

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Midazolam B. Braun 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje	5 mg midazolama (v obliki midazolamijevega klorida, 5,56 mg).
------------------------	--

Ena 1 ml ampula vsebuje	5 mg midazolama (v obliki midazolamijevega klorida, 5,56 mg).
-------------------------	--

Ena 10 ml ampula vsebuje	50 mg midazolama (v obliki midazolamijevega klorida, 55,6 mg).
--------------------------	---

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij 2,2 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje
Bistra, brezbarvna vodna raztopina.
pH: od 2,9 do 3,7

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Midazolam B. Braun je kratko delujoče uspavalno, ki je indicirano:

Pri odraslih:

- **za sedacijo pri ohranjeni zavesti** pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi z lokalno anestezijo ali brez nje;
- **za splošno anestezijo:**
 - premedikacija pred indukcijo splošne anestezije,
 - indukcija splošne anestezije,
 - kot sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji;
- **za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego.**

Pri otrocih:

- **za sedacijo pri ohranjeni zavesti** pred in med diagnostičnimi ali terapevtskimi posegi z lokalno anestezijo ali brez nje;
- **za splošno anestezijo:**
 - premedikacija pred indukcijo splošne anestezije;
- **za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego.**

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Standardno odmerjanje

Midazolam je močan sedativ, ki ga je treba titrirati in dajati počasi. Titracija se močno priporoča, za varno doseganje želene stopnje sedacije glede na klinično potrebo, telesno stanje in starost bolnika ter sočasno uporabljena zdravila. Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabele ali kroničnih bolnikih in pediatričnih bolnikih je treba odmerek določiti previdno in ob upoštevanju dejavnikov tveganja povezanih s posameznim bolnikom.

Standardni odmerki so navedeni v spodnji preglednici. Dodatne podrobnosti so navedene v besedilu pod preglednico.

Preglednica 1: Standardni odmerki

Indikacija	Odrasli, stari < 60 let	Odrasli, stari ≥ 60 let/oslabei ali kronično bolni	Otroci
Sedacija pri ohranjeni zavesti	i.v. začetni odmerek: 2–2,5 mg titracijski odmerki: 1 mg skupni odmerek: 3,5–7,5 mg	i.v. začetni odmerek: 0,5–1 mg titracijski odmerki: 0,5–1 mg skupni odmerek: < 3,5 mg	i.v. pri bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let začetni odmerek: 0,05–0,1 mg/kg skupni odmerek: < 6 mg i.v. pri bolnikih, starih od 6 do 12 let začetni odmerek: 0,025–0,05 mg/kg skupni odmerek: < 10 mg rektalno pri bolnikih, starih > 6 mesecev 0,3–0,5 mg/kg i.m. pri bolnikih, starih od 1 do 15 let 0,05–0,15 mg/kg
Premedikacija pred anestezijo	i.v. 1–2 mg v ponovljenih odmerkih i.m. 0,07–0,1 mg/kg	i.v. začetni odmerek: 0,5 mg počasno postopno povečevanje odmerka po potrebi i.m. 0,025–0,05 mg/kg	rektalno pri bolnikih, starih > 6 mesecev 0,3–0,5 mg/kg i.m. pri bolnikih, starih od 1 do 15 let 0,08–0,2 mg/kg
Indukcija anestezije	i.v. 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 mg/kg brez premedikacije)	i.v. 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 mg/kg brez premedikacije)	
Sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji	i.v. intermitentni odmerki 0,03–0,1 mg/kg ali neprekinjena infuzija 0,03–0,1 mg/kg/uro	i.v. manjši odmerki od priporočenih za odrasle < 60 let	
Sedacija na oddelkih za intenzivno nego	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/uro		i.v. pri novorojenčkih ≤ 32 tednov gestacijske starosti 0,03 mg/kg/uro i.v. pri novorojenčkih, starih > 32 tednov in dojenčkih, starih do 6 mesecev 0,06 mg/kg/uro i.v. pri bolnikih, starih > 6 mesecev polnilni odmerek: 0,05–0,2 mg/kg vzdrževalni odmerek: 0,06–0,12 mg/kg/uro

Odmerki za sedacijo pri ohranjeni zavesti

Za sedacijo pri ohranjeni zavesti pred diagnostičnim ali kirurškim posegom se midazolam daje

intravensko.

Odmerek je treba prilagoditi posamezniku in ga titrirati; ne sme se ga dati hitro ali z enkratno bolusno injekcijo.

