

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Midazolam Torrex 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 5,00 mg midazolama v obliki midazolamijevega klorida (5,56 mg).

Ena ampula (3 ml, 5 ml ali 10 ml) vsebuje 15 mg, 25 mg ali 50 mg midazolama.

Odmerki večji od 7,2 ml vsebujejo več kot 1 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Midazolam Torrex je bistra in brezbarvna raztopina z razponom pH vrednosti 2,9 – 3,7 in osmolalnostjo 275 – 305 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Midazolam je hipnotik 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 sestavina 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. Titriranje močno priporočamo zato, da bi varno dosegli želeno stopnjo sedacije glede na bolnikove klinične potrebe, telesno stanje, starost in sočasno uporabljena zdravila. Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kroničnih bolnikih, oziroma otrocih, odmerke določimo previdno in z upoštevanjem vseh dejavnikov tveganja pri vsakem bolniku.

Standardni odmerki so navedeni v spodnji razpredelnici. Dodatne podrobnosti so prikazane v besedilu za njo.

Indikacija	Odrasli, mlajši od 60 let	Odrasli, stari 60 let ali več, oslabeledi ali kronično bolni	Pediatrična populacija
Sedacija pri ohranjeni zavesti	i.v. Začetni odmerek: 2-2,5 mg Titracijski odmerek: 1 mg Celokupni odmerek: 3,5-7,5 mg	i.v. Začetni odmerek: 0,5-1 mg Titracijski odmerek: 0,5-1 mg Celokupni odmerek: < 3,5 mg	i.v. pri otrocih, starih 6 mesecev-5 let Začetni odmerek: 0,05-0,1 mg/kg Celokupni odmerek: < 6 mg i.v. pri otrocih, starih 6-12 let Začetni odmerek: 0,025-0,05 mg/kg Celokupni odmerek: < 10 mg Rektalno pri otrocih, starejših od 6 mesecev 0,3-0,5 mg/kg i.m. pri otrocih, starih 1-15 let 0,05-0,15 mg/kg
Premedikacija pred uvodom v anestezijo	i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.m. 0,025-0,05 mg/kg	Rektalno pri otrocih, starejših od 6 mesecev 0,3-0,5 mg/kg i.m. pri otrocih, starih 1-15 let 0,08-0,2 mg/kg
Uvod v anestezijo	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 brez premedikacije)	i.v. 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 brez premedikacije)	
Sedativna sestavina pri kombinirani anesteziji	i.v. Odmerki v presledkih 0,03-0,1 mg/kg ali neprekinjena infuzija 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. Manjši odmerki od priporočenih pri odraslih, mlajših od 60 let	
Sedacija na oddelkih za intenzivno zdravljenje	i.v. Polnilni odmerek: 0,03-0,3 mg/kg v korakih po 1-2,5 mg Vzdrževalni odmerek: 0,03-0,2 mg/kg/h		i.v. pri nedonošenčkih z manj kot 32 tedni gestacijske starosti 0,03 mg/kg/h i.v. pri nedonošenčkih nad 32 tednov in dojenčkih, mlajših od 6 mesecev 0,06 mg/kg/h i.v. pri otrocih, starejših od 6 mesecev Polnilni odmerek: 0,05-0,2 mg/kg Vzdrževalni odmerek: 0,06-0,12 mg/kg/h

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 v obliki hitre ali enkratne bolusne injekcije. Nastop sedacije pri posamezniku je odvisen od telesnega stanja bolnika in okoliščin odmerjanja (na primer: hitrosti dajanja, velikosti odmerka). Če je potrebno, lahko odmerek ponavljamo glede na posameznikove potrebe. Učinek zdravila nastopi približno 2 minuti po injiciranju. Največji učinek delovanja je dosežen po približno 5 do 10 minutah.

Odrasli

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

Odrasli, mlajši od 60 let

Pri odraslih, mlajših od 60 let, je začetni odmerek 2 do 2,5 mg, ki ga damo 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi dajemo dodatne odmerke po 1 mg. Izkazalo se je, da so povprečni celokupni odmerki med 3,5 in 7,5 mg. Celokupni odmerek nad 5 mg navadno ni potreben.

