

1. IME ZDRAVILA

Midazolam Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 5 mg midazolama (v obliki midazolamijevega klorida)

Pakiranje	1 ml	3 ml	10 ml
količina midazolama	5 mg	15 mg	50 mg

Pomožna snov: vsebuje 1,96 mg natrija (kot natrijev klorid) v ml raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina z razponom pH vrednosti 2,9 – 3,7 in osmolalnostjo 170 mOsm/kg do 230 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Midazolam je uspavalna učinkovina s kratkotrajnim delovanjem in je indicirana:

Pri odraslih:

- ZA SEDACIJO PRI OHRANJENI ZAVESTI pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi v kombinaciji z lokalno anestezijo ali brez nje;
- ZA ANESTEZIJO
 - premedikacija pred uvodom v anestezijo,
 - uvod v anestezijo,
 - kot sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji
- ZA SEDACIJO NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Pri otrocih:

- ZA SEDACIJO PRI OHRANJENI ZAVESTI pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi v kombinaciji z lokalno anestezijo ali brez nje.

- ZA ANESTEZIJO
 - premedikacija pred uvodom v anestezijo
- ZA SEDACIJO NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

4.2 Odmerjanje in način uporabe

STANDARDNO ODMERJANJE

Midazolam je močan sedativ, ki ga moramo dajati počasi, odmerke pa titrirati. Titriranje močno priporočamo, za varno doseganje želene stopnje sedacije glede na klinično potrebo, telesno stanje in starost bolnika ter sočasno uporabljana zdravila. Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kroničnih bolnikih oziroma otrocih odmerke določimo previdno in z upoštevanjem vseh dejavnikov tveganja pri vsakem bolniku. Standardni odmerki so navedeni v Preglednici 1 in dodatne podrobnosti so prikazane v besedilu, ki sledi preglednici.

Preglednica 1: Standardni odmerki midazolama

Indikacija	Odrasli < 60 let	Odrasli ≥ 60 let, oslabeledi ali kronično bolni	Otroci
Sedacija pri ohranjeni zavesti	intravensko: začetni odmerek: 2–2,5 mg titracijski odmerek: 1 mg skupni odmerek: 3,5–7,5 mg	intravensko: začetni odmerek: 0,5–1 mg titracijski odmerek: 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:	rektalno pri bolnikih, starejših od 6 mesecev: 0,3–0,5 mg/kg intramuskularno pri bolnikih, starih od 1

		0,025–0,05 mg/kg	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 sestavina 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: polnitveni 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 in otrocih do 6 mesecev: 0,06 mg/kg/uro intravensko pri bolnikih, starejših od 6 mesecev: polnitveni 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 telesnega stanja bolnika in podrobnih okoliščin odmerjanja (npr. hitrosti dajanja, velikosti odmerka). Če je potrebno, lahko damo še dodatni odmerek glede na individualne potrebe. Učinek zdravila nastopi približno 2 minuti po injiciranju. Največji učinek delovanja je dosežen v 5 do 10 minutah.

Odrasli

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

Pri odraslih do 60 let starosti je začetni odmerek 2 do 2,5 mg, ki se ga da 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi 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, oslabeledih ali kronično bolnih, je treba začetni odmerek zmanjšati na 0,5-1,0 mg in ga dati 5-10 minut pred začetkom posega. Po potrebi 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.

Otroci

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: bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebej dovzetni za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo. Zato uporaba midazolama za pomiritev pri ohranjeni zavesti pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva.
- 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.

Globoka intramuskularna injekcija: 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 PRI ANESTEZIJI

Premedikacija

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

Midazolam lahko dajemo tudi skupaj z antiholinergiki. Pri tej indikaciji midazolam vbrizgamo 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 telesno stanje v I. in II. razred po ASA lestvici, ter bolnike, mlajše od 60 let, 1-2 mg i.v. v ponovljenih odmerkih po potrebi, ali 0,07 do 0,1 mg/kg, ki se ga da globoko 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 odmerek je 0,025 do 0,05 mg/kg, dan globoko v mišico. Pri sočasni uporabi narkotikov je treba zmanjšati odmerek midazolama. Običajni odmerek je 2 do 3 mg.

