

1. IME ZDRAVILA

Midazolam Eignapharma 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 5 mg midazolama.

Ena 3-ml ampula vsebuje 15 mg midazolama.

Ena 10-ml ampula vsebuje 50 mg midazolama.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Midazolam Eignapharma vsebuje 1,96 mg natrija (v obliki natrijevega klorida) v 1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje. Ena 3-ml ampula vsebuje 5,88 mg natrija; ena 10-ml ampula vsebuje 19,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina.

pH: 2,9–3,7

Osmolalnost: 170–230 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Midazolam Eignapharma je uspavalo s kratkotrajnim delovanjem in je indicirano:

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, fizično stanje in

starost bolnika ter sočasno uporabljana zdravila. Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabeled ali kronično bolnih in pri pediatričnih bolnikih odmerki določimo previdno in z upoštevanjem vseh dejavnikov tveganja pri vsakem bolniku.

Standardni odmerki so navedeni v preglednici spodaj. Dodatne podrobnosti so navedene v besedilu, ki sledi preglednici.

Indikacija	Odrasli < 60 let	Odrasli ≥ 60 let, oslabeled ali kronično bolni	Otroci
Sedacija pri ohranjeni zavesti	intravensko: začetni odmerek: 2-2,5 mg titracijski odmerki: 1 mg skupni odmerek: 3,5-7,5 mg	intravensko: začetni odmerek: 0,5-1 mg titracijski odmerki: 0,5-1 mg skupni odmerek: < 3,5 mg	intravensko pri bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let: začetni odmerek: 0,05-0,1 mg/kg skupni odmerek: < 6 mg intravensko pri bolnikih, starih od 6 do 12 let: začetni odmerek: 0,025-0,05 mg/kg skupni odmerek: < 10 mg rektalno pri bolnikih, starejših od 6 mesecev: 0,3-0,5 mg/kg intramuskularno pri bolnikih, starih od 1 do 15 let: 0,05-0,15 mg/kg
Premedikacija pred uvodom v anestezijo	intravensko: 1-2 mg v ponovljenih odmerkih intramuskularno: 0,07-0,1 mg/kg	intravensko: Začetni odmerek: 0,5 mg Počasno postopno povečevanje odmerkov po potrebi intramuskularno: 0,025-0,05 mg/kg	rektalno pri bolnikih, starejših od 6 mesecev: 0,3-0,5 mg/kg intramuskularno pri bolnikih, starih od 1 do 15 let: 0,08-0,2 mg/kg
Uvod v anestezijo	intravensko: 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 brez premedikacije)	intravensko: 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 brez premedikacije)	
Sedativna komponenta v kombinirani anesteziji	intravensko: odmerki v presledkih 0,03-0,1 mg/kg ali neprekinjena infuzija 0,03-0,1 mg/kg/uro	intravensko: manjši odmerki od priporočenih pri odraslih, mlajših od 60 let	
Sedacija na oddelkih za intenzivno zdravljenje	intravensko: polnilni odmerek: 0,03-0,3 mg/kg v korakih po 1-2,5 mg vzdrževalni odmerek: 0,03-0,2 mg/kg/uro		intravensko pri novorojenčkih do vključno z 32 tedni gestacijske starosti: 0,03 mg/kg/uro intravensko pri novorojenčkih, starejših od 32 tednov gestacijske starosti in otrocih do 6 mesecev: 0,06 mg/kg/uro intravensko pri bolnikih, starejših od 6 mesecev: polnilni odmerek: 0,05-0,2 mg/kg vzdrževalni odmerek: 0,06-0,12 mg/kg/uro

Odmerki v sedaciji 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 injekcijo v bolusu.

Nastop sedacije pri posameznikih je odvisen od fizičnega stanja bolnika in podrobnih okoliščin odmerjanja (npr. hitrosti dajanja, velikosti odmerka).

Če je potrebno, lahko damo še dodatne odmerke 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, mlajših od 60 let, je začetni odmerek 2 do 2,5 mg, ki se ga da 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi dajemo 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, oslabele ali kronično bolnih, je začetni odmerek 0,5 do 1 mg, ki se ga da 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi se lahko da 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 želenega 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.

- Otroci, mlajši od 6 mesecev: pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebej dovzetni za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo. Zato uporaba midazolama za sedacijo pri ohranjeni zavesti pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva.
- Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let: začetni odmerek je 0,05 do 0,1 mg/kg. Skupni odmerek za doseg želenega 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. Morda bo potreben skupni odmerek od 0,4 mg/kg do največ 10 mg. Večji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za hipoventilacijo.
- Otroci, 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 damo s pomočjo plastičnega aplikatorja, ki je pritrjen na konec injekcijske brizge. Če je prostornina odmerka 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 so podatki o uporabi pri tej skupini bolnikov omejeni.

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

Pri otrocih, lažjih od 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopin midazolama v koncentracijah, ki presegajo 1 mg/ml. Večje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

Odmerki v premedikaciji pred uvodom v anestezijo

Premedikacija z midazolamom, ki jo damo malo pred posegom, povzroči sedacijo (sproži zaspanost ali dremavost ter ublaži občutek anksioznosti), sprostitve mišic in predoperativno motnjo spomina.