Odrasli, starejši od 60 let

Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih, moramo začetni odmerek zmanjšati na 0,5 do 1 mg in ga damo 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi lahko damo še dodatne odmerke po 0,5 do 1 mg. Celokupni odmerek nad 3,5 mg navadno ni potreben.

Pediatrična populacija

Intravenska uporaba: midazolam titriramo počasi do želenega kliničnega učinka. Začetni odmerek midazolama dajemo več kot 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 višje odmerke (mg/kg) kot starejši otroci in mladostniki.

- Dojenčki, mlajši od 6 mesecev: dojenčki, mlajši od 6 mesecev, so še posebej dovzetni za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo. Zato uporaba midazolama za pomiritev pri ohranjeni zavesti pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva.
- Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let: začetni odmerek je 0,05 do 0,1 mg/kg. Celokupni odmerek za doseg želenega učinka lahko znaša do 0,6 mg/kg, vendar pa ne sme preseči 6 mg. Višji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za hipoventilacijo.
- Otroci, stari od 6 do 12 let: začetni odmerek je od 0,025 mg/kg do 0,05 mg/kg. Morda bo potreben celokupni odmerek od 0,4 mg/kg do največ 10 mg. Višji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za hipoventilacijo.
- Mladostniki, stari od 12 do 16 let: odmerjanje je enako kot pri odraslih.

Rektalna uporaba: celokupni odmerek midazolama je navadno med 0,3 do 0,5 mg/kg. Raztopino iz ampule damo s pomočjo posebnega plastičnega nastavka, ki je pritrjen na konec injekcijske brizge. Če je prostornina odmerka premajhna, lahko raztopini dodamo vodo za injekcije do skupne prostornine 10 ml. Celotni odmerek je treba dati naenkrat, ponovitvam rektalne uporabe se izogibamo. Rektalna uporaba pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva, ker so podatki o uporabi v tej starostni skupini omejeni.

Intramuskularna uporaba: uporabljeni odmerki navadno znašajo med 0,05 do 0,15 mg/kg. Celokupni odmerek, višji od 10 mg, običajno ni potreben. Ta način dajanja uporabimo le v izjemnih primerih, ker je i.m. injekcija boleča. Primernejši način dajanja je rektalno.

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

ODMERKI PRI ANESTEZIJI

PREMIKACIJA

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

Midazolam lahko damo tudi skupaj z antiholinergiki. Pri tej indikaciji midazolam vbrizgamo 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 moramo 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 telesno stanje v I. in II. razred po ASA lestvici ter bolnike mlajše od 60 let, 0,07 do 0,1 mg/kg, ki se ga da i.m..

Pri bolnikih, starejših od 60 let, oslabeled ali kronično bolnih, je treba odmerek midazolama zmanjšati in prilagoditi posamezniku. Priporočeni odmerek je 0,025 do 0,05 mg/kg, dan globoko v mišico. Običajni odmerek je 2 do 3 mg.

Pediatrska populacija

Novorojenčki in dojenčki, mlajši od 6 mesecev

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

Otroci, starejši od 6 mesecev

Rektalna uporaba: celokupni 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 za injekcije do skupne prostornine 10 ml.

Intramuskularna uporaba: ker je injekcija midazolama v mišico boleča, uporabljamo ta način le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno. Intramuskularni odmerki midazolama med 0,08 in 0,2 mg/kg so se izkazali za učinkovite in varne. Pri otrocih v starosti od 1 do 15 let so odmerki glede na telesno maso sorazmerno višji kot pri odraslih.

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

UVOD V ANESTEZIJO

Odrasli

Kadar midazolam uporabljamo za uvod v anestezijo pred uporabo drugih anestetikov, je odziv posameznega bolnika nanj različen. Odmerek moramo titrirati do želenega učinka glede na bolnikovo starost in klinično stanje. Če midazolam uporabljamo za uvod v anestezijo pred ali skupaj z ostalimi inhalacijskimi anestetiki ali anestetiki za intravensko dajanje, je treba začetni odmerek vsakega zdravila močno zmanjšati. Želena stopnjo anestezije dosežemo s postopnim povečevanjem odmerkov. Intravenski odmerek midazolama za uvod v anestezijo je treba dajati počasi in postopno. Vsakokratno povečanje odmerka ne sme presegati 5 mg, vbrizgavamo pa ga 20 do 30 sekund. Med posameznimi odmerki naj pretečeta 2 minuti.