Otroci

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

Rektalno dajanje: 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.

Dajanje globoko i.m.: Ker je injekcija midazolama globoko v mišico 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 globoko v mišico, so se pokazali kot učinkoviti in varni. Pri otrocih 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.

UVOD V ANESTEZIJO

Odrasli

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

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

Želena raven anestezije dosežemo s postopnim povečevanjem odmerkov. I.v. odmerek midazolama za uvod v anestezijo je treba dajati počasi in postopoma. Vsakokratno povečanje odmerka ne sme presegati 5 mg, vbrizgavamo 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 povečanja za približno 25 % 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 Odmerek je treba 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 drugi oslabeledi bolniki, navadno potrebujejo manjše odmerke midazolama za uvod v anestezijo. Začetni odmerek 0,15 do 0,25 mg/kg navadno zadostuje.

SEDATIVNA SESTAVINA V KOMBINIRANI ANESTEZIJI

Odrasli

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

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

SEDACIJA V ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

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

Odrasli

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 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.

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 odmerek 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, ter pri otrocih, mlajših od 6 mesecev.

Uporaba polnilnih intravenskih 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 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. 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 bolnikih z nestabilnim krvnim obtokom moramo običajni polnilni odmerek midazolama zelo previdno, počasi in v majhnih odmerkih, ves čas je potreben hemodinamski nadzor, da ne bi prišlo do npr. hipotenzije. Ti bolniki so tudi občutljivi na zaviralni učinek midazolama na dihanje, zato pri njih skrbno nadzorujemo hitrost dihanja in nasičenost krvi s kisikom.

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

Uporaba pri posebnih skupinah bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min) 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 sedativega učinka pri bolnikih z okvaro ledvic znatno povečana, najverjetneje zaradi akumulacije 1'-hidroksi-midazolam glukuronida (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri okvari 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 življenjsko pomembnih znakov. (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Glejte zgoraj in poglavje 4.4.

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 dihalno stisko ali akutno depresijo dihanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Posebna previdnost je potrebna za uvod v sedacijo z ohranjeno zavestjo 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 hitrosti dihanja in nasičenosti krvi s kisikom.

Če uporabljamo midazolam za premedikacijo, je treba bolnika po prejemu odmerka 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 oslabiljenostjo
- bolniki z ledvično okvaro
- bolniki z okvarjenim delovanjem jeter (benzodiazepini lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter povzročijo ali poslabšajo encefalopatijo)
- bolniki z okvarjenim delovanjem 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 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 krči. V hujših primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: depersonalizacija, odrevenelost in mravljinčenje okončin, preobčutljivost za 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 odpuščeni domov. Po parenteralni uporabi midazolama lahko bolnike odpustimo iz bolnišnice ali zdravniške ordinacije le, če imajo spremstvo.

Paradoksne reakcije

Pri uporabi midazolama so poročali o paradoksnih reakcijah, kot so vznemirjenost, nemir, razdražljivost, nehoteni gibi (vključno s tonično/kloničnimi krči in mišičnim tremorjem), hiperaktivnost, sovražnost, zabloda, jeza, napadalnost, tesnoba, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi stranski vedenjski učinki, nenadni napadi vznemirjenosti in napadi. Te reakcije se lahko pojavijo pri dajanju velikih odmerkov in/ali pri hitrem vbrizganju zdravila. Največjo pogostnost 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 spodbujajo 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 redno 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 vbrizgavanju 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 bolnih otrocih z nestabilnimi obtočili so poročali o neželenih hemodinamičnih učinkih; v tej skupini bolnikov se je treba izogibati hitremu intravenskemu dajanju zdravila.