Midazolam lahko dajemo tudi skupaj z antiholinergiki.

Pri tej indikaciji midazolam dajemo 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 doseganje oslabitve spomina za predoperativne dogodke je priporočeni odmerek za odrasle bolnike, razvrščene glede na fizično stanje v I. in II. razred po ASA lestvici, ter mlajše od 60 let, 1 do 2 mg i.v. v ponovljenih odmerkih po potrebi, ali 0,07 do 0,1 mg/kg, ki se ga da i.m.

Pri bolnikih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kronično bolnih, je treba odmerek midazolama zmanjšati in prilagoditi posamezniku. Priporočeni začetni i.v. odmerek je 0,5 mg in ga je treba počasi povečevati, če je to potrebno. Priporočeni intramuskularni odmerek je 0,025 do 0,05 mg/kg. Običajni odmerek je 2 do 3 mg. Pri sočasni uporabi narkotikov je treba zmanjšati odmerek midazolama.

Pediatrična populacija

Novorojenčki in otroci do 6 mesecev starosti

Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva, ker so podatki, ki so na voljo, omejeni.

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 med 0,08 mg/kg in 0,2 mg/kg, dani intramuskularno, so se izkazali kot učinkoviti in varni.

Pri pediatričnih bolnikih v starosti od 1 do 15 let so odmerki glede na telesno maso sorazmerno večji kot pri odraslih.

Pri otrocih, lažjih od 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopin midazolama v koncentracijah, večjih od 1 mg/ml. Večje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

Indukcija

Odrasli

Kadar midazolam uporabljamo za uvod v anestezijo pred uporabo drugih anestetikov, je odziv posameznega bolnika nanj različen. Odmerek moramo titrirati do zelenega 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. Vsakokratno povečanje odmerka ne sme presegati 5 mg, injiciramo pa ga 20 do 30 sekund. Med posameznimi odmerki naj pretečeta 2 minuti.

- Za premedikacijo pri odraslih bolnikih, 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 premedikaciji odraslih bolnikov, starejših od 60 let, oslabeledih ali kronično bolnih je treba odmerek pomembno 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 drugimi izčrpavajočimi stanji, navadno potrebujejo manjše odmerke midazolama za uvod v anestezijo. Začetni odmerek 0,15 do 0,25 mg/kg navadno zadostuje.

Sedativna komponenta v kombinirani anesteziji

Odrasli

Midazolam lahko uporabljamo kot sedativno komponento 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 stopnja sedacije dosežemo s postopnim titriranjem midazolama, ki mu sledi bodisi neprekinjena infuzija ali intermitentni bolus, glede na klinično potrebo, fizično stanje, starost bolnika in druga sočasno uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.5).

Odrasli

Polnilni intravenski odmerek: 0,03 do 0,3 mg/kg je treba dajati počasi in postopoma. Vsakokratno povečanje odmerka za 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 polnilni odmerek zmanjšati ali izpustiti.

Kadar dajemo midazolam skupaj z močnimi analgetiki, damo najprej slednje, da lahko sedativni učinek midazolama varno titriramo na že obstoječo sedacijo, ki jo povzročajo analgetiki.

Intravenski vzdrževalni odmerek: odmerki so lahko od 0,03 do 0,2 mg/kg/uro.

Pri hipovolemiji, vazokonstrikciji ali podhladitvi moramo zmanjšati vzdrževalne odmerke. Stopnjo sedacije moramo redno preverjati.

Pri dolgotrajni sedaciji se lahko razvije toleranca, zato je treba odmerke povečati.

Novorojenčki in otroci, mlajši od 6 mesecev

Midazolam lahko dajemo kot neprekinjeno i.v. infuzijo; začnemo z odmerki 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 in pri otrocih, mlajših od 6 mesecev.

Uporaba intravenskih polnilnih odmerkov ni priporočljiva pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih, mlajših od 6 mesecev. Bolje je, da infuzija teče hitreje prvih nekaj ur, da se vzpostavijo terapevtske koncentracije v plazmi. Hitrost infuzije je treba skrbno in pogosto ponovno pretehtati, predvsem po prvih 24 urah tako, da se da najnižji možni učinkoviti odmerek in zmanjša možnost akumulacije zdravila.