- *Pri odraslih, mlajših od 60 let, ki prejemajo premedikacijo*, običajno zadostuje intravenski odmerek od 0,15 do 0,2 mg/kg.
- *Pri odraslih brez premedikacije, mlajših od 60 let*, je odmerek lahko večji (od 0,3 do 0,35 mg/kg i.v.). Če so za doseganje 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. V posameznih primerih, ko običajni priporočeni odmerki ne zadoščajo, lahko za uvod v anestezijo uporabimo skupni odmerek do 0,6 mg/kg, vendar lahko tako veliki odmerki podaljšajo čas okrevanja.
- *Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kronično bolnih, ki prejemajo premedikacijo* je odmerek 0,1 do 0,2 mg/kg i.v..
- *Pri odraslih, starejših od 60 let brez premedikacije*, so za uvod v anestezijo ponavadi potrebni višji odmerki midazolama. Priporočeni začetni odmerek je 0,15 do 0,3 mg/kg. Bolniki brez premedikacije s hudimi sistemskimi boleznimi ali oslabeledi bolniki navadno potrebujejo za uvod v anestezijo nižji odmerek midazolama. Ponavadi zadostuje začetni odmerek 0,15 do 0,25 mg/kg.

SEDATIVNA SESTAVINA PRI KOMBINIRANI ANESTEZIJI

Odrasli

Midazolam lahko uporabimo kot sedativno sestavino 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, hudo oslabeledih ali kronično bolnih, so potrebni manjši vzdrževalni odmerki.

ODMERKI PRI SEDACIJI NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

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

Odrasli

Polnilni i.v. odmerek: 0,03 do 0,3 mg/kg damo počasi in postopoma. Vsakokratno povečanje odmerka za 1 do 2,5 mg vbrizgavamo 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 sedativne učinke midazolama varno titriramo na že obstoječo sedacijo, ki jo povzročijo analgetiki.

Vzdrževalni i.v. odmerek: odmerki so lahko od 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.

Pediatrična populacija

Nedonošenčki in dojenčki, mlajši od 6 mesecev

Midazolam lahko dajemo kot neprekinjeno i.v. infuzijo; začnemo z odmerki 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo manj kot 32 tednov, ali 0,06 mg/kg/uro (1 µg/kg/min) pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo več kot 32 tednov, ter pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev.

Uporaba polnilnih intravenskih odmerkov ni priporočljiva pri nedonošenčkih, novorojenčkih in dojenčkih, 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 zagotovimo dajanje najmanjšega možnega, še učinkovitega odmerka in preprečimo možnost kopičenja zdravila.

Pazljivo moramo spremljati frekvenco dihanja in nasičenost krvi s kisikom.

Otroci, starejši od 6 mesecev

Pri intubiranih in ventiliranih otrocih je začetni intravenski odmerek midazolama 0,05 do 0,2 mg/kg; dajemo ga počasi najmanj 2 do 3 minute, da dosežemo želeni klinični učinek. Midazolama ne smemo vbrizgati s hitro intravensko injekcijo. 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 (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 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 občutljivi tudi na zaviralni učinek midazolama na dihanje, zato pri njih vedno nadzorujemo frekvenco dihanja in nasičenost krvi s kisikom.

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

Uporaba pri posebnih skupinah bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro (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 srednja dolžina sedativega učinka pri bolnikih z ledvično okvaro znatno povečana, najverjetneje zaradi akumulacije α -hidroksi-midazolam glukuronida.

Za bolnike s hudo ledvično okvaro, ki bi prejeli midazolam za uvod v anestezijo, ni posebnih podatkov (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro je očistek kreatinina pri intravenskem dajanju midazolama zmanjšan, posledično se podaljša končna razpolovna doba. Zato so klinični učinki lahko močnejši in trajajo dalj časa. Morda bo potreben manjši odmerek midazolama. Uvesti je treba ustrezen nadzor življenjsko pomembnih znakov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki

Glejte zgoraj in poglavje 4.4.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na midazolam, benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba za sedacijo pri ohranjeni zavesti, pri bolnikih, ki imajo hudo dihalno stisko ali akutno depresijo dihanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Midazolam lahko dajejo le izkušeni zdravniki, če je na voljo popolna oprema za nadzor in podporo delovanja dihal in srčno-žilnega sistema, ter osebe, ki so posebej izurjene za prepoznavanje in ravnanje v primeru neželenih učinkov, vključno z oživljanjem - vzpostavitev dihanja in delovanja srca. Poročali so o hudih neželenih učinkih na srce in dihalo. Ti vključujejo depresijo dihanja, apnejo, zastoj dihanja in/ali zastoj srca.