Bolni otroci, mlajši od 6 mesecev

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

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 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 spremstvo. Priporočljivo je, da ima bolnik spremstvo po odpustu v domačo oskrbo.

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Midazolam se presnovi s pomočjo CYP3A4 in CYP3A5.

Zaviralci in 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 izrazitejšje pri peroralnem, v primerjavi z i.v. midazolamom, še posebej zato, ker je CYP3A4 prisoten tudi v zgornjem delu prebavil. Pri peroralni uporabi sta tako sistemski očistek, kot razpoložljivost spremenjena, medtem ko pri parenteralnem dajanju učinkuje le sprememba v sistemskem očistku.

Po enkratnem i.v. odmerku midazolama bo posledica za maksimalni klinični učinek zahvaljujoč inhibiciji CYP3A4 manjša, medtem ko se trajanje učinka lahko podaljša. Vendar pa sta po podaljšanem odmerjanju midazolama jakost in trajanje učinka povečana ob zaviranju delovanja CYP3A4.

Na voljo ni ustreznih študij glede spremembe 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 prebavilom izognemo, medtem ko se učinki spremembe CYP3A4 po i.m.dajanju ne razlikujejo veliko od tistih, ki smo jih opazili pri i.v. uporabi midazolama.

Ob sočasni uporabi z zaviralcem CYP3A4 so lahko klinični učinki midazolama močnejši in trajajo dlje časa, in potreben je lahko manjši odmerek. 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. Med uporabo midazolama z zaviralcem CYP3A4 je priporočljivo skrbno spremljati klinične učinke in vitalne znake.

Učinek midazolama je lahko šibkejši in krajši, če se uporablja sočasno z induktorjem CYP3A in bo morda potreben večji odmerek.

Upoštevati je treba, da je za postopek spodbujanja potrebnih več dni, da zdravilo doseže svoj največji učinek, pa tudi več dni, da ta učinek izgine. V nasprotju z nekajdnevним zdravljenjem s spodbujevalcem, pričakujemo, da bo imelo kratkotrajno zdravljenje za posledico manj očitne FDI z midazolamom. Vendar pa pri močnih spodbujevalcih ne moremo izključiti ustreznega uvoda, celo po kratkotrajnem zdravljenju.

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

Zdravila, ki zavirajo CYP3A

Azolni antifungicidi:

- Ketokonazol in vorikonazol sta povečala plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 5-krat oziroma 3–4-krat, medtem ko se je končni razpolovni čas povečal za približno 3-krat. Če se s temi močnimi zaviralci CYP3A sočasno daje parenteralni midazolam, ga je treba izvajati v oddelku intenzivne nege ali podobnem okolju, ki zagotavlja natančno klinično spremljanje in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Upoštevati je treba postopno odmerjanja in prilagoditev odmerka, še posebej, če damo odmerek midazolama več kot enkrat. Enako priporočilo lahko velja tudi za druga azolna protiglivična zdravila (glejte spodaj), saj poročajo o povečanih sedativnih učinkih i.v. midazolama, čeprav v manjšem obsegu.
- Flukonazol in itrakonazol sta povečala plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 2–3-krat, kar je povezano s povečanjem končnega razpolovnega časa za 2,4-krat za itrakonazol oziroma 1,5-krat za flukonazol.
- Posakonazol je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 2-krat.

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

Ampule midazolama niso indicirane za peroralno uporabo.

Makrolidni antibiotiki

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

Dodatni podatki za peroralni midazolam

- Telitromicin je 6-krat povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama.

- Roksitromicin: Čeprav ni podatkov o roksitromicinu 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 pod krivuljo je spremenil razporeditev intravenskega midazolama in povečal razpolovni čas za 1,6-krat.

Proteazni inhibitorji

- Sakvinavir in drugi HIV proteazni inhibitorji: 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 proteaze HIV, je treba upoštevati enak nasvet kot zgoraj za azolna protiglivična zdravila, ketokonazol.
- Hepatitis C virus (HCV) proteazni inhibitorji: Boceprevir in telaprevir zmanjšujeta očistek midazolama. Ta učinek je povzročil 3,4-kratno povečanje površine pod krivuljo midazolama po i.v. dajanju in 4-krat podaljšan razpolovni čas izločanja.