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

Otroci, starejši od 6 mesecev

Pri intubiranih in ventiliranih bolnikih je intravenski polnilni odmerek midazolama 0,05 do 0,2 mg/kg; dajemo ga počasi vsaj 2 do 3 minute, da dosežemo želeni klinični učinek. Midazolama ne smemo vbrizgati s hitro intravensko injekcijo. 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 moramo običajni polnilni odmerek midazolama titrirati zelo previdno, počasi in v majhnih odmerkih; ves čas je potreben hemodinamski nadzor bolnika, 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. Večje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

Uporaba pri posebnih skupinah bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic lahko midazolam spremlja izrazitejša in daljša sedacija, ki lahko vključuje klinično pomembno respiratorno in kardiovaskularno depresijo. Pri tej skupini bolnikov je treba zato midazolam previdno odmerjati in titrirati za želeni učinek (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z odpovedjo ledvic (očistek kreatinina <10 ml/min) je farmakokinetika nevezanega midazolama po enkratnem i.v. odmerku podobna farmakokinetiki pri zdravih prostovoljcih. Vendar pa je bila po podaljšani infuziji pri bolnikih na oddelku za intenzivno zdravljenje (OIZ) srednja dolžina sedativnega učinka pri bolnikih z odpovedjo ledvic znatno povečana, najverjetneje zaradi akumulacije 1'-hidroksi-midazolam glukuronida (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se očistek i.v. midazolama zmanjša, čemur sledi povečanje končnega razpolovnega časa. Zato so klinični učinki pri bolnikih z okvaro jeter lahko močnejši in trajajo dalj časa. Morda bo potreben manjši odmerek midazolama. Uvesti je treba ustrezen nadzor življenjskih znakov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Glejte zgoraj in poglavje 4.4.

Način uporabe

To zdravilo je namenjeno za i.v., i.m. in rektalno uporabo v skladu z zgoraj navedenimi navodili. Za navodila glede redčenja zdravila z raztopinami za infundiranje pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sedacija z ohranjeno zavestjo pri bolnikih, ki imajo hudo odpoved dihanja 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 izučene za prepoznavanje in ravnanje v primeru pričakovanih neželenih učinkov, vključno z oživljanjem - vzpostavitev 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 pojavi so pogostejši pri prehitrem injiciranju ali pri dajanju visokih odmerkov zdravila (glejte poglavje 4.8).

Benzodiazepini niso priporočljivi za primarno zdravljenje psihotičnih motenj.

Posebna previdnost je potrebna za uvod v sedacijo z ohranjeno zavestjo pri bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo.

Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebej občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je pri njih nujno potrebno postopno povečevanje v majhnih odmerkih, dokler ni dosežen želeni klinični učinek ter skrbno spremljanje hitrosti dihanja in nasičenosti krvi s kisikom.

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

Posebej pozorni moramo biti pri dajanju midazolama bolnikom s povečanim tveganjem, kot so:

- odrasli, starejši od 60 let,
- bolniki s kroničnimi boleznimi ali oslabei bolniki,
- bolniki s kronično dihalno insuficienco,
- bolniki s kronično ledvično odpovedjo,
- bolniki z okvarjenim delovanjem jeter (benzodiazepini lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter povzročijo ali poslabšajo encefalopatijo),
- bolniki z okvarjenim delovanjem srca,
- pediatrični bolniki, predvsem tisti z nestabilnim delovanjem srčno-žilnega sistema.

Bolnikom z visokim tveganjem moramo dati manjše odmerke (glejte poglavje 4.2) in jih ves čas spremljati za pojav zgodnjih znakov sprememb življenjskih funkcij.

Kot pri uporabi katerekoli 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 delne izgube 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, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola in/ali zdravil (glejte poglavje 4.8).

Odtegnitveni simptomi

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

Amnezija

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

Paradokсне reakcije

Pri uporabi midazolama so poročali o paradoksnih reakcijah, kot so vznemirjenost, nemir, razdražljivost, nehoteni gibi (vključno s tonično/kloničnimi krči in mišičnimi tremorji), hiperaktivnost, sovražnost, zabloda, jeza, agresija, tesnoba, nočne more, halucinacije, psihoza, neprimerno vedenje in druge vedenjske motnje, nenadni napadi vznemirjenosti in napadi. Te reakcije se lahko pojavijo pri dajanju velikih odmerkov in/ali pri hitrem injiciranju zdravila. Največjo incidenco teh reakcij so opazili pri otrocih in starejših. V primeru teh reakcij je treba razmisliti o ukinitvi zdravila.

Spremenjeno izločanje midazolama

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

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

Spalna apneja

Ampule z midazolamom je treba pri bolnikih s sindromom spalne apneje uporabljati zelo previdno, bolnike pa je treba pozorno spremljati.

Nedonošenčki in novorojenčki

Zaradi povečanega tveganja za nastanek 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 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 hemodinamičnih učinkih; pri tej skupini bolnikov se je treba izogibati hitremu intravenskemu dajanju zdravila.

Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev

V tej skupini bolnikov je midazolam indiciran za sedacijo le na OIZ.

Otroci, mlajši od 6 mesecev, so še posebej občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je pri njih nujno potrebna titracija z majhnimi povečevanji odmerka do zelenega kliničnega učinka in skrbno spremljanje hitrosti dihanja in nasičenosti krvi s kisikom (glejte tudi poglavje

»Nedonošenčki in novorojenčki« zgoraj).

