

## 1. IME ZDRAVILA

Dormicum 1 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 1 mg midazolama (v obliki midazolamijevega klorida).  
Ena ampula (5 ml) vsebuje 5 mg midazolama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje ali infundiranje  
Bistra, brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dormicum je uspavalo s kratkotrajnim delovanjem.

#### **Indikacije pri odraslih:**

- sedacija pri ohranjeni zavesti pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi v kombinaciji z lokalno anestezijo ali brez nje;
- anestezija:
  - premedikacija pred uvodom v anestezijo,
  - uvod v anestezijo,
  - sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji;
- sedacija na oddelkih za intenzivno zdravljenje.

#### **Indikacije pri otrocih:**

- sedacija pri ohranjeni zavesti pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi v kombinaciji z lokalno anestezijo ali brez nje;
- anestezija:
  - premedikacija pred uvodom v anestezijo;
- sedacija 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.

Odmerek titriramo do želene stopnje sedacije glede na klinično potrebo, telesno stanje in starost bolnika ter sočasno uporabljana zdravila. Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabelih, kronično bolnih in pri bolnih otrocih odmerke določimo previdno in z upoštevanjem vseh dejavnikov tveganja pri vsakem bolniku.

Standardni odmerki so navedeni v spodnji preglednici, posamezne podrobnosti pa v odstavkih, ki sledijo.

Indikacija	Odrasli, mlajši od 60 let	Odrasli, stari 60 let ali več; oslabei ali kronično bolni	Otroci
Sedacija pri ohranjeni zavesti	<b>Intravensko:</b> začetni odmerek: 2–2,5 mg titracijski odmerek: 1 mg celokupni odmerek: 3,5–7,5 mg	<b>Intravensko:</b> začetni odmerek: 0,5–1 mg titracijski odmerek: 0,5–1 mg celokupni odmerek: < 3,5 mg	<b>Intravensko pri bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let:</b> začetni odmerek: 0,05–0,1 mg/kg celokupni odmerek: < 6 mg <b>Intravensko pri bolnikih, starih od 6 do 12 let:</b> začetni odmerek: 0,025–0,05 mg/kg celokupni odmerek: < 10 mg <b>Rektalno pri bolnikih, starejših od 6 mesecev:</b> 0,3–0,5 mg/kg <b>Intramuskularno pri bolnikih, starih od 1 do 15 let:</b> 0,05–0,15 mg/kg
Premedikacija pred uvodom v anestezijo	<b>Intravensko:</b> večkrat 1–2 mg <b>Intramuskularno:</b> 0,07–0,1 mg/kg	<b>Intravensko:</b> začetni odmerek: 0,5 mg Počasno povečevanje odmerka po potrebi <b>Intramuskularno:</b> 0,025–0,05 mg/kg	<b>Rektalno pri bolnikih, starejših od 6 mesecev:</b> 0,3–0,5 mg/kg <b>Intramuskularno pri bolnikih, starih od 1 do 15 let:</b> 0,08–0,2 mg/kg
Uvod v anestezijo	<b>Intravensko:</b> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 brez premedikacije)	<b>Intravensko:</b> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 brez premedikacije)	
Sedacija pri kombinirani anesteziji	<b>Intravensko:</b> odmerki v presledkih 0,03–0,1 mg/kg ali neprekinjena infuzija 0,03–0,1 mg/kg/h	<b>Intravensko:</b> manjši odmerki od priporočenih pri odraslih, mlajših od 60 let	
Sedacija na oddelkih za intenzivno zdravljenje	<b>Intravensko:</b> začetni odmerek: 0,03–0,3 mg/kg postopno po 1–2,5 mg vzdrževalni odmerek: 0,03–0,2 mg/kg/h		<b>Intravensko pri novorojenčkih, mlajših od 32 tednov gestacijske starosti:</b> 0,03 mg/kg/h <b>Intravensko pri novorojenčkih, starejših od 32 tednov gestacijske starosti in otrocih do 6 mesecev:</b> 0,06 mg/kg/h <b>Intravensko pri bolnikih, starejših od 6 mesecev:</b> začetni odmerek: 0,05–0,2 mg/kg vzdrževalni odmerek: 0,06–0,12 mg/kg/h

#### SEDACIJA 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 v obliki hitre ali enkratne bolusne injekcije. Nastop sedacije pri posameznikih je odvisen od telesnega stanja bolnika in okoliščin odmerjanja (npr. hitrost dajanja, velikost odmerka). Če je treba, lahko damo še dodatne odmerke glede na individualne potrebe. Učinek zdravila se pokaže v približno 2 minutah po dani injekciji. Največji učinek delovanja nastopi v 5 do 10 minutah.

## Odrasli

Midazolam moramo v veno injicirati počasi, s hitrostjo približno 1 mg na 30 sekund.

Pri odraslih, *mlajših od 60 let*, je začetni odmerek od 2 do 2,5 mg 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi dajemo dodatne odmerke po 1 mg. Srednji skupni odmerek znaša od 3,5 do 7,5 mg. Redko je potreben skupni odmerek, večji od 5 mg.

Pri odraslih, *starejših od 60 let*, oslabeledih ali kronično bolnih, je treba začetni odmerek zmanjšati na 0,5 do 1,0 mg in ga dati 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi lahko damo še dodatne odmerke po 0,5 do 1 mg. Ker lahko pri teh bolnikih največji učinek nastopi kasneje, je treba dodatne odmerke zdravila midazolam titrirati zelo počasi in previdno. Redko je potreben skupni odmerek, večji od 3,5 mg.

## Pediatrična populacija

*Intravenska uporaba:* midazolam titriramo počasi do zelenega kliničnega učinka. Začetni odmerek midazolama dajemo 2 do 3 minute. Nato moramo počakati 2 do 5 minut, da ocenimo sedativni učinek, 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, lahko potrebujejo celo bistveno večje odmerke (mg/kg) kot starejši otroci in mladostniki.