Pojav teh življenjsko ogrožujočih stanj je pogostejši pri prehitrem injiciranju ali pri dajanju visokih odmerkov zdravila (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri dajanju zdravila za sedacijo pri ohranjeni zavesti pri bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo.

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

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

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

- odrasli, starejši od 60 let,
- bolniki s kroničnimi boleznimi ali oslabei bolniki, npr:
 - bolniki s kronično respiratorno insuficienco,
 - bolniki s kronično ledvično odpovedjo, z okvarjenim delovanjem jeter ali srca,
 - bolni otroci, predvsem tisti z nestabilnim delovanjem srca in obtočil.

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 katere koli učinkovine z zaviralnim delovanjem na centralno 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 oddelkih za intenzivno zdravljenje so opisani primeri delne izgube učinkovitosti zdravila.

Odvisnost

Pri dolgotrajni uporabi midazolama za sedacijo v oddelkih 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 drog (glejte poglavje 4.8).

Odtegnitveni simptomi

Med dolgotrajno uporabo midazolama v oddelkih za intenzivno zdravljenje se lahko razvije telesna odvisnost. Zato se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi pri nenadni prekinitvi zdravljenja. Pojavijo se lahko naslednji simptomi: glavoboli, bolečine v mišicah, zaskrbljenost, napetost, nemir, zmedenost, razdražljivost, povratna nespečnost, spremembe razpoloženja, halucinacije in konvulzije. Ker je tveganje za nastanek odtegnitvenih simptomov večje pri nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov.

Amnezija

Midazolam povzroča anterogradno amnezijo (ta učinek je pogosto 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, ko so ti po posegu odpušteni domov. Po parenteralni uporabi midazolama lahko bolnike odpustimo iz bolnišnice ali zdravniške ordinacije le, če imajo spremstvo.

Paradoksalne reakcije

Pri uporabi midazolama so poročali o paradoksalnih reakcijah, kot so vznemirjenost, nehoteni gibi (vključno s tonično/kloničnimi krči in mišičnim tremorjem), hiperaktivnost, sovražnost, izbruhi besa, napadalnost, nenadni napadi vznemirjenosti in napadalnosti. Te reakcije se lahko pojavijo ob uporabi velikih odmerkov in/ali pri hitrem vbrizganju 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 inducirajo citokrom CYP3A4, zato bo morda treba odmerek midazolama ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

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

Nedonošenčki in novorojenčki

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

Pri novorojenčkih se moramo izogibati hitremu vbrizgavanju zdravila.

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

Pri bolnih otrocih z nestabilnim srčno-žilnim sistemom so poročali o neželenih hemodinamskih učinkih. Pri tej skupini bolnikov se je treba izogibati hitremu intravenskemu dajanju zdravila.

Dojenčki, stari do 6 mesecev

Pri teh bolnikih je midazolam indiciran za sedacijo le v oddelkih za intenzivno zdravljenje. Dojenčki, stari do 6 mesecev, so še posebno občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je pri njih nujno, da odmerke na podlagi kliničnih učinkov povečujemo postopno in da skrbno nadziramo frekvenco dihanja in nasičenost krvi s kisikom (glejte tudi zgoraj, podpoglavje Nedonošenčki in novorojenčki).

Sočasna uporaba alkohola oziroma zaviralcev centralnega živčnega sistema (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 ali klinično pomembno depresijo dihanja (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 moramo izogibati uporabi midazolama ali drugih benzodiazepinov.

Kriteriji za odpust bolnika

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

Odmerki večji od 7,2 ml vsebujejo več kot 1 mmol natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Midazolam se presnovi s pomočjo izoencima CYP3A4.