Sočasna uporaba alkohola/zaviralcev CŽS

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

Zloraba alkohola ali zdravil v anamnezi

Jemanju midazolama, kakor tudi drugih benzodiazepinov, se je treba izogibati pri bolnikih s zlorabo alkohola ali zdravil 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 bolniki spremstvo. Priporočljivo je, da ima bolnik spremstvo po odpustu v domačo oskrbo.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 5,88 mg natrija na 3-ml ampulo, kar je enako 0,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 19,6 mg natrija na 10-ml ampulo, kar je enako 0,98 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Midazolam se presnovi s pomočjo CYP3A4 in CYP3A5. Zaviralci in spodbujevalci CYP3A lahko ustrezno povečajo oziroma zmanjšajo koncentracije v plazmi, zato je za doseganje učinkov midazolama treba odmerek ustrezno prilagoditi.

Farmakokinetične interakcije z zaviralci ali spodbujevalci citokroma CYP3A4 so izrazitejši pri peroralnem midazolamu, v primerjavi z i.v. midazolamom, 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 do spremembe le v sistemskem očistku.

Po enkratnem i.v. odmerku midazolama bo vpliv na maksimalen klinični učinek manjši zaradi inhibicije CYP3A4, medtem ko se trajanje učinka lahko podaljša. Vendar pa bosta po podaljšanem odmerjanju midazolama zaradi zaviranja CYP3A4 povečana tako jakost kot trajanje učinka.

Na voljo ni ustreznih študij glede modulacije CYP3A4, kar zadeva farmakokinetiko midazolama po rektalni in intramuskularni uporabi. Pričakuje se, da bodo te interakcije manj izrazite pri rektalnem, kot pri peroralnem dajanju, ker se izognemo prebavilom, medtem ko se učinki modulacije CYP3A4 po i.m. dajanju ne razlikujejo veliko od tistih, ki smo jih opazili pri i.v. uporabi midazolama.

Zato je priporočljivo, da se med uporabo midazolama skrbno spremljajo klinični učinki in vitalni znaki, pri čemer je treba upoštevati, da so lahko bolj izraziti in trajajo dlje po sočasni uporabi zaviralca CYP3A4, tudi če se uporabi samo enkrat. Treba je opozoriti, da lahko uporaba visokih odmerkov ali dolgotrajnih infuzij midazolama pri bolnikih, zdravljenih npr. na oddelku za intenzivno nego z močnimi zaviralci CYP3A4, povzroči dolgotrajne hipnotične učinke, zapoznelo okrevanje in dihalno depresijo, zaradi česar je potrebna prilagoditev odmerka.

Treba je opozoriti, da postopek induciranja anestezije traja več dni, da doseže svoj največji učinek in več dni, da ta učinek izgine. V nasprotju z večdnevno zdravljenjem s spodbujevalcem se pričakuje, da bo kratkotrajno zdravljenje povzročilo manj očitne medzdravilne interakcije z midazolamom. Pri močnejših spodbujevalcih pa ne moremo izključiti pomembnega induciranja tudi po kratkotrajni uporabi.

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

Interakcije med midazolamom in zdravili, ki zavirajo CYP3A

Azolni antimikotiki

- Ketokonazol je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 5-krat, medtem ko se je končni razpolovni čas povečal za približno 3-krat. Če dajemo midazolam parenteralno sočasno z močnim zaviralcem CYP3A ketokonazolom, je treba to storiti na oddelku intenzivne nege ali v podobnem okolju, ki zagotavlja natančno klinično spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Upoštevati je treba postopno odmerjanje in prilagoditev odmerka, še posebej, če intravensko damo odmerek midazolama več kot enkrat. Enako priporočilo lahko velja tudi za druge azolne antimikotike (glejte spodaj), saj poročajo o povečanih sedativnih učinkih i.v. midazolama, čeprav v manjšem obsegu.
- Vorikonazol je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 3- do 4-krat, hkrati pa za približno 3-krat povečal razpolovni čas njegovega izločanja.
- Flukonazol in itraconazol sta povečala plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 2- do 3-krat, kar je povezano s povečanjem končnega razpolovnega časa za 2,4-krat za itraconazol oziroma 1,5-krat za flukonazol.
- Posakonazol je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 2-krat.

Upoštevati je treba, da bo razpoložljivost midazolama pri peroralnem dajanju drastično višja od zgoraj navedenih vrednosti, zlasti pri dajanju s ketokonazolom, itraconazolom in vorikonazolom.

Ampule midazolama niso primerne za peroralno uporabo.

Makrolidni antibiotiki

- Eritromicin je povzročil povečanje plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 1,6- do 2-krat s sočasnim povečanjem končnega razpolovnega časa midazolama za 1,5- do 1,8-krat.
- Klaritromicin je povečal plazemske koncentracije midazolama do 2,5-krat in sočasno povečal končni razpolovni čas za 1,5- do 2-krat.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu

- Telitromicin je povečal plazemsko koncentracijo peroralno uporabljenega midazolama za 6-krat.
- Roksitromicin: Čeprav ni podatkov o sočasni uporabi roksitromicina z i.v. midazolamom, blag učinek na končni razpolovni čas peroralne tablete midazolama, ki se poveča za 30 %, kaže, da so učinki roksitromicina na intravenski midazolam lahko majhni.

Intravenski anestetiki

- Intravenski propofol je spremenil razporeditev intravenskega midazolama in povečal AUC in razpolovni čas za 1,6-krat.