- Otroci, mlajši od 6 mesecev: bolni otroci, mlajši od 6 mesecev, so še posebno občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo. Zato uporaba midazolama za pomiritev pri ohranjeni zavesti pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva.
- Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let: začetni odmerek je 0,05 mg/kg do 0,1 mg/kg. Skupni odmerek za dosego zelenega učinka lahko znaša do 0,6 mg/kg, vendar pa ne sme preseči 6 mg. Večji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za nastanek hipoventilacije.
- Otroci, stari od 6 do 12 let: začetni odmerek je od 0,025 mg/kg do 0,05 mg/kg. Skupni odmerek za dosego zelenega učinka lahko znaša od 0,4 mg/kg do največ 10 mg. Večji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za nastanek hipoventilacije.
- Otroci, stari od 12 do 16 let: odmerjanje je enako kot za odrasle.

*Rektalna uporaba:* celokupni odmerek midazolama znaša od 0,3 do 0,5 mg/kg. Raztopino iz ampule damo s pomočjo rektalnega plastičnega nastavka, ki je pritrjen na konec injekcijske brizge. Če je količina raztopine premajhna, lahko dodamo vodo za injekcije do skupne prostornine 10 ml. Celotni odmerek je treba dati naenkrat, večkratnemu rektalnemu dajanju se izogibamo. Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva, ker še ni na voljo dovolj podatkov.

*Intramuskularna uporaba:* otrokom damo odmerek 0,05 do 0,15 mg/kg. Redko je potreben skupni odmerek, večji od 10 mg. Injiciranje midazolama v mišico je boleče, zato ga na ta način dajemo le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno. Pri otrocih, lažjih od 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopine midazolama v koncentraciji, večji od 1 mg/ml. Večjo koncentracijo je treba razredčiti na 1 mg/ml.

## ANESTEZIJA

### PREMEDIKACIJA

Premedikacijo z midazolamom damo neposredno pred posegom. Z njim dosežemo sedacijo (zaspanost ali omotičnost ter ublažitev občutka zaskrbljenosti) ter predoperativno spominsko motnjo.

Midazolam lahko dajemo skupaj z antiholinergiki. Pri tej indikaciji midazolam injiciramo intravensko ali intramuskularno, 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 bolnika nujno treba skrbno in stalno opazovati, saj so bolniki za midazolam različno občutljivi. Pojavijo pa se lahko tudi simptomi prevelikega odmerjanja.

## Odrasli

Za predoperativno sedacijo in za dosego oslabitve spomina za predoperativne dogodke je priporočeni odmerek za odrasle (bolniki, razvrščeni po lestvici ASA v I. in II. razred, in bolniki, mlajši od 60 let) 1

do 2 mg intravensko tolikokrat, kot je potrebno, ali intramuskularno 0,07 do 0,1 mg/kg. Pri bolnikih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih je treba odmerek midazolama zmanjšati in prilagoditi posamezniku. Priporočeni začetni intravenski odmerek je 0,5 mg in ga je treba počasi povečevati, kot je potrebno. Priporočeni intramuskularni odmerek je 0,025 do 0,05 mg/kg. Pri sočasni administraciji narkotikov je treba odmerek midazolama zmanjšati. Običajni odmerek je 2 do 3 mg.

#### *Pediatrična populacija*

##### *Novorojenčki in otroci, stari do 6 mesecev*

Uporaba midazolama pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva, ker so podatki o uporabi midazolama pri tej skupini otrok omejeni.

##### *Otroci, starejši od 6 mesecev*

*Rektalno dajanje:* skupni odmerek midazolama, ki je običajno v območju med 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 injekcijsko brizgo. Če je količina raztopine premajhna, dodamo vodo za injekcije do skupne prostornine 10 ml.

*Intramuskularna uporaba:* ker je injekcija midazolama v mišico boleča, ta način dajanja uporabljamo le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno. Intramuskularni odmerki midazolama med 0,08 mg/kg in 0,2 mg/kg so se pokazali kot učinkoviti in varni. Pri otrocih med enim in 15. letom starosti so odmerki glede na telesno maso sorazmerno večji kot pri odraslih.

Pri otrocih, lažjih od 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopine midazolama v koncentraciji, večji od 1 mg/ml. Večjo koncentracijo 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. Če midazolam uporabljamo za uvod v anestezijo pred ali skupaj z ostalimi inhalacijskimi anestetiki ali intravenskimi anestetiki, je treba začetni odmerek vsakega zdravila močno zmanjšati, včasih za toliko, da uporabimo samo 25 % običajnega začetnega odmerka posameznega zdravila. Želena stopnja anestezije dosežemo s postopnim in počasnim zvečevanjem intravenskih odmerkov. Vsakokratno zvečanje ne sme presegati 5 mg in ga injiciramo najmanj 20 do 30 sekund. Med posameznimi odmerki naj mineta vsaj 2 minuti.

- *Pri odraslih, mlajših od 60 let, ki prejmejo premedikacijo,* običajno zadostuje odmerek 0,15 do 0,2 mg/kg.
- *Pri odraslih brez premedikacije, ki so mlajši od 60 let,* je odmerek lahko večji (0,3 do 0,35 mg/kg intravensko). Če so za dosego uvoda v anestezijo potrebni še dodatni odmerki midazolama, ga damo v odmerkih, ki znašajo približno 25 % bolnikovega začetnega odmerka. Lahko pa uvod v anestezijo dokončamo z inhalacijskimi anestetiki. Pri odpornejših bolnikih lahko odmerek zvečamo na 0,6 mg/kg, vendar pa tako veliki odmerki lahko podaljšajo čas okrevanja.
- *Pri bolnikih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih, ki prejmejo premedikacijo,* je treba odmerek močno zmanjšati, npr. do 0,05 do 0,15 mg/kg in ga dati intravensko v 20 do 30 sekundah ter pri tem upoštevati, da se učinek pokaže po 2 minutah.
- *Pri bolnikih, starejših od 60 let brez premedikacije,* so za uvod v anestezijo ponavadi potrebni večji odmerki midazolama. Priporočen začetni odmerek je 0,15 do 0,3 mg/kg. Bolniki brez premedikacije s hudimi sistemskimi boleznimi ali oslabeli bolniki potrebujejo za uvod v anestezijo manjše odmerke. Začetni odmerek 0,15 do 0,25 mg/kg ponavadi zadostuje.