Dodatni podatki za midazolam peroralno

- 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 midazolamom.

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.

Dodatni podatki za peroralni midazolam

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

Antagonisti histamin-2 receptorja

- Cimetidin je zvišal plazemske koncentracije midazolama v stanju dinamičnega ravnovesja povečal za 26 %.

Različna zdravila/zelišča

- Atorvastatin je povzročil 1,4-kratno povečanje plazemske koncentracije midazolama, dajanega 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.

Dodatni podatki za peroralni midazolam

- Nefazodon je povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 4,6-krat s podaljšanjem končnega razpolovnega časa za 1,6-krat.
- Tirozin kinazni inhibitorji so se izkazali za močne zaviralce CYP3A4 *in vitro* (imatinib, lapatinib) ali *in vivo* (idelalisib). Po sočasni uporabi idelalisiba se je izpostavljenost peroralnemu midazolamu v povprečju povečala za 5,4-krat.
- Antagonisti receptorjev NK1 (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) so odvisno od odmerka povečali koncentracijo peroralnega midazolama v plazmi do približno 2,5–3,5-krat in podaljšali končni razpolovni čas za približno 1,5–2-krat.
- Pri številnih zdravilih ali zdravilih rastlinskega izvora so opazili šibko interakcijo z izločanjem midazolama s sočasnimi spremembami njegove izpostavljenosti (< 2-kratna sprememba površine pod krivuljo) (everolimus, ciklosporin, simeprevir, propiverin). Pričakuje se, da se bodo te šibke interakcije ob i.v. uporabi še oslabile.
- Fluvoksamin je nekoliko povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama (28 %), hkrati pa podvojil razpolovni čas.

Klorzoksazon zaradi zaviralnega učinka na CYP3A zmanjšuje razmerje med metabolitom 1-hidroksimidazolamom (znan tudi kot alfa-hidroksimidazolam), ki ga tvori CYP3A, in midazolamom.

Zdravila, ki spodbujajo 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 %.
- Tikagrelor je šibek induktor CYP3A in ima le majhne učinke na intravensko apliciran midazolam (–12 %) in 4-hidroksimidazolam (–23 %).

Dodatni podatki za midazolam peroralno

- 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 do 90 % in skrajšanje končnega razpolovnega časa za 60 %.
- Zelo močna indukcija CYP3A4 po mitotanu ali enzalutamidu je povzročila globoko 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 4–5-krat poveča razmerje med aktivnim presnovkom (α -hidroksimidazolam) in izhodiščno spojino, vendar klinični pomen tega ni znan.
- Vemurafenib modulira izoencime CYP in rahlo inducira CYP3A4: Ponavljajoči odmerki je povzročil povprečno zmanjšanje peroralne izpostavljenosti midazolamu za 32 % (do 80 % pri posameznikih).

Zelišča in hrana

- Šentjanževka je znižala plazemske koncentracije midazolama za približno 20–40 %, kar je povezano s skrajšanjem končnega razpolovnega časa za približno

- 15–17 %. Odvisno od posameznega izvlečka šentjanževke se lahko zaviralni učinek na CYP3A4 razlikuje.
- Ekstrakt korenine ameriškega slamnika zmanjšuje plazemske koncentracije i.v. midazolama za 20 % (površina pod krivuljo) in razpolovni čas za približno 42 %.

Dodatni podatki za midazolam peroralno

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 %.

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 antihistamike in antihipertenzive, ki delujejo na osrednje živčevje.

Alkohol lahko močno poveča sedativni učinek midazolama. Pri jemanju midazolama se je treba uživanju alkohola čim bolj izogibati (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. Opazano je bilo povečano tveganje za prirojene malformacije, povezane z uporabo benzodiazepinov v prvem trimesečju nosečnosti.