Zaviralci proteaz

- Sakinavir in drugi zaviralci HIV proteaze: Sočasna uporaba z zaviralci proteaz lahko povzroči veliko povečanje koncentracije midazolama. Ob sočasni uporabi z lopinavirjem, okrepljenim z ritonavirjem, so se koncentracije intravenskega midazolama v plazmi povečale za 5,4-krat, kar je povezano s podobnim podaljšanjem končnega razpolovnega časa. Če se parenteralni midazolam uporablja sočasno z zaviralci HIV proteaze, je treba upoštevati enak nasvet kot opisano zgoraj za azolni antimikotik ketokonazol.
- Zaviralci proteaze virusa hepatitisa C (HCV): Boceprevir in telaprevir zmanjšujeta očistek midazolama. Ta učinek je povzročil 3,4-kratno povečanje površine pod krivuljo midazolama po i.v. dajanju in 4-kratno podaljšanje razpolovnega časa izločanja.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu

- Na podlagi podatkov o drugih zaviralcih CYP3A4 se pričakuje, da bodo plazemske koncentracije midazolama pri peroralnem dajanju znatno višje. Zato se zaviralcev proteaz ne

sme dajati sočasno s peroralno uporabljenim midazolonom.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- Diltiazem: Enkratni odmerek diltiazema, danega bolnikom, ki so bili podvrženi prehodu koronarne arterije, je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 25 %, končni razpolovni čas pa se je podaljšal za 43 %. To je bilo manj kot 4-kratno povečanje po peroralni uporabi midazolama.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu

- Verapamil je povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 3-krat. Končni razpolovni čas midazolama se je podaljšal za 41 %.

Druga zdravila/zdravila rastlinskega izvora

- Atorvastatin je povzročil 1,4-kratno povečanje plazemske koncentracije midazolama, danega i.v., v primerjavi s kontrolno skupino.
- Intravenski fentanil je šibek zaviralec izločanja midazolama: površina pod krivuljo in razpolovni čas i.v. midazolama sta v prisotnosti fentanila povečani za 1,5-krat.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu

- Nefazodon je povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 4,6-krat, pri čemer se je končni razpolovni čas povečal za 1,6-krat.
- Aprepitant je odvisno od odmerka povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama pri odmerkih 80 mg/dan in več za 3,3-krat, pri čemer se je končni razpolovni čas približno podvojil.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A

- Rifampicin je znižal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 60 % po 7 dneh jemanja rifampicina 600 mg dnevno. Končni razpolovni čas se je zmanjšal za približno 50–60 %.
- Ticagrelor je šibek induktor CYP3A in ima le majhne učinke na izpostavljenost intravensko apliciranemu midazolamu (–12 %) in 4-hidroksimidazolamu (–23 %).

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu

- Rifampicin je pri zdravih osebah znižal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 96 %, njegovi psihomotorični učinki pa so bili skoraj popolnoma izgubljeni.
- Karbamazepin/fenitoin: Ponavljajoči odmerki karbamezepina ali fenitoina so povzročili zmanjšanje plazemske koncentracije peroralnega midazolama za približno 90 % in skrajšanje končnega razpolovnega časa za 60 %.
- Zelo močna indukcija CYP3A4 po mitotanu ali enzalutamidu je povzročila signifikantno in dolgotrajno znižanje ravni midazolama pri bolnikih z rakom. Površina pod krivuljo peroralno danega midazolama se je zmanjšala na 5 % oziroma 14 % normalnih vrednosti.
- Klobazam in efavirenz sta šibka induktorja presnove midazolama in zmanjšata površino pod krivuljo matične spojine za približno 30 %. Posledično se 4- do 5-krat poveča razmerje med aktivnim presnovkom (α -hidroksimidazolam) in izhodiščno spojino, vendar klinični pomen tega ni znan.
- Vemurafenib modulira izoencime CYP in rahlo zavira CYP3A4: Ponavljajoči odmerki so povzročili povprečno zmanjšanje izpostavljenosti peroralnemu midazolamu za 32 % (do 80 % pri posameznikih).

Zdravila rastlinskega izvora in hrana

- Šentjanževka je znižala plazemske koncentracije midazolama za približno 20–40 %, skupaj s skrajšanjem končnega razpolovnega časa za 15–17 %. Odvisno od posameznega izvlečka šentjanževke se lahko zaviralni učinek na CYP3A4 razlikuje.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu

- Kvercetin (ki ga vsebuje tudi ginko biloba) in panax ginseng imata šibke učinke na indukcijo

encimov in po peroralni uporabi zmanjšata izpostavljenost midazolamu za približno 20–30 %.

Akutno izpodrivanje z beljakovin

- Valprojska kislina: Povečanje koncentracije prostega midazolama zaradi izpodrivanja s strani valprojske kisline iz beljakovinskih veznih mest v plazmi ni mogoče izključiti, čeprav klinični pomen takšne interakcije ni znan.