## SEDACIJA PRI KOMBINIRANI ANESTEZIJI

### *Odrasli*

Midazolam lahko uporabljamo za sedacijo pri kombinirani anesteziji in to v majhnih intravenskih odmerkih (0,03 do 0,1 mg/kg) ali kot neprekinjeno intravensko infuzijo (0,03 do 0,1 mg/kg/h), običajno skupaj z analgetiki. Velikost odmerka in časovni intervali med odmerki so odvisni od bolnikovega odziva.

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

#### SEDACIJA V ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Želena stopnja sedacije dosežemo s postopnim titriranjem midazolama, ki ga injiciramo v bolusu v presledkih ali pa ga damo v neprekinjeni infuziji glede na klinično potrebo, telesno stanje in starost bolnika ter druga, sočasno uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.5).

##### *Odrasli*

Začetni intravenski odmerek: 0,03 do 0,3 mg/kg damo počasi in postopno, v odmerkih po 1 do 2,5 mg, najmanj 20 do 30 sekund. Časovni presledek med posameznimi odmerki naj bo najmanj dve minuti. Pri bolnikih s hipovolemijo, vazokonstrikcijo ali pri podhlajenih moramo odmerek zmanjšati ali opustiti.

Kadar dajemo midazolam skupaj z močnimi analgetiki, damo najprej slednje, zato da lahko sedativne učinke midazolama previdno titriramo na že obstoječo sedacijo, povzročeno z analgetiki.

Vzdrževalni intravenski odmerek: 0,03 do 0,2 mg/kg/h. Pri hipovolemiji, vazokonstrikciji ali podhladitvi moramo vzdrževalne odmerke zmanjšati. Stopnjo sedacije moramo redno preverjati. Pri dolgotrajni sedaciji se lahko razvije toleranca, zato je treba odmerek povečati.

##### *Novorojenčki in otroci, stari do 6 mesecev*

Midazolam dajemo kot neprekinjeno intravensko infuzijo. Pri novorojenčkih, mlajših od 32 tednov gestacijske starosti, začnemo z odmerkom 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min), pri novorojenčkih, starejših od 32 tednov gestacijske starosti ter pri otrocih, starih do 6 mesecev, pa z 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min). Pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih, starih do 6 mesecev, se dajanje večjih začetnih intravenskih odmerkov za doseg terapevtske koncentracije v plazmi ne priporoča, raje se odločimo za večjo hitrost infuzije v prvih urah. Hitrost infuzije je treba skrbno in večkrat ponovno oceniti, še posebno po prvih 24 urah, predvsem zato, da zagotovimo dajanje najmanjšega možnega, še učinkovitega odmerka in preprečimo možnost kopičenja zdravila.

Hitrost dihanja in nasičenost arterijske krvi s kisikom moramo pazljivo nadzorovati.

##### *Otroci, starejši od 6 mesecev*

Pri intubiranih in nadzorovano predihavanih bolnih otrocih je začetni intravenski odmerek midazolama 0,05 do 0,2 mg/kg, ki ga dajemo počasi 2 do 3 minute za doseg zelenih kliničnih učinkov. Midazolama intravensko ne smemo injicirati hitro. Začetnemu odmerku sledi neprekinjena intravenska infuzija s hitrostjo 0,06 do 0,12 mg/kg/h (1 do 2 µg/kg/min). Hitrost infuzije lahko povečamo ali zmanjšamo (po navadi do 25 % začetne hitrosti infuzije ali hitrosti nadaljnjih infuzij) glede na potrebe. Za povečanje ali vzdrževanje zelenega učinka lahko damo dodatne intravenske odmerke midazolama.

Pri bolnikih, ki so hemodinamsko ogroženi, dajemo midazolam zelo previdno, počasi in v majhnih odmerkih ter jih pri tem ves čas nadzorujemo, da ne postanejo hemodinamsko nestabilni (npr. hipotenzivni). Ti bolniki so tudi občutljivi za zaviralni učinek midazolama na dihanje, zato pri njih vedno nadzorujemo hitrost dihanja in nasičenost arterijske krvi s kisikom.

Pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih, lažjih od 15 kg, uporaba raztopine midazolama v koncentraciji, večji od 1 mg/ml, ni priporočljiva. Večje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

##### *Uporaba pri posebnih skupinah*

###### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 10 ml/min (0,167 ml/s)) je farmakokinetika nevezanega midazolama po enkratnem intravenskem odmerku podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so se zdravili v enotah za intenzivno zdravljenje in so prejeli dolgotrajne infuzije midazolama, pa je bil povprečni sedativni učinek znatno daljši, najverjetneje zaradi kopičenja  $\alpha$ -hidroksimidazolam glukuronida.

Specifičnih podatkov o uporabi midazolama za uvod v anestezijo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min (0,5 ml/s)) ni na voljo.