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 zavoro 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.

Zato midazolama ne uporabljamo med nosečnostjo, razen v nujnih primerih. Uporabi midazolama se pri porodu s carskim rezom izogibamo.

Pri uporabi midazolama med kirurškim posegom 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.

4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Midazolam močno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Sedacija, amnezija, oslABLJena koncentracija in oslABLJeno delovanje mišic lahko negativno vplivajo na sposobnost upravljanja motornih vozil ali strojev. Preden bolnik prejme midazolam, ga je treba opozoriti, naj ne vozi avta in upravlja stroja, 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 budnosti (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Pri injiciranju midazolama so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost ni znana oz. je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), ki so prikazani v Preglednici 4:

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 2: Pregled neželenih učinkov

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
neznana pogostnost	preobčutljivost, angioedem, anafilaktični šok
<i>Psihiatrične motnje</i>	
neznana pogostnost	stanje zmedenosti, dezorientacija, čustvene in razpoložljive motnje, spremembe libida fizična odvisnost od zdravila in odtegnitveni sindrom zloraba zdravil Paradoksne reakcije* vključno z nemir, vznemirjenost, razdražljivost, nervoza, sovražnost, jeza, agresivnost, tesnoba, nočne more, nenormalne sanje, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi škodljivi vedenjski učinki, paroksizmalno razburjenje
<i>Bolezni živčevja</i>	
neznana pogostnost	nenamerna gibanja (vključno s toničnimi/kloničnimi gibanji in mišičnim tremorjem)*, hiperaktivnost*

	sedacija (podaljšana in postoperacijska), zmanjšana budnost, somnolenca, glavoboli, 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, vazodilacija, tromboflebitis, tromboza
<i>Bolezni dihal</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 injiciranja
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
neznana pogostnost	padci, zlomi***
<i>Socialne okoliščine</i>	
neznana pogostnost	napad*

*O takih paradoksnih reakcijah na zdravilo so poročali zlasti med otroci in starejšimi bolniki (glejte poglavje 4.4)

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

*** Pri uporabnikih benzodiazepina so poročali o padcih in zlomih. Tveganje za padce in zlome se poveča pri osebah, ki sočasno jemljejo pomirjevala (vključno z alkoholnimi pijačami) in pri starejših bolnikih.

****zlasti po parenteralnem dajanju

Ledvična okvara: Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je večja verjetnost neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

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 krči (glejte poglavje 4.4). Poročali so o primerih zlorab zdravil.

Pojavili so se hudi kardiorespiratorni neželeni učinki. Življenjsko nevarni dogodki se pogostejše pojavijo pri odraslih, ki so starejši 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).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Obvladovanje

Nadzorujte bolnikove življenjsko pomembne 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. Pri uporabi aktivnega oglja je nujna zaščita dihal pri dremavih bolnikih. Pri mešanem zaužitju lahko uporabimo izpiranje želodca, vendar ne kot rutinski ukrep.

Pri hudi depresiji CŽS 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 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: hipnotiki in sedativi (derivati benzodiazepinov), oznaka ATC: N05CD08.

Mehanizem delovanja

Ključno delovanje benzodiazepinov je posledica okrepitve GABAnergične nevrotransmisije na inhibitornih sinapsah. V prisotnosti benzodiazepinov se afiniteta receptorja GABA za nevrotransmitter okrepi zaradi pozitivne alosterične modulacije, kar privede do povečanega delovanja sproščenega nevrotransmitterja 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 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 intramuskularni uporabi

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 dispozicije. 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 nobenega od doslej preizkušenih prenašalcev zdravil (celični iztočni prenašalec: P-glikoprotein; celični privzemni prenašalci: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP1B3.2, OATP1B3.2, OATP1B3.2, OATP1B1.2 in rOatp1b2, ki ga najdemo samo pri podganah).