Farmakodinamične interakcije med zdravili (FDI)

Sočasno dajanje midazolama z drugimi sedativi/hipnotiki in zaviralci CŽS, vključno z alkoholom, bo verjetno povzročilo močnejšo sedacijo in kardiorespiratorno depresijo.

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 antidepresive, starejše H1 antihistaminike in antihipertenzive, ki delujejo na osrednje živčevje.

Alkohol lahko močno 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

Nosečnost

Ni dovolj podatkov, da bi ocenili varnost uporabe midazolama med nosečnostjo. Študije na živalih kažejo, da midazolam nima teratogenega učinka. Tako kot pri drugih benzodiazepinih, so opazili toksičen vpliv na plod. Podatki o izpostavljenih nosečnostih za prvi dve trimesečji nosečnosti niso na voljo. Predvideva se, da je uporaba benzodiazepinov v prvem trimesečju nosečnosti povezana s povečanim tveganjem za prirojene malformacije.

Uporaba velikih odmerkov midazolama v zadnjem trimesečju nosečnosti, med porodom ali kot uvod v anestezijo pri carskem rezu, je povzročila neželene učinke tako pri materi, kot pri plodu (nevarnost aspiracije pri materi, motnje srčnega utripa pri plodu, hipotonijo, oslABLJENO sesanje, podhlajenost in depresijo dihanja pri novorojenčkih).

Če so matere v zadnjih mesecih nosečnosti redno jemale benzodiazepine, se pri novorojenčku lahko razvije telesna odvisnost in se v poporodnem obdobju lahko pojavijo odtegnitveni simptomi. Zato midazolama ne uporabljamo med nosečnostjo, razen v nujnih primerih. Uporabi midazolama se pri porodu s carskim rezom izogibamo.

Pri uporabi midazolama pri katerem koli kirurškem posegu pri nosečnici, ki je blizu roka poroda, je treba upoštevati tveganje za novorojenčke.

Dojenje

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

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Midazolam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Sedacija, amnezija, oslABLJENA koncentracija in oslABLJENO delovanje mišic lahko negativno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Preden bolnik prejme midazolam, ga je treba opozoriti, naj ne

vozi ali upravlja strojev, dokler povsem ne okreva. Zdravnik naj odloči o tem, kdaj se sme ponovno začeti s temi aktivnostmi. Priporočljivo je, da ima bolnik pri odpustu domov spremstvo.

Če ne spite dovolj ali pijete alkohol, se lahko poveča verjetnost zmanjšane pozornosti (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Po injiciranju midazolama so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost ni znana oz. je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Kategorije pogostnosti so kot sledi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
neznana pogostnost	preobčutljivost, angioedem, anafilaktični šok
<i>Psihiatrične motnje</i>	
neznana pogostnost	stanje zmedenosti, dezorientacija, čustvene in razpoloženske motnje, spremembe libida fizična odvisnost od zdravila in odtegnitveni sindrom zloraba zdravil paradokсне reakcije* vključno z nemirom, vznemirjenostjo, razdražljivostjo, nervozo, sovražnostjo, jezo, agresivnostjo, tesnobo, nočnimi morami, nenormalnimi sanjami, halucinacijami, psihozami, neprimernim vedenjem in drugimi škodljivimi vedenjskimi učinki, paroksizmalno razburjenje
<i>Bolezni živčevja</i>	
neznana pogostnost	nenamerni gibi (vključno s toničnimi/kloničnimi gibi in mišičnim tremorjem)*, hiperaktivnost* sedacija (podaljšana in postoperacijska), zmanjšana budnost, somnolenca, glavobol, omotičnost, ataksija, anterogradna amnezija**, katere trajanje je neposredno povezano z danim odmerkom pri nedonošenih dojenčkih in novorojenčkih so poročali o konvulzijah konvulzije zaradi odtegnitve zdravila
<i>Srčne bolezni</i>	
neznana pogostnost	Srčni zastoj, bradikardija, Kounisov sindrom****
<i>Žilne bolezni</i>	
neznana pogostnost	hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
neznana pogostnost	respiratorna depresija, apneja, respiratorni zastoj, dispneja, laringospazem, kolcanje
<i>Bolezni prebavil</i>	
neznana pogostnost	navzea, bruhanje, zaprtost, suha usta
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
neznana pogostnost	izpuščaj, urtikarija, pruritus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
neznana pogostnost	utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečine na mestu

	injeciranja
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
neznana pogostnost	padci, zlomi***
<i>Socialne okoliščine</i>	
neznana pogostnost	napadi*

* O takih paradoksnih reakcijah na zdravilo so poročali zlasti pri otrocih in starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4)

** Anterogradna amnezija je lahko po koncu postopka še vedno prisotna, poročali pa so o redkih primerih podaljšane amnezije (glejte poglavje 4.4).

*** Tveganje za padce in zlome se poveča pri osebah, ki sočasno jemljejo pomirjevala (kar vključuje tudi uživanje alkoholnih pijač) in pri starejših bolnikih.

**** zlasti po parenteralnem dajanju

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 zlorabe zdravila.