### *Bolniki z jetrno okvaro*

Pri bolnikih z jetrno okvaro je očistek intravensko uporabljenega midazolama zmanjšan, posledično pa se podaljša končni razpolovni čas. Zaradi tega so klinični učinki lahko močnejši in podaljšani. Priporočeni odmerek midazolama je zato morda treba zmanjšati, zagotoviti pa je treba tudi ustrezen nadzor življenjskih znakov (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Glejte zgoraj in poglavje 4.4.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila ne smemo uporabljati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila ne smemo uporabljati za sedacijo pri ohranjeni zavesti pri bolnikih, ki imajo hudo respiratorno insuficienco ali akutno zavoro dihanja.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Midazolam lahko dajejo le izkušeni zdravniki v okolju, ki v celoti omogoča nadzor in podporo delovanju dihalnega in srčno-žilnega sistema. Osebje mora biti posebej izučeno za prepoznavanje pričakovanih neželenih dogodkov, in če do njih pride, tudi za ustrezno ukrepanje in kardiopulmonalno oživljanje. Poročali so o hudih neželenih kardiorespiratornih dogodkih. Ti so vključevali zavoro dihanja, apnejo ter zastoj dihanja in/ali srca. Pojav teh življenjsko ogrožajočih stanj je verjetnejši, če zdravilo injiciramo prehitro ali damo velik odmerek (glejte poglavje 4.8).

Posebna pozornost je potrebna pri dajanju zdravila za sedacijo pri ohranjeni zavesti pri bolnikih z okvaro respiratorne funkcije.

Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebno občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je pri njih nujno potrebna titracija z majhnimi povečevanji odmerka do želenega kliničnega učinka ter skrbno spremljanje hitrosti dihanja in nasičenosti arterijske krvi s kisikom.

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

Posebno pozorni moramo biti pri dajanju midazolama bolnikom z velikim tveganjem, in sicer:

- odraslim, starejšim od 60 let,
- oslabelem ali bolnikom s kroničnimi boleznimi, npr.:
  - bolnikom s kronično respiratorno insuficienco,
  - bolnikom s kronično ledvično odpovedjo, z oslabljenim delovanjem jeter ali srca,
  - pediatričnim bolnikom, predvsem tistim z nestabilnim delovanjem srčno-žilnega sistema.

Bolnikom z zelo velikim tveganjem moramo dati manjše odmerke (glejte poglavje 4.2) in pri njih stalno nadzorovati zgodnje znake sprememb življenjskih funkcij.

Tako kot pri uporabi vseh učinkovin z zaviralnim delovanjem na centralno živčevje in/ali mišičnih relaksantov, moramo biti tudi pri uporabi midazolama pri bolnikih z miastenijo gravis še posebno previdni.

### *Toleranca*

Pri dolgotrajni uporabi midazolama za sedacijo v enotah za intenzivno zdravljenje so bili opisani primeri delne izgube učinkovitosti zdravila.

### *Odvisnost*

Pri dolgotrajni uporabi midazolama za sedacijo v enotah za intenzivno zdravljenje je treba upoštevati, da se lahko razvije fizična odvisnost na midazolam. Tveganje se povečuje z velikostjo odmerka in trajanjem zdravljenja; večje pa je tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola in/ali nedovoljenih drog (glejte poglavje 4.8).

### *Odtegnitveni simptomi*

Med dolgotrajno uporabo midazolama v enoti za intenzivno zdravljenje se lahko razvije fizična odvisnost. Pri nenadni prekinitvi zdravljenja z midazolamom se zato lahko pojavijo odtegnitveni simptomi. Pojavijo se lahko naslednji simptomi: glavobol, bolečina v mišicah, anksioznost, napetost, vznemirjenost, zmedenost, razdražljivost, *rebound* nespečnost, spremembe razpoloženja, halucinacije in konvulzije. Ker je možnost pojava odtegnitvenih simptomov večja pri nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov.

### *Amnezija*

Midazolam povzroča anterogradno amnezijo (pogosto je ta učinek zelo zaželen, predvsem pred in med operativnimi in diagnostičnimi posegi). Trajanje amnezije je neposredno povezano z velikostjo danega odmerka. Podaljšanje amnezije lahko pomeni težave pri ambulantnih bolnikih, ki so po posegu odpuščeni domov. Po parenteralni uporabi midazolama lahko bolnike iz bolnišnice ali zdravniške ordinacije odпустimo samo v spremstvu.

### *Paradokсне reakcije*

Pri uporabi midazolama so poročali o paradoksnih reakcijah, kot so agitacija, nehoteni gibi (vključno s tonično-kloničnimi konvulzijami in mišičnim tremorjem), hiperaktivnost, sovražnost, izbruh besa, agresivnost, paroksizmalno razburjenje in napadalnost. Te reakcije se lahko pojavijo pri dajanju velikih odmerkov in/ali prehitrem injiciranju zdravila. Največjo pogostnost teh reakcij so opazili pri otrocih in starejših.

### *Spremenjeno izločanje midazolama*

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

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

### *Nedonošenčki in novorojenčki*

Zaradi zvečanega tveganja za nastanek apneje se priporoča skrajna previdnost pri sedaciji neintubiranih nedonošenčkov in bivših nedonošenčkov. Pazljivo je treba spremljati hitrost dihanja in nasičenost arterijske krvi s kisikom.

Pri novorojenčkih se moramo izogibati hitremu injiciranju zdravila.

Novorojenčki imajo zmanjšane in/ali nerazvite organske funkcije in tudi učinki midazolama na dihanje so pri njih močnejše izraženi in/ali dolgotrajnejši.

Pri pediatričnih bolnikih z nestabilnim srčno-žilnim sistemom so poročali o neželenih hemodinamskih učinkih. Pri teh bolnikih se zato midazolama v veno ne sme dajati hitro.

### *Pediatrični bolniki, stari manj kot 6 mesecev*

Pri teh bolnikih je midazolam indiciran za sedacijo le v enotah intenzivnega zdravljenja.