Zaviralci in induktorji citokroma CYP3A lahko povečajo oziroma zmanjšajo koncentracije v plazmi, zato je za doseganje učinkov midazolama treba odmerek ustrezno prilagoditi.

Farmakokinetične interakcije z zaviralci ali induktorji citokroma CYP3A4 so izrazitejše pri peroralnem, v primerjavi z i.v. midazolamom, še posebej zato, ker je citokrom CYP3A4 prisoten tudi v zgornjem delu prebavnega trakta. Pri peroralni uporabi sta tako sistemski očistek, kot razpoložljivost spremenjena, medtem ko pri parenteralnem dajanju učinkuje le sprememba v sistemskega očistku.

Po enkratnem odmerku midazolama, danem intravensko, 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 jakost in trajanje učinka povečana.

Študij o vplivu modulacije citokroma CYP3A4 na farmakokinetiko midazolama po rektalnem in intramuskularnem dajanju ni na voljo. Pričakuje se, da bodo te interakcije manj izrazite pri rektalnem, kot pri peroralnem dajanju, ker se izognemo prebavnemu traktu, medtem ko se učinki modulacije citokroma CYP3A4 po i.m. dajanju ne razlikujejo veliko od tistih, ki smo jih opazili pri i.v. uporabi midazolama.

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

V zvezi z induciranjem citokroma CYP3A4 je treba upoštevati, da je za proces induciranja potrebnih več dni, da doseže največji učinek, pa tudi več dni, da ta učinek izgine. V nasprotju z nekajdnevnim zdravljenjem z induktorjem pričakujemo, da bo imelo kratkotrajno zdravljenje za posledico manj očitno medsebojno delovanje z midazolamom. Vendar pa pri močnih induktorjih ne moremo izključiti pomembne indukcije, celo po kratkotrajnem zdravljenju.

Ni znano, da bi midazolam spreminjal farmakinetiko drugih učinkovin.

Učinkovine, ki zavirajo citokrom CYP3A4

Azolni antimikotiki

- Ketokonazol je povečal plazemsko koncentracijo midazolama, danega intravensko, za petkrat, medtem ko se je njegova končna razpolovna doba podaljšala za približno trikrat. Če želimo dati midazolam parenteralno sočasno z močnim zaviralcem citokroma CYP3A4 ketokonazolom, je treba to storiti v oddelku za intenzivno zdravljenje ali podobnem oddelku, ki omogoča skrbni klinični nadzor in primerno medicinsko ukrepanje v primeru zavore dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o primerni razporeditvi in prilagajanju odmerkov, še posebno če damo intravensko več kot en odmerek midazolama. Enaka priporočila se lahko uporabijo tudi za druge azolne antimikotike (glejte naprej), saj so, čeprav manj pogosto, poročali o povečanih sedativnih učinkih midazolama, danega intravensko.
- Vorikonazol je povečal izpostavitve midazolamu, danem intravensko, za trikrat, njegov razpolovni čas izločanja pa za približno trikrat.
- Flukonazol in itrakonazol sta oba povečala plazemsko koncentracijo midazolama, danega intravensko, za dva- do trikrat, končni razpolovni čas midazolama se je po uporabi itrakonazola povečal za 2,4-krat, po uporabi flukonazola pa za 1,5-krat.
- Posakonazol je povečal plazemsko koncentracijo midazolama, danega intravensko, za približno dvakrat.

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

Midazolam v ampulah ni indiciran za peroralno uporabo.

Makrolidni antibiotiki

- Eritromicin je povečal plazemsko koncentracijo midazolama, danega intravensko, 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 peroralnem vnosu midazolama:

- Roksitromicin: podatkov o uporabi midazolama, danega intravensko, v kombinaciji z roksitromicinom ni na voljo. Opazili pa so blag učinek na končni razpolovni čas midazolama, danega peroralno v obliki tablet. Končni razpolovni čas se je podaljšal za 30 %, kar kaže na to, da naj bi bili učinki roksitromicina na midazolam, danem intravensko, 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 ritonavirja, ki je spodbujevalec lopinavirja, se je plazemska koncentracija midazolama, danega intravensko, 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 peroralnem vnosu midazolama:

Na podlagi podatkov o uporabi drugih zaviralcev citokroma CYP3A4 se pričakuje, da bodo po uporabi midazolama, danega peroralno, njegove plazemske koncentracije pomembno večje. Zato zaviralcev proteaze ne smemo uporabljati hkrati z midazolamom, danim peroralno.