Pojavili so se hudi kardiorespiratorni neželeni učinki. Življenjsko nevarni dogodki se pogosteje pojavijo pri odraslih, ki so starejši od 60 let, in tistih z že obstoječo respiratorno insuficienco ali oslavljenim delovanjem srca, zlasti tedaj, kadar se injekcija da prehitro, ali pri dajanju visokih odmerkov (glejte poglavje 4.4).

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, dizartrijo in nistagmus. Preveliki odmerki midazolama le redko ogrožajo življenje, če se zdravilo uporablja samo, lahko pa povzročijo arefleksijo, apnejo, hipotenzijo, cirkulatorno in dihalno depresijo in v redkih primerih globoko nezavest (koma). 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

Nadzorujte bolnikove življenjske znake in začnite s podpornimi ukrepi, ki so ustrezni glede na klinično stanje bolnika. Morda bo potrebno predvsem simptomatsko zdravljenje kardiorespiratornih učinkov ali učinkov na centralni živčni sistem.

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

Pri hudi depresiji ČŽS je treba razmisliti o uporabi benzodiazepinskega antagonist flumazenila. Dajati ga je treba 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 sočasni uporabi z zdravili, ki znižujejo prag epileptičnih napadov (npr. triciklični antidepresivi). 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, benzodiazepini, oznaka ATC: N05CD08

Mehanizem delovanja

Ključno delovanje benzodiazepinov je posledica okrepitve GABAergične nevrottransmisije na inhibitornih sinapsah. V prisotnosti benzodiazepinov se afiniteta receptorja GABA za nevrottransmitter okrepi zaradi pozitivne alosterične modulacije, kar privede do povečanega delovanja sproščenega nevrottransmitterja GABA na postsinaptični transmembranski tok kloridnih ionov.

Kemijsko je midazolam derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Čeprav je prosta baza lipofilna snov z nizko topnostjo v vodi, osnovni dušik na položaju 2 v sistemu obročev imidazobenzodiazepinov omogoča, da učinkovina midazolam s kislinami ustvari vodotopne soli, kar povzroči stabilno in dobro tolerirano raztopino za injiciranje. Pri fiziološki vrednosti pH se obroč diazepina zapre in ustvari se prosta baza, kar ustvari lipofilno snov s hitrim začetkom delovanja. Hitra presnovna transformacija in ponovna porazdelitev sta ključna razloga za kratkotrajne učinke.

Farmakodinamični učinki

Midazolam ima hipnotične in sedativne učinke, za katere sta značilna hiter začetek in kratko trajanje. Ima tudi anksiolitične in antikonvulzivne učinke ter učinke sproščanja mišic. Midazolam po enkratnem in/ali večkratnih odmerkih ovira psihomotorično delovanje, vendar povzroča minimalne hemodinamske spremembe.

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

Absorpcija po intramuskularnem injiciranju

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

Absorpcija po rektalnem dajanju

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

Porazdelitev

Ko se midazolam injicira intravensko, krivulja plazemske koncentracije in časa pokaže eno ali dve ločeni fazi porazdelitve. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,7-1,2 l/kg. 96-98 % midazolama se veže na beljakovine v plazmi. Glavni vezavni protein je albumin. Midazolam počasi in v majhni količini prehaja v cerebrospinalno tekočino. Pri ljudeh je bilo dokazano, da midazolam počasi prehaja skozi placento in vstopa v plodov krvni obtok. Majhne količine midazolama so odkrili v materinem mleku. Midazolam ni substrat za prenašalce učinkovin.

Biotransformacija

Midazolam se skoraj v celoti razgradi z biotransformacijo. Ocenjeno je, da jetra izločijo 30-60 % odmerka. Midazolam se presnovi s hidroksilacijo preko izoenzimov citokroma P450 CYP3A4 in CYP3A5, glavni presnovek v urinu in plazmi pa je 1'-hidroksimidazolam (znan tudi kot alfa-hidroksimidazolam). Plazemske koncentracije 1'-hidroksimidazolama so 12 % koncentracije primarne spojine. 1'-hidroksimidazolam je farmakološko aktiven, vendar le minimalno (približno 10 %) prispeva k učinkom intravenskega midazolama.

Izločanje

Pri mladih zdravih prostovoljcih razpolovni čas izločanja midazolama sega od 1,5 do 2,5 ure. Razpolovni čas izločanja presnovka je krajši od 1 ure; zato se po dajanju midazolama vzporedno zmanjšuje koncentracija primarne spojine in glavnega presnovka. Plazemski očistek midazolama je v območju od 300–500 ml/min. Presnovki midazolama se izločajo predvsem prek ledvic: 60-80 % odmerka se izloči kot glukuronidni konjugat 1'-hidroksimidazolam. Manj kot 1 % odmerka se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Kinetika izločanja midazolama, danega v obliki intravenske infuzije, se ne razlikuje od kinetike izločanja po bolusni injekciji. Ponavljajoče dajanje midazolama ne inducira encimov za presnovo zdravil.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starejši

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

Otroci

Hitrost absorpcije midazolama po rektalnem dajanju je primerljiva s tisto pri odraslih, biološka razpoložljivost pa je manjša (5 do 18 %). Razpolovni čas izločanja pri otrocih, starih od 3 do 10 let, po intravenskem in rektalnem dajanju (1 do 1,5 ure) je krajši kot pri odraslih. Razlika je skladna z večjim presnovnim očistkom pri otrocih.