Pediatrični bolniki, stari manj kot 6 mesecev, so še posebno občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je pri njih nujno potrebna titracija z majhnimi povečevanji odmerka do zelenega kliničnega učinka ter skrbno spremljanje hitrosti dihanja in nasičenosti arterijske krvi s kisikom (glejte tudi zgoraj, podpoglavje Nedonošenčki in novorojenčki).

### *Sočasna uporaba alkohola/ zaviralcev centralnega živčnega sistema*

Sočasni uporabi midazolama z alkoholom ali/in zaviralci centralnega živčnega sistema se je treba izogibati. Ob taki sočasni uporabi se lahko klinični učinki midazolama, ki lahko vključujejo hudo sedacijo ali klinično pomembno zavoro dihanja, povečajo (glejte poglavje 4.5).

### *Bolniki, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola ali nedovoljenih drog*

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola ali nedovoljenih drog, se je treba izogibati uporabi midazolama ali drugih benzodiazepinov.

### Kriteriji za odpust bolnika

Potem ko bolniki prejmejo midazolam, se jih lahko odpusti iz bolnišnice ali ambulante, samo če to dovoli zdravnik, ki jih je zdravil, in če jih pri tem nekdo spremlja. Priporočljivo je, da ima bolnik na poti domov po odpustu spremstvo.

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

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakokinetika medsebojnega delovanja zdravil

Presnova midazolama poteka s pomočjo izoencima CYP3A4.

Zaviralci citokroma CYP3A4 lahko zelo povečajo plazemsko koncentracijo midazolama, spodbujevalci pa zelo zmanjšajo. Posledično oboji vplivajo tudi na učinke midazolama, zaradi česar je treba odmerke midazolama ustrezno prilagoditi.

Farmakokinetika medsebojnega delovanja med midazolamom in zaviralci ter spodbujevalci citokroma CYP3A4 je bolj izražena pri peroralni kot intravenski uporabi midazolama, predvsem zato, ker se citokrom CYP3A4 nahaja tudi v zgornjem delu prebavnega trakta. Pri peroralni uporabi zdravila se spremenita sistemski očistek in razpoložljivost, pri parenteralni uporabi pa sprememba nastane samo v sistemskem očistku.

Po enkratnem odmerku intravenskega midazolama, bo zaradi zaviranja citokroma CYP3A4 vpliv na največji klinični učinek manjši, medtem ko bo trajanje učinka podaljšano. Pri podaljšanem odmerjanju midazolama ob zaviranju citokroma CYP3A4 pa bosta velikost in trajanje učinka povečana.

Študij o vplivu modulacije citokroma CYP3A4 na farmakokinetiko midazolama po rektalni uporabi in intramuskularni uporabi ni na voljo. Pričakuje se, da bodo ta medsebojna delovanja manj izražena pri rektalni uporabi kot pri peroralni uporabi, saj se pri rektalni uporabi prebavni trakt obide. Učinki modulacije citokroma CYP3A4 pri intramuskularni uporabi zdravila pa naj se ne bi bistveno razlikovali od tistih, ki so jih opazili pri intravenskem midazolamu.

Med uporabo midazolama je priporočljivo, da klinične učinke in življenjske znake skrbno nadzorujemo, pri tem je treba upoštevati tudi, da so lahko močnejši in trajajo dlje, če se hkrati uporabljajo, pa čeprav samo v enkratnem odmerku, zaviralci citokroma CYP3A4. Pri dajanju velikih odmerkov ali dolgotrajnih infuzij midazolama bolnikom, ki prejemajo močne zaviralce citokroma CYP3A4, npr. med zdravljenjem v enoti za intenzivno zdravljenje, pa se lahko pojavijo dolgotrajni hipnotični učinki, okrevanje je lahko zakasnelo, mogoča pa je tudi zavora dihanja. Zato je pri teh bolnikih treba odmerke prilagoditi.

V zvezi s spodbujanjem citokroma CYP3A4 je treba upoštevati, da ta proces potrebuje več dni, da doseže svoj največji učinek, in tudi več dni, da preneha. V nasprotju z nekajdnevним zdravljenjem s spodbujevalcem, se pri kratkotrajnem zdravljenju pričakuje manj očitno medsebojno delovanje med drugimi zdravili in midazolamom. Vendar pa pri močnih spodbujevalcih tudi po kratkotrajnem zdravljenju ne moremo izključiti pomembnega spodbujanja.

Ni znano, da bi midazolam spreminjal farmakokinetiko drugih zdravil.

### *Zdravila, ki zavirajo citokrom CYP3A4*

#### *Azolni antimikotiki:*

- Ketokonazol je povečal plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama za 5-krat, medtem ko se je njegov končni razpolovni čas podaljšal za približno 3-krat. Če želimo dati midazolam parenteralno sočasno z močnim zaviralcem citokroma CYP3A4 ketokonazolom, je treba to storiti v enoti intenzivnega zdravljenja ali podobnem okolju, ki omogoča skrben klinični nadzor in primerno medicinsko ukrepanje v primeru zavora dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o postopnem odmerjanju in prilagajanju odmerkov, še posebno če damo intravensko več kot en odmerek midazolama. Enaka priporočila se lahko uporabijo tudi za druge azolne antimikotike



(glejte v nadaljevanju spodaj), saj so, čeprav manj pogosto, poročali o povečanih sedativnih učinkih intravenskega midazolama.

- Vorikonazol je povečal izpostavljenost intravenskemu midazolamu za 3-krat, njegov razpolovni čas izločanja pa za približno 3-krat.
- Flukonazol in itrakonazol sta oba povečala plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama za 2- do 3-krat, zaradi česar se je končni razpolovni čas midazolama po uporabi itrakonazola povečal za 2,4-krat, po uporabi flukonazola pa za 1,5-krat.
- Posakonazol je povečal plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama za približno 2-krat.