Blokatorji kalcijevih kanalov

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

Dodatne informacije o peroralnem vnosu midazolama:

- Verapamil in diltiazem sta povečala plazemsko koncentracijo midazolama, danega peroralno, verapamil za trikrat, diltiazem za štirikrat. Končni razpolovni čas midazolama se je ob uporabi verapamila podaljšal za 41 %, ob uporabi diltiazema pa za 49 %.

Različna druga zdravila/rastlinski pripravki

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

Dodatne informacije o peroralnem vnosu midazolama:

- Nefazodon je povečal plazemsko koncentracijo midazolama, danega peroralno, 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 midazolama, danega peroralno, za 3,3-krat, v povezavi s tem se je končni razpolovni čas podaljšal za približno dvakrat.

Učinkovine, ki inducirajo encim CYP3A4

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

Dodatne informacije o peroralnem vnosu midazolama:

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

Rastlinski pripravki 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 različne izvlečke šentjanževke.

Farmakodinamske interakcije

Sočasna uporaba midazolama z drugimi sedativi/hipnotičnimi učinkovinami 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 Nosečnost in dojenje

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. Podatkov o vplivu na nosečnost v prvih dveh trimesečjih ni na voljo.

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 zavore 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 pojavijo odtegnitveni simptomi.

Midazolama med nosečnostjo zato ne bi smeli uporabljati razen v primerih, ko je njegova uporaba jasno utemeljena. Uporaba pri porodu s carskim rezom ni priporočljiva.

Pri uporabi midazolama med kirurškim posegom pri nosečnici, ki je 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

Midazolam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Sedacija, amnezija, poslabšanje koncentracije in oslABLJENE mišične funkcije imajo lahko negativen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Preden bolnik dobi midazolam, ga je treba opozoriti, da ne sme voziti ali upravljati s stroji, dokler povsem ne okreva.

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

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri intravenski uporabi midazolama so se (pogostnost ni znana in je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) pojavili naslednji neželeni učinki:

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Nenznana pogostnost	preobčutljivostne reakcije, anafilaktični šok
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Nenznana pogostnost	stanje zmedenosti, evforično razpoloženje, halucinacije agitacija*, sovražnost*, bes*, agresivnost*, razburjenost in fizični napadi* telesna odvisnost in odtegnitveni sindrom
<i>Bolezni živčevja</i>	
Nenznana pogostnost	nehoteni gibi (vključno s tonično/kloničnimi krči in tremorjem mišic) *, hiperaktivnost* sedacija (podaljšana in pooperativna), zmanjšana budnost, somnolenca, glavobol, omotica, ataksija, anterogradna amnezija**, katere trajanje je neposredno povezano z velikostjo danega odmerka Pri nedonošenčkih in novorojenčkih so poročali o krčih. odtegnitveni sindrom, vključno z odtegnitvenimi krči
<i>Srčne bolezni</i>	
Nenznana pogostnost	zastoj srca, bradikardija
<i>Žilne bolezni</i>	
Nenznana pogostnost	hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Nenznana pogostnost	depresija dihanja, apneja, zastoj dihanja, dispneja, laringospazem, kolcanje
<i>Bolezni prebavil</i>	
Nenznana pogostnost	navzea, bruhanje, zaprtost, suha usta
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Nenznana pogostnost	izpuščaj, urtikarija, srbenje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	

Nenznana pogostnost	utrujenost, rdečina (eritem) in bolečina na mestu injiciranja
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
Nenznana pogostnost	padci, zlomi
<i>Socialne okoliščine</i>	
Nenznana pogostnost	nasilje*