Biotransformacija

Midazolam se skoraj v celoti izloči z biotransformacijo. Ocenjeno je da jetra izločijo 30-60 % odmerka. Midazolam se presnovi s hidroksilacijo preko izoenzima citokroma P450 CYP3A4, 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 % injiciranega odmerka) in se izločijo kot glukurokonjugiran 1'-hidroksimidazolam. Manj kot 1 % odmerka se izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja alfa-hidroksi-midazolama je krajši od 1 ure. Kadar se midazolam daje i.v., se kinetike izločanja ne razlikujejo od tistih 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 štirikrat večji.

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 je krajši kot pri odraslih (1 do 1,5 ure). Razlika je skladna z večjim presnovnim očistkom pri otrocih.

Novorojenčki

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

Bolniki s prekomerno telesno maso

Povprečni razpolovni čas je pri bolnikih s prekomerno telesno maso je daljši kot pri bolnikih, ki nimajo prekomerne telesne mase (5,9 ur v primerjavi z 2,3 ure). To je posledica povečanja približno 50 % 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 izločanje je lahko daljše v primerjavi s tistimi pri zdravih prostovoljcih (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 želenega učinka (glejte poglavje 4.4).

Kritično bolni bolniki

Pri kritično bolnih bolnikih je razpolovni čas izločanja midazolama podaljšan do šestkrat.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Razpolovni čas izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je večji 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

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

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine midazolama za injiciranje ali infundiranje se ne sme redčiti z raztopino dekstrana 60 mg/ml (6 %) (z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%)) v glukozi.

Raztopine midazolama za injiciranje ali infundiranje se ne sme mešati z alkalnimi raztopinami za injiciranje. V raztopinah natrijevega hidrogenkarbonata pride do obarjanja midazolama.

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

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rok uporabnosti po razredčenju

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

Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino treba uporabiti takoj.

Če se zdravila ne uporabi takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in navadno naj ne bi presegal 24 ur pri temperaturi +2 do +8 °C, razen če je razredčitev potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje zdravila

Ampule shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za 1 ml

Zdravilo Midazolam Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje se polni v 1 ml ampule iz prozornega stekla tipa I:

- z narezljanim odlomnim vratom z belo točko (one point cut – OPC) in rumenim trakom,
- z belim odlomnim vratom (z belim trakom) in rumenim trakom.

V kartonski škatli je 10 ampul.

Za 3 ml

Zdravilo Midazolam Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje se polni v 3 ml ampule iz prozornega stekla tipa I:

- z narezljanim odlomnim vratom z belo točko (one point cut – OPC) in modrim trakom,
- z belim odlomnim vratom (z belim trakom) in modrim trakom.

V kartonski škatli je 10 ampul.

Za 10 ml

Zdravilo Midazolam Accord 5 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje se polni v 10 ml ampule iz prozornega stekla tipa I:

- z narezljanim odlomnim vratom z belo točko (one point cut – OPC) in rdečim trakom,
- z belim odlomnim vratom (z belim trakom) in rdečim trakom.

V kartonski škatli je 1 ampula in 10 ampul.

Ampule so na voljo v pakiranju s pretisnim omotom ali s podstavkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Združljivost z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

- natrijev klorid 9 mg/ml raztopina (0,9 %)
- glukoza 50 mg/ml raztopina (5 %)
- glukoza 100 mg/ml raztopina (10 %)
- fruktoza 50 mg/ml raztopina (5 %)
- Ringerjeva raztopina
- Hartmannova raztopina

Ampule midazolama so namenjene za enkratno uporabo. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred uporabo je treba raztopino za injiciranje ali infundiranje vizualno pregledati. Uporabljati se sme le raztopine brez vidnih delcev.

Za neprekinjeno intravensko infundiranje se sme raztopino midazolama za injiciranje razredčiti v razponu 0,015 do 0,15 mg na ml z eno od zgoraj navedenih raztopin.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

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

H/09/01019/002-005,
H/09/01019/009-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 11. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 05. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 7. 2024