Upoštevati je treba, da je izpostavljenost midazolamu izrazito večja v primerjavi z zgoraj omenjenimi, če ga uporabljamo peroralno, še posebno skupaj s ketokonazolom, itrakonazolom in vorikonazolom.

Midazolam v ampulah ni indiciran za peroralno uporabo.

#### *Makrolidni antibiotiki*

- Eritromicin je povečal plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama za približno 1,6- do 2-krat, zaradi česar se je končni razpolovni čas midazolama podaljšal za 1,5- do 1,8-krat.
- Klaritromicin je povečal plazemsko koncentracijo midazolama do 2,5-krat, zaradi česar se je končni razpolovni čas podaljšal za 1,5- do 2-krat.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Roksitromicin: podatkov o uporabi intravenskega midazolama v kombinaciji z roksitromicinom ni na voljo. Opazili pa so blag učinek na končni razpolovni čas peroralnega midazolama, v obliki tablet. Končni razpolovni čas se je podaljšal za 30 %, kar kaže na to, da naj bi bili učinki roksitromicina na intravenski midazolam majhni.

#### *Zaviralci proteaze HIV*

- Sakvinavir in drugi zaviralci proteaze HIV: sočasna uporaba midazolama in zaviralcev proteaze lahko povzroči veliko povečanje koncentracije midazolama. Po sočasni uporabi lopinavirja z ritonavirjem, kot farmakokinetičnim stopnjevalcem, se je plazemska koncentracija intravenskega midazolama povečala za 5,4-krat, s čimer je bilo povezano tudi podobno podaljšanje 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.

Dodatne informacije o peroralni uporabi midazolama:

- Na podlagi podatkov o uporabi drugih zaviralcev citokroma CYP3A4 se pričakuje, da bodo po uporabi peroralnega midazolama njegove plazemske koncentracije pomembno večje. Zato zaviralcev proteaze ne smemo uporabljati hkrati s peroralnim midazolamom.

#### *Zaviralci kalcijevih kanalčkov*

- Diltiazem: enkratni odmerek diltiazema je plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama povečal za približno 25 %, končni razpolovni čas pa je bil podaljšan za 43 %.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Verapamil in diltiazem sta povečala plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama, verapamil za 3-krat, diltiazem za 4-krat. Končni razpolovni čas midazolama se je ob uporabi verapamila podaljšal za 41 %, ob uporabi diltiazema pa za 49 %.

#### *Različna zdravila/ pripravki rastlinskega izvora*

- Atorvastatin je za 1,4-krat povečal plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama v primerjavi s kontrolno skupino.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Nefazodon je povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama za 4,6-krat, končni razpolovni čas pa podaljšal 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 spodbujajo citokrom CYP3A4*

- Če so bolniki 7 dni prejeli rifampicin v odmerku 600 mg 1-krat na dan, se je plazemska koncentracija intravenskega midazolama zmanjšala za približno 60 %. Končni razpolovni čas se je skrajšal za približno 50 do 60 %.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Rifampicin je pri zdravih osebah zmanjšal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama za 96 %, njegovi psihomotorični učinki pa so se skoraj v celoti izgubili.
- Karbamezepin/fenitoin: ponavljajoči se odmerki karbamazepina ali fenitoina so povzročili zmanjšanje plazemske koncentracije peroralnega midazolama za do 90 % in skrajšanje končnega razpolovnega časa za 60 %.
- Efavirenz: razmerje med presnovkom  $\alpha$ -hidroksimidazolamom, ki nastane med presnovo s citokromom CYP3A4, in midazolamom se je 5-krat povečalo, kar potrjuje spodbujevalni učinek efavirenza na citokrom CYP3A4.

#### *Pripravki rastlinskega izvora in hrana*

- Šentjanževka je zmanjšala plazemsko koncentracijo midazolama za približno 20 do 40 %, s tem povezano se je končni razpolovni čas skrajšal za približno 15 do 17 %. Spodbujevalni učinek na citokrom CYP3A4 se lahko razlikuje glede na lastnosti izvlečka šentjanževke.

#### Farmakodinamično medsebojno delovanje med zdravili

Sočasna uporaba midazolama z drugimi sedativi/hipnotiki in zaviralci centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom, lahko privede do povečane sedacije in zavore dihanja.

Primeri teh zdravil so derivati opiatov (kadar jih uporabljamo kot analgetike, antitusike ali za nadomestno zdravljenje), antipsihotiki, drugi benzodiazepini, ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki, barbiturati, propofol, ketamin, etomidat; sedativni antidepresivi, starejši H1-antihistaminiki in antihipertenzivi s centralnim delovanjem.

Alkohol lahko znatno poveča sedativni učinek midazolama. Pri zdravljenju z midazolamom uživanje alkohola ni dovoljeno (glejte poglavje 4.4).

Midazolam zmanjša minimalno alveolarno koncentracijo (MAC) inhalacijskih anestetikov.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

O varni uporabi midazolama med nosečnostjo ni dovolj podatkov.

Študije na živalih kažejo, da midazolam nima teratogenega učinka, opazili pa so toksični vpliv na plod, tako kot pri drugih benzodiazepinih. Podatki o vplivu na nosečnost v prvih dveh trimesečjih niso 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 in plodu (nevarnost aspiracije pri materi, motnje srčnega utripa pri plodu, hipotonijo, oslABLJENO sesanje, podhlajenost in zavore dihanja pri novorojenčkih).

Če so matere v zadnjih mesecih nosečnosti redno jemale benzodiazepine, se pri novorojenčkih lahko razvije fizična odvisnost in v poporodnem obdobju se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Midazolam med nosečnostjo lahko uporabljamo, vendar 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.

