredčenju:

Kemijska in fizikalna obstojnost raztopin med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri sobni temperaturi (15 – 25 °C) ali 3 dni pri temperaturah od +2 do +8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino treba uporabiti takoj po razredčenju. Če se zdravila ne uporabi takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in naj navadno ne bi presegali 24 ur pri temperaturi od +2 °C do +8 °C, razen če je razredčitev potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje zdravila

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule so iz brezbarvnega stekla tipa I.

Velikosti pakiranj:

[1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje]:

5 ml: kartonske škatle s 5 ampulami

[5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje]:

1 ml: kartonske škatle s 5 ampulami

3 ml: kartonske škatle s 5 ampulami

10 ml: kartonske škatle s 5 ampulami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Midazolam Lek raztopina za injiciranje/infundiranje je kompatibilno z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze
- 100 mg/ml (10 %) raztopino glukoze
- Ringerjevo raztopino
- Hartmannovo raztopino

V primeru neprekinjene intravenske infuzije je mogoče vsebino ampul zdravila Midazolam Lek raztopina za injiciranje/infundiranje razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze, 100 mg/ml (10 %) raztopino glukoze, Ringerjevo raztopino ali Hartmannovo raztopino v razmerju 15 mg midazolama na 100 do 1000 ml raztopine za infundiranje (glejte spodaj).

vrsta ampule	jakost (mg/ml)	število ampul, ki jih potrebujemo	skupni volumen ampul, ki ga potrebujemo (ml)	raztopina za razredčenje	končni volumen (ml)	končna koncentracija (mg/ml)
5 mg/5 ml	1	3	15	<ul style="list-style-type: none"> • 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida • 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze • 100 mg/ml (10 %) raztopina glukoze • Ringerjeva raztopina • Hartmannova raztopina 	100 do 1000	0,015 do 0,15
5 mg/1 ml	5	3				
15 mg/3 ml	5	1				
50 mg/10 ml	5	1				

Zdravilo Miazolam Lek raztopina za injiciranje/infundiranje v ampulah je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred uporabo je treba ampulo in raztopino vizualno pregledati.

Zdravila ne uporabite, če opazite, da ampula pušča ali raztopina ni bistra in brez delcev ali, če opazite da je raztopina obarvana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01020/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 05.02.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 12.06.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.03.2019