Novorojenčki

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih je razpolovni čas izločanja v povprečju 6 do 12 ur, verjetno zaradi nedozorelosti jeter, očistek pa je zmanjšan (glejte poglavje 4.4). Pri novorojenčkih z okvaro jeter in ledvic, povezanih z asfiksijo, obstaja nevarnost nepričakovano visoke koncentracije midazolama v serumu zaradi znatno zmanjšane in variabilnega očistka.

Bolniki s prekomerno telesno maso

Povprečni razpolovni čas je pri bolnikih s prekomerno telesno maso daljši kot pri bolnikih, ki nimajo prekomerne telesne mase (5,9 ur v primerjavi z 2,3 ure). To je posledica približno 50 % povečanja volumna porazdelitve, popravljenega glede na skupno telesno maso. Očistek se pri bolnikih s prekomerno telesno maso in bolnikih z normalno telesno maso bistveno ne razlikuje.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter

Očistek pri bolnikih s cirozo jeter je lahko manjši in razpolovni čas izločanja je lahko daljši v primerjavi z zdravimi prostovoljci (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Farmakokinetika nevezanega midazolama se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ne spremeni. Farmakološko manj aktivni glavni presnovek midazolama, 1'-hidroksimidazolam glukuronid, ki se izloča skozi ledvice, se kopiči pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. To kopičenje lahko povzroči dolgotrajno sedacijo. Zato je treba midazolam dajati previdno in titrirati do zelene stopnje sedacije.

Kritično bolni bolniki

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

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

Za lečечеlega zdravnika ni drugih pomembnih predkliničnih podatkov razen informacij, navedenih v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Midazolam Eignapharma raztopina za injiciranje/infundiranje se ne sme redčiti z raztopino dekstrana 60 mg/ml (6 %) (z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida) v glukozi ali mešati z alkalnimi raztopinami za injiciranje. Midazolam se obarja v raztopinah natrijevega hidrogenkarbonata.

Midazolama ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo bikarbonat ali druge alkalne raztopine, aminoglikozide, amoksisilin, aminofilin, fosfate ali fenotiazine zaradi kemične nezdružljivosti in možnosti obarjanja.

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

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem

36 mesecev

Po prvem odprtju/redčenju

Zdravilo Midazolam Eignapharma 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je bilo ugotovljeno, da je fizično združljivo in kemično stabilno 24 ur pri sobni temperaturi (25 °C) ali 3 dni pri 5 °C z naslednjimi razredčili (razpon razredčitve: 0,015 mg/ml do 0,15 mg/ml), če se shranjuje v steklenem ali PVC vsebniku.

Razredčila:

1. 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za intravensko infundiranje
2. 50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze za intravensko infundiranje
3. Sestavljena raztopina natrijevega laktata za injiciranje/raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje
4. 100 mg/ml (10 %) raztopina dekstroze za intravensko infundiranje
5. Ringerjeva raztopina za injiciranje

Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino treba uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam in običajno ne smejo presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (za redčenje glejte tudi poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev shranjevanja.

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

Ampula iz brezbarvnega stekla tipa I z rjavo prelomno točko.

Vsebina: 3 ml

Velikost pakiranja: 5 ampul v kartonski škatli

Ampula iz brezbarvnega stekla tipa I z rjavo prelomno točko.

Vsebina: 10 ml

Velikost pakiranja: 5 ampul v kartonski škatli

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Združljivost z naslednjimi raztopinami za infundiranje (razpon razredčitve: 0,015 mg/ml do 0,15 mg/ml), če se shranjuje v steklenem ali PVC vsebniku:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za intravensko infundiranje
- 50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze za intravensko infundiranje
- Sestavljena raztopina natrijevega laktata za injiciranje/raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje
- 100 mg/ml (10 %) raztopina dekstroze za intravensko infundiranje
- Ringerjeva raztopina za injiciranje

Te raztopine so stabilne 24 ur pri sobni temperaturi (25 °C) ali 3 dni pri 5 °C. Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino treba uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam in običajno ne smejo presegati 24 ur pri 2 °C do 8 °C.

Da se preprečijo inkompatibilnosti z drugimi raztopinami, zdravila Midazolam Eignapharma ne smemo mešati z infuzijskimi raztopinami, razen s tistimi, navedenimi zgoraj (glejte 6.2 Inkompatibilnosti).

Ampule zdravila Midazolam Eignapharma so namenjene samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Raztopino za injiciranje je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljajte le bistre raztopine brez vidnih delcev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eignapharma S.L.

Avda. Ernest Lluch, 32, TecnoCampus Torre TCM2, 6. nadstropje,

08302 Mataro, Barcelona

Španija

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

H/25/03215/001-002

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

Datum prve odobritve: 8. 7. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 2. 2025