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

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Dormicum ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Sedacija, amnezija, oslABLJENA koncentracija in oslABLJENE mišične funkcije lahko negativno vplivajo na sposobnost upravljanja motornih vozil ali strojev. Preden bolnik prejme midazolam ga moramo opozoriti, naj ne vozi ali upravlja strojev do popolnega okrevanja. Zdravnik odloči o tem, kdaj lahko bolnik ponovno vozi ali upravlja stroje.

Priporočljivo je, da ima bolnik pri odpustu domov spremstvo.

#### 4.8 Neželeni učinki

Po intravenski uporabi midazolama so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost ni znana in je ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo):

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogostnost ni znana	preobčutljivostne reakcije, anafilaktični šok
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogostnost ni znana	stanje zmedenosti, evforično razpoloženje, halucinacije  agitacija*, sovražnost*, bes*, agresivnost*, vznemirjenost*  fizična odvisnost in odtegnitveni sindrom
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogostnost ni znana	nehoteni gibi (vključno s tonično/kloničnimi gibi in mišičnim tremorjem)*, hiperaktivnost*  sedacija (podaljšana in pooperativna), zmanjšana pozornost, somnolenca, glavobol, omotica, ataksija, anterogradna amnezija**, katere trajanje je neposredno povezano z velikostjo danega odmerka  pri nedonošenčkih in novorojenčkih so poročali o konvulzijah  odtegnitvene konvulzije
<i>Srčne bolezni</i>	
pogostnost ni znana	zastoj srca, bradikardija
<i>Žilne bolezni</i>	
pogostnost ni znana	hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis in tromboza
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
pogostnost ni znana	zavora dihanja, apneja, zastoj dihanja, dispneja, laringospazem, kolcanje
<i>Bolezni prebavil</i>	
pogostnost ni znana	navzea, bruhanje, zaprtje, suha usta
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogostnost ni znana	izpuščaj, urtikarija, pruritus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogostnost ni znana	utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja

<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
pogostnost ni znana	padci, zlomi***
<i>Socialne okoliščine</i>	
pogostnost ni znana	napadalnost*

\* O takšnih paradoksnih reakcijah so poročali predvsem pri otrocih in starejših (glejte poglavje 4.4).

\*\* Anterogradna amnezija je lahko še vedno prisotna tudi po koncu posega, opisani pa so tudi redki primeri podaljšane amnezije (glejte poglavje 4.4).

Odvisnost: po dajanju midazolama celo v terapevtskih odmerkih se lahko razvije fizična odvisnost. Po dolgotrajnem intravenskem dajanju lahko prekinitev, zlasti nenadna prekinitev dajanja zdravila povzroči nastanek odtegnitvenih simptomov, vključno z odtegnitvenimi konvulzijami (glejte poglavje 4.4).

\*\*\* Tveganje za padce in zlome je povečano pri tistih, ki sočasno jemljejo sedative (kar vključuje tudi uživanje alkoholnih pijač), in pri starejših.

Pojavili so se hudi neželeni kardiorespiratorni dogodki. Večja verjetnost je, da se življenjsko ogrožajoča stanja pojavijo pri odraslih, starejših od 60 let, in pri bolnikih z že obstoječo respiratorno insuficienco ali z oslABLJENIM delovanjem srca, še posebno pri prehitrem injiciranju ali prevelikih odmerkih zdravila (glejte poglavje 4.4).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### *Simptomi*

Tako kot drugi benzodiazepini tudi midazolam na splošno povzroča dremavost, ataksijo, disartrijo in nistagmus. Preveliko odmerjanje midazolama je redko življenjsko ogrožajoče, če se zdravilo jemlje samo, lahko pa vodi do arefleksije, apneje, hipotenzije, zavore v kardiorespiratornem delovanju in v redkih primerih do kome. Če pri bolniku nastopi koma, običajno traja nekaj ur, lahko pa je daljša in ciklična, posebno pri starejših bolnikih. Zaviralni učinki benzodiazepina na dihanje so resnejši pri bolnikih z boleznijo dihal.

Benzodiazepini povečajo učinke drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom.

### *Zdravljenje*

Za nadzor bolnikovih življenjskih znakov in izvajanje podpornih ukrepov se odločamo glede na bolnikovo klinično stanje. Morda bo potrebno predvsem simptomatsko zdravljenje kardiorespiratornih učinkov ali učinkov na centralni živčni sistem.

Če se zdravilo uporablja peroralno, je treba s primerno metodo, npr. zdravljenjem z aktivnim ogljem v 1 do 2 urah po prejetju peroralnega odmerka midazolama, preprečiti nadaljnjo absorpcijo zdravila. Če aktivno oglje uporabimo pri omotičnih bolnikih, je treba pri njih obvezno zaščititi dihalne poti. Če bolniki zaužijejo kombinacijo zdravil, pride v poštev izpiranje želodca, vendar ne kot rutinski ukrep.

Če je zavora centralnega živčnega sistema huda, je treba razmisliti o uporabi flumazenila, benzodiazepinskega antagonista. Tega lahko damo le v strogo nadzorovanih pogojih. Ker ima kratek razpolovni čas (približno eno uro), je treba bolnike, ki so prejeli flumazenil, po tem, ko so njegovi učinki izzveneli, še vedno nadzorovati. Izjemna previdnost je potrebna tudi, če flumazenil uporabljamo hkrati z zdravili, ki znižujejo prag epileptičnih napadov (npr. triciklični antidepressivi). Za nadaljnje informacije o pravilni uporabi flumazenila preberite povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, hipnotiki in sedativi, *benzodiazepini*.

ATC-oznaka: N05CD08.

Midazolam je derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Prosta baza je lipofilna substanca, ki se slabo topi v vodi.

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

Farmakološki učinek midazolama je kratkotrajen zaradi hitrega presnovnega preoblikovanja. Midazolam ima izrazit sedativni in hipnotični učinek. Deluje pa tudi kot anksiolitik, antikonvulziv in mišični relaksant.