* O takih paradoksalnih 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 se lahko celo v terapevtskih odmerkih razvije telesna odvisnost. Po dolgotrajnem intravenskem dajanju lahko prekinitev, zlasti nenadna prekinitev dajanja zdravila povzroči nastanek odtegnitvenega sindroma, vključno z odtegnitvenimi krči (glejte poglavje 4.4). Pojavili so se hudi srčno-žilni neželeni učinki. Življenjsko nevarni dogodki se pogosteje pojavijo pri odraslih, starejših od 60 let, in tistih z že obstoječo respiratorno insuficienco ali oslabljenim delovanjem srca, zlasti tedaj, kadar se injekcija da prehitro, ali pri dajanju visokih odmerkov (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Tako kot drugi benzodiazepini, midazolam na splošno povzroči dremavost, ataksijo, dizatrijo in nistagmus. Preveliki odmerki midazolama le redko ogrožajo življenje, če se zdravilo uporablja samo, lahko pa povzroči arefleksijo, apnejo, hipotenzijo, kardiorespiratorno 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. Učinki benzodiazepinov na zavoro dihanja so resnejši pri bolnikih z boleznimi dihal.

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

Zdravljenje

Nadzorujte bolnikove življenjsko pomembne znake in začnite s podpornimi ukrepi, ki so ustrezni glede na klinično stanje bolnika. Zlasti v primeru učinkov povezanih s srčno-žilnim sistemom in dihal ali centralnega živčnega sistema lahko bolniki potrebujejo simptomatsko zdravljenje. Pri peroralnem dajanju je treba preprečiti nadaljnjo absorpcijo z uporabo primerne metode, npr. zdravljenje z aktivnim ogljem v 1 do 2 urah. 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 poseg.

Pri hudi depresiji CŽS je treba razmisliti o uporabi benzodiazepinskega antagonista 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 zdravilih, 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: psiholeptiki; hipnotiki in sedativi; benzodiazepini; Oznaka ATC: N05CD08.

Midazolam je derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Prosta baza je lipofilna snov z nizko topnostjo v vodi. Bazični dušik na mestu 2 imidazobenzodiazepinskega obročnega sistema omogoča zdravilni učinkovini midazolam tvorjenje vodotopnih soli s kislinami. Te tvorijo stabilne raztopine za injiciranje, ki jih bolniki dobro prenašajo. Farmakološki učinek midazolama je kratkotrajen zaradi hitre transformacije v procesu presnove. Midazolam je močan sedativ in hipnotik. Deluje tudi anksiolitično, antikonvulzivno in mišičnorelaksantno. Intramuskularna ali intravenska uporaba midazolama povzroči kratkotrajno anterogradno amnezijo (bolnik se ne spomni dogodkov, ki so se zgodili v času največjega učinka zdravila).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija po intramuskularni uporabi

Absorpcija midazolama iz mišičnega tkiva je hitra in popolna. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v približno 30 minutah; njegova absolutna biološka razpoložljivost je več kot 90 %.

Absorpcija po rektalni uporabi

Po rektalni uporabi se midazolam hitro absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže po približno 30 minutah; njegova absolutna biološka razpoložljivost je okoli 50 %.

Porazdelitev

Po vbrižganju midazolama v veno kaže krivulja spremembe plazemske koncentracije v času eno ali dve ločeni fazi porazdelitve. Volumen porazdelitve v stanju ravnotežja je od 0,7 do 1,2 l/kg.

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

Presnova

Midazolam se skoraj v celoti izloča z biotransformacijo. Delež odmerka, ki se izloči skozi jetra, je ocenjen na 30 do 60 %. Midazolam se presnavlja v procesu hidroksilacije preko izoencima citokroma P450 3A4. Glavni presnovek v plazmi in urinu je alfa hidroksimidazolam. Plazemska koncentracija alfa hidroksimidazolama znaša 12 % osnovne učinkovine. Alfa hidroksimidazolam je sicer farmakološko aktiven presnovek, vendar le minimalno prispeva h kliničnemu učinku midazolama, danem intravensko (približno 10 %).