Nastop sedacije se lahko razlikuje individualno glede na telesno stanje bolnika in podrobnih okoliščin odmerjanja (npr. hitrosti dajanja, velikosti odmerka).

Po potrebi se lahko dajo dodatni odmerki glede na individualne potrebe.

Učinek zdravila nastopi približno 2 minuti po injiciranju. Največji učinek delovanja je dosežen v približno 5 do 10 minutah.

Odrasli

Intravensko injekcijo midazolama je treba dati počasi, s hitrostjo približno 1 mg v 30 sekundah.

Pri odraslih, mlajših od 60 let, je začetni odmerek od 2 do 2,5 mg, ki se ga da od 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi se lahko dajo dodatni odmerki po 1 mg.

Ugotovljeno je bilo, da srednji skupni odmerki znašajo 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 se dajanje začne z odmerkom od 0,5 do 1 mg od 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi se lahko dajo dodatni odmerki od 0,5 do 1 mg. Ker lahko pri teh bolnikih največji učinek nastopi počasneje, je treba dodatni midazolam titrirati zelo počasi in previdno. Skupni odmerek, večji od 3,5 mg, običajno ni potreben.

Pediatrična populacija

Intravenska uporaba: Midazolam je treba titrirati počasi, dokler se ne doseže želenega kliničnega učinka. Začetni odmerek midazolama je treba dajati 2 do 3 minute.

Nato je treba počakati dodatnih 2 do 5 minut za celotno oceno sedativnega učinka pred začetkom posega ali ponovitvijo odmerka.

Če je potrebna dodatna sedacija, se titriranje odmerka nadaljuje v majhnih odmerkih, dokler ni dosežena ustrezna stopnja sedacije.

Dojenčki in otroci, mlajši od 5 let, bodo morda potrebovali znatno večje odmerke (mg/kg) kot starejši otroci in mladostniki.

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

Rektalna uporaba: Skupni odmerek midazolama običajno znaša od 0,3 do 0,5 mg/kg. Rektalno dajanje raztopine se izvede s pomočjo plastičnega aplikatorja, ki je pritrjen na konec injekcijske brizge. Če je

volumen, ki ga je treba dati, premajhen, se lahko doda vodo do skupne volumna 10 ml. Celotni odmerek je treba dati naenkrat, ponovitvam rektalnega dajanja se je treba izogibati.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva, saj so razpoložljivi podatki pri tej populaciji omejeni.

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

Pri otrocih s telesno maso manj kot 15 kg uporaba raztopin midazolama v koncentracijah višjih od 1 mg/ml ni priporočljiva. Višje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

Odmerjanje pri premedikaciji pred splošno anestezijo

Premedikacija z midazolamom, ki se daje tik pred posegom, povzroči sedacijo (sproži zaspanost ali dremavost ter ublaži občutek zaskrbljenosti), relaksacijo mišic ter anterogradno amnezijo.

Midazolam se lahko daje tudi v kombinaciji z antiholinergiki.

Pri tej indikaciji je treba dati midazolam intravensko ali intramuskularno globoko v eno od velikih mišic 20 do 60 minut pred indukcijo anestezije, pri otrocih pa je najbolje, da se da 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, mlajše od 60 let, od 1 do 2 mg intravensko, ki se ga po potrebi lahko ponovi, oziroma od 0,07 do 0,1 mg/kg intramuskularno.

Če se midazolam daje odraslim, starejšim od 60 let, oslabelem ali kroničnim bolnikom, je treba odmerek zmanjšati in prilagoditi posamezniku. Priporočeni intravenski odmerek je 0,5 mg in ga je treba počasi povečevati, če je to potrebno. Priporočeni intramuskularni odmerek je 0,025 do 0,05 mg/kg, običajni odmerek pa je od 2 do 3 mg. V primeru sočasne uporabe anestetikov je treba odmerek midazolama zmanjšati.

Pediatrična populacija

Novorojenčki in otroci, stari do 6 mesecev

Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ni priporočljiva, ker so razpoložljivi podatki omejeni.

Otroci, starejši od 6 mesecev

Rektalna uporaba: Skupni odmerek midazolama, ki je običajno v območju od 0,3 do 0,5 mg/kg, je treba dati od 15 do 30 minut pred indukcijo anestezije.

Rektalno dajanje raztopine se izvede s pomočjo plastičnega aplikatorja, ki je pritrjen na konec injekcijske brizge. Če je volumen, ki ga je treba dati, premajhen, se lahko doda vodo do skupnega volumna 10 ml.

Intramuskularna uporaba: Ker je intramuskularna injekcija boleča, se ta način dajanja uporabi le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno. Odmerki midazolama v razponu med

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

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

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

Indukcija splošne anestezije

Odrasli

Kadar se midazolam uporablja za indukcijo anestezije pred uporabo drugih anestetikov, je odziv posameznega bolnika nanj različen. Odmerek je treba titrirati do želenega učinka glede na starost in klinično stanje bolnika.

Kadar se midazolam uporablja pred drugimi intravenskimi ali inhalacijskimi sredstvi za indukcijo anestezije ali v kombinaciji z njimi, je treba začetni odmerek vsakega od njih včasih znatno zmanjšati na 25 % običajnega začetnega odmerka posameznega sredstva.

Želena stopnja anestezije se doseže s postopno titracijo. Intravenski indukcijski odmerek midazolama je treba dati počasi in postopoma. Pri vsakem povečanju se lahko injicira največ 5 mg v 20 do 30 sekundah, med posameznimi odmerki naj pretečeta 2 minuti.

- Pri odraslih, mlajših od 60 let, ki so prejeli 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 intravensko). Če so za doseganje indukcije potrebni dodatni odmerki, se lahko uporabi odmerke, ki so približno 25 % večji, od začetnega odmerka, uporabljenega pri bolniku. Namesto tega se lahko indukcijo dokonča z inhalacijskimi anestetiki. V primerih, ko običajni odmerki ne zadoščajo, se lahko za indukcijo uporabi skupni odmerek do največ 0,6 mg/kg, vendar lahko taki povečani odmerki podaljšajo čas okrevanja.
- Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kronično bolnih, ki so prejeli premedikacijo, je treba odmerek bistveno zmanjšati, npr. na 0,05 do 0,15 mg/kg intravensko v 20 do 30 sekundah in počakati 2 minuti za učinek.
- Pri odraslih brez premedikacije, starejših od 60 let, so za indukcijo običajno potrebni večji odmerek midazolama; priporoča se začetni odmerek od 0,15 do 0,3 mg/kg. Bolniki brez premedikacije s hudo sistemsko boleznijo ali drugi oslabeledi bolniki običajno za indukcijo potrebujejo manjše odmerke midazolama. Običajno zadostuje začetni odmerek od 0,15 do 0,25 mg/kg.

Sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji

Odrasli

Midazolam se lahko daje kot sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji in sicer v majhnih intermitentnih intravenskih odmerkih (od 0,03 do 0,1 mg/kg) ali kot neprekinjeno intravensko infuzijo (od 0,03 do 0,1 mg/kg/uro), običajno v kombinaciji z analgetiki. Odmerki in intervali med njimi se razlikujejo glede na odziv posameznega bolnika.

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

Sedacija na oddelkih za intenzivno nego

Želena stopnja sedacije se doseže s postopno titracijo midazolama, ki ji sledi bodisi neprekinjena infuzija bodisi intermitentni bolus, glede na klinično potrebo, telesno stanje, starost in sočasno uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.5).

Odrasli

Intravenski polnilni odmerek: 0,03 do 0,3 mg/kg je treba dajati počasi in postopoma. Vsakokratno povečanje odmerka za 1 do 2,5 mg je treba vbrizgavati najmanj 20 do 30 sekund. Med posameznimi odmerki naj pretečeta 2 minuti.

Pri bolnikih s hipovolemijo, vazokonstrikcijo ali hipotermijo je treba polnilni odmerek zmanjšati ali izpustiti.

Kadar se midazolam daje v kombinaciji z močnimi analgetiki, je treba slednje dati najprej, da je mogoče sedativne učinke midazolama varno titrirati na že obstoječo sedacijo, ki jo povzročijo analgetiki.

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

Pri bolnikih s hipovolemijo, vazokonstrikcijo ali hipotermijo je treba vzdrževalni odmerek zmanjšati. Stopnjo sedacije je treba redno preverjati.

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

Otroci, starejši od 6 mesecev

Pri intubiranih in ventiliranih pediatričnih bolnikih je za želeni klinični učinek treba počasi intravensko dajati polnilni odmerek od 0,05 do 0,2 mg/kg vsaj 2 do 3 minute. Midazolama se ne sme vbrizgati s hitro intravensko injekcijo.

Polnilnemu odmerku sledi neprekinjena intravenska infuzija s hitrostjo od 0,06 do 0,12 mg/kg/uro (od 1 do 2 µg/kg/min). Hitrost infuzije se lahko po potrebi poveča ali zmanjša (običajno za 25 % začetne hitrosti infuzije ali hitrosti nadaljnjih infuzij), če je to potrebno. Za povečanje ali vzdrževanje želenega učinka se lahko dajo dodatni intravenski odmerki midazolama.

Pri uvajanju infuzije z midazolamom pri bolnikih s nestabilnim krvnim obtokom, je treba običajni polnilni odmerek titrirati v majhnih korakih in bolnika spremljati glede morebitne hemodinamske nestabilnosti, npr. hipotenzije. Ti bolniki so občutljivi na zaviralni učinek midazolama na dihanje, zato je treba pri njih skrbno nadzorovati hitrost dihanja in nasičenost krvi s kisikom.

Novorojenčki in otroci, stari do 6 mesecev

Midazolam je treba dati kot neprekinjeno intravensko infuzijo z začetno hitrostjo 0,03 mg/kg/uro (0,5 µg/kg/minuto) pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo ≤ 32 tednov oziroma 0,06 mg/kg/uro (1 µg/kg/minuto) pri novorojenčkih z gestacijsko starostjo > 32 tednov in otrocih, starih do 6 mesecev.

Intravenski polnilni odmerki pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih, starih do 6 mesecev, niso priporočljivi; namesto tega je bolje, da infuzija prvih nekaj ur teče hitreje, da se vzpostavijo terapevtske plazemske koncentracije.

Hitrost infuzije je treba skrbno in pogosto ponovno oceniti, zlasti po prvih 24 urah, da se da najmanjši možni učinkoviti odmerek in zmanjša možnost akumulacije zdravila.

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

Pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih s telesno maso manj kot 15 kg, uporaba raztopin midazolama s koncentracijo nad 1 mg/ml ni priporočljiva. Višje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

Uporaba pri posebnih skupinah

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je uporaba midazolama lahko povezana z izrazitejšo in podaljšano sedacijo, ki lahko vključuje klinično pomembno respiratorno in kardiovaskularno depresijo. Zato je treba midazolam pri tej skupini bolnikov odmerjati previdno in ga titrirati, dokler se ne doseže želeni učinek (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri okvari jeter se očistek intravenskega midazolama zmanjša, čemur sledi povečanje končnega razpolovnega časa. 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).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na midazolam, benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sedacija pri ohranjeni zavesti pri bolnikih s hudo respiratorno insuficienco ali akutno respiratorno depresijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Midazolam lahko dajejo le izkušeni zdravniki v okolju, ki je popolnoma opremljeno za spremljanje in podporo respiratorne in kardiovaskularne funkcije, ter osebe, ki so posebej usposobljene za prepoznavanje in obvladovanje pričakovanih neželenih dogodkov, vključno s srčno-pljučnim oživljanjem.

Poročali so o hudih neželenih učinkih na srce in dihalo. 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 pri indikaciji sedacije pri ohranjeni zavesti pri bolnikih z okvarjeno respiratorno funkcijo.

Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebno občutljivi za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je pri njih nujno potrebna titracija v majhnih korakih, dokler ni dosežen klinični učinek, ter skrbno spremljanje hitrosti dihanja in nasičenosti krvi s kisikom.

Če se midazolam uporablja za premedikacijo, je treba bolnika po dajanju ustrezno opazovati, ker so posamezniki različno občutljivi in se lahko pojavijo simptomi prevelikega odmerjanja.

Posebna previdnost je potrebna pri dajanju midazolama bolnikom z velikim tveganjem:

- odraslim, starejšim od 60 let;
- kronično bolnim ali oslabeлим bolnikom, na primer:
 - bolnikom s kronično respiratorno insuficienco,
 - bolnikom s kronično ledvično odpovedjo,
 - bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter (benzodiazepini lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter povzročijo ali poslabšajo encefalopatijo),
 - bolnikom z oslabljenim delovanjem srca,
 - pediatričnim bolnikom, predvsem tistim z nestabilnim delovanjem srca in obtočil.

Pri teh bolnikih z velikim tveganjem so potrebni manjši odmerki (glejte poglavje 4.2) in neprekinjeno spremljanje za pojav zgodnjih znakov sprememb življenjskih funkcij.

Kot pri uporabi katere koli učinkovine z zaviralnim delovanjem na centralni živčni sistem (CŽS) in/ali mišičnih relaksantov, je potrebna posebna previdnost pri uporabi midazolama pri