Po intramuskularni ali intravenski uporabi zdravila se pojavi kratkotrajna anterogradna amnezija (bolnik se ne spomni dogodkov, ki so nastopili med najmočnejšim delovanjem zdravila).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija po intramuskularni uporabi*

Absorpcija midazolama iz mišičnega tkiva je hitra in popolna. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 30 minutah. Absolutna biološka razpoložljivost po intramuskularni injekciji je več kot 90-%.

### *Absorpcija po rektalni uporabi*

Po rektalni uporabi se midazolam hitro absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v približno 30 minutah. Absolutna biološka razpoložljivost je okoli 50-%.

### *Porazdelitev*

Po injiciranju midazolama v veno pokaže krivulja spremembe plazemske koncentracije v času eno ali dve ločeni fazi porazdelitve. Volumen porazdelitve v stanju ravnotežja je 0,7 do 1,2 l/kg telesne teže. Na plazemske beljakovine se veže 96 do 98 % midazolama. Večji del midazolama v plazmi se veže na albumine. V cerebrospinalno tekočino prehaja počasi in v majhni količini. Pri ljudeh midazolam prehaja skozi placento in vstopa v plodov krvni obtok. Majhne količine midazolama lahko najdemo tudi v materinem mleku.

### *Biotransformacija*

Midazolam se skoraj v celoti izloča z biotransformacijo. Delež odmerka, ki se izloči skozi jetra, je ocenjen na 30 do 60 %. Midazolam hidroksilira citokromalni P4503A4 izoenzim. Glavni presnovek v seču in plazmi je  $\alpha$ -hidroksimidazolam. Plazemske koncentracije  $\alpha$ -hidroksimidazolama predstavljajo 12 % osnovne sestavine. Je farmakološko aktiven, vendar k učinku intravenskega midazolama prispeva le v majhni meri (okoli 10 %).

### *Izločanje*

Pri zdravih prostovoljcih je razpolovni čas izločanja med 1,5 in 2,5 ure. Plazemski očistek je med 300 do 500 ml/min (5 do 8,33 ml/s). Midazolam se v večini izloča s sečem (60 do 80 % injiciranega odmerka) v obliki glukoniranega konjugata  $\alpha$ -hidroksimidazolama. Manj kot 1 % odmerka se izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja  $\alpha$ -hidroksimidazolama je krajši od ene ure. Kinetika midazolama v obliki infuzije se ne razlikuje od kinetike pri intravenskem bolusnem dajanju.

### *Farmakokinetične lastnosti pri določenih skupinah ljudi*

#### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 60 let, je razpolovni čas izločanja do 4-krat daljši.

#### *Otroci*

Hitrost absorpcije midazolama po rektalni uporabi je primerljiva s tisto pri odraslih, biološka razpoložljivost pa je manjša (5- do 18-%). Razpolovni čas izločanja je pri otrocih, starih 3 do 10 let, po intravenski in rektalni uporabi krajši kot pri odraslih (1 do 1,5 ure). Razlika nastane zaradi zvečanega presnovnega očistka pri otrocih.

### *Novorojenčki*

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

### *Bolniki s čezmerno telesno maso*

Srednji razpolovni čas je pri debelih bolnikih v primerjavi z nedebelimi daljši (5,9 ure v primerjavi z 2,3 ure). Pri teh bolnikih je zaradi večje celokupne telesne mase volumen porazdelitve za približno 50 % večji. Bistvenih razlik med očistkom pri debelih in nedebeh bolnikih ni.

### *Bolniki z okvaro jeter*

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

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Razpolovni čas izločanja pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic je podoben kot pri zdravih prostovoljcih.

### *Kritično bolni bolniki*

Pri kritično bolnih je razpolovni čas izločanja midazolama podaljšan do 6-krat.

### *Bolniki s srčnim popuščanjem*

Razpolovni čas izločanja je pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem daljši v primerjavi z zdravimi prostovoljci (glejte poglavje 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- Natrijev klorid,
- koncentrirana klorovodikova kislina (E507),
- natrijev hidroksid (E524) za uravnavanje pH,
- voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Raztopine zdravila Dormicum ne smemo razredčiti s 6 % raztopino dekstroze. Ne smemo je mešati z alkalnimi raztopinami. V raztopinah natrijevega hidrogenkarbonata pride do obarjanja midazolama. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

Razredčena raztopina ostane fizikalno in kemično stabilna 24 ur pri sobni temperaturi in 3 dni pri temperaturi 5 °C.

Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino treba uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in naj ne bi presegali 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je razredčitev potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih (za razredčitev glejte poglavje 6.6).

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I, Ph. Eur. – visoke hidrolitske odpornosti).  
Velikost pakiranja: škatla z desetimi steklenimi ampulami s 5 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Dormicum je združljivo z naslednjimi infuzijskimi raztopinami:

- 0,9 % raztopina natrijevega klorida,
- 5 % raztopina dekstroze,
- 10 % raztopina dekstroze,
- 5 % raztopina levuloze,
- Ringerjeva raztopina,
- Hartmannova raztopina.

Te raztopine ostanejo fizikalno in kemično stabilne 24 ur pri sobni temperaturi in 3 dni pri temperaturi 5 °C.

Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino treba uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in naj ne bi presegali 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je razredčitev potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Da se izognemo možnim inkompatibilnostim z drugimi raztopinami, raztopine zdravila Dormicum ne smemo mešati z drugimi raztopinami, razen z zgoraj navedenimi (glejte poglavje 6.2).

Ampule zdravila Dormicum so namenjene enkratni uporabi. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred uporabo je raztopino treba vizualno pregledati. Uporabljati smemo le bistre raztopine brez delcev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Vodovodna cesta 109  
1000 Ljubljana

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

5363-I-533/10

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

31.3.2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26.3.2013