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih je razpolovni čas izločanja med 1,5 do 2,5 ure, plazemski očistek pa 300 do 500 ml/min. Midazolam se izloča predvsem skozi ledvica (60 do 80 % injiciranega odmerka) v obliki glukoniranega konjugata alfa hidroksimidazolama. Manj kot 1 % odmerka se izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Razpolovni čas izločanja alfa hidroksimidazolama je krajši od 1 ure. Kinetika izločanja midazolama v obliki intravenske infuzije se ne razlikuje od kinetike izločanja pri injekciji v bolusu.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Hitrost absorpcije po rektalni uporabi je pri otrocih enaka kot pri odraslih, vendar pa je biološka razpoložljivost manjša (5 – 18 %). Pri otrocih od 3. do 10. leta starosti je razpolovni čas izločanja 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 nedozorelosti jeter, zmanjšan je tudi očistek (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s prekomerno telesno maso

Srednji razpolovni čas je pri bolnikih s prekomerno telesno maso daljši kot pri bolnikih z normalno telesno maso (5,9 proti 2,3 ure). Podaljšanje gre na račun povečanja volumna porazdelitve za približno 50 % korigiranega na celotno telesno maso. Očistek se med bolniki s prekomerno telesno maso in bolniki z normalno telesno maso ne razlikuje.

Bolniki z okvarjeno jetrno funkcijo

Razpolovni čas izločanja je lahko pri bolnikih z jetrno cirozo daljši, očistek pa manjši kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo

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

Kritično bolni bolniki

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

Bolniki s srčnim popuščanjem

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

natrijev klorid

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

Če nameravamo zdravilo mešati z drugimi zdravili, je treba pred uporabo preveriti združljivost.

Midazolam precipitira v raztopinah, ki vsebujejo bikarbonat. Teoretično je verjetno, da bo raztopina midazolama za injiciranje/infundiranje nestabilna v raztopinah z nevtralnim ali alkalnim pH. Če se midazolam meša z albuminom, natrijevim amoksicilinom, natrijevim ampicilinom, bumetamidom, natrijevim deksametazonfosfatom, dimenhidrinatom, natrijevim floksacilinom, furosemidom, natrijevim hidrokortizonsukcinatom, natrijevim pentobarbitalatom, perfenazinom, proklorperazinijevim edisilatom, ranitidinom, natrijevim tiopentalatom ali trimetoprimom-sulfametoksazolom, takoj nastane bel precipitat.

Z natrijevim nafcilinom se pojavi motnost, ki ji takoj sledi nastanek belega precipitata. S ceftazidimom se pojavi motnost.

Z natrijevim metotreksatom nastane rumen precipitat. S klonidinijskim kloridom se pojavi oranžno obarvanje. Z natrijevim omeprazolatom se pojavi rjavo obarvanje, ki mu sledi nastanek rjavega precipitata. Z natrijevim foskarnetatom nastane plin.

Poleg tega se midazolama ne sme mešati z aciklovirjem, alteplazo, dinatrijevim acetazolamatom, diazepamom, enoksimonom, flekainidijevim acetatom, fluorouracilom, imipenemom, natrijevim mezlocilinom, natrijevim fenobarbitalatom, natrijevim fenitoinatom, kalijevim kanrenoatom, natrijevim sulbaktamatom, teofilinom, trometamolom in urokinazo.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Rok uporabnosti po pripravi

Kemična in fizikalna stabilnost po redčenju (glejte poglavje 6.6) sta dokazani za 72 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je razredčene raztopine treba uporabiti takoj.

Če niso uporabljene takoj, so čas shranjevanja razredčene raztopine in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur, če razredčeno raztopino shranjujete v hladilniku (2 °C – 8 °C), razen če je razredčenje potekalo v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I, Ph. Eur.), ki vsebujejo 3, 5 ali 10 ml raztopine.

Pakiranje: škatla z 10 ampulami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje/infundiranje je namenjena za uporabo pri enem samem bolniku in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Raztopine za injiciranje/infundiranje se ne sme uporabiti, če so v njej prisotni delci. Vso morebiti neporabljeno količino je treba zavreči.

Za neprekinjeno intravensko infundiranje se sme raztopina midazolama za injiciranje/infundiranje razredčiti v razmerju 15 mg midazolama na 100 – 1000 ml z eno od naslednjih raztopin za infundiranje: 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, 50 mg/ml (5 %) ali 100 mg/ml (10 %) raztopino glukoze ali Ringerjevo raztopino.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Chiesi Slovenija, d.o.o.
Trdinova 4
1000 Ljubljana

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

5363-I-2324/12 (škatla z 10 ampulami s 3 ml raztopine)
5363-I-2325/12 (škatla z 10 ampulami s 5 ml raztopine)
5363-I-2326/12 (škatla z 10 ampulami z 10 ml raztopine)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

27.11.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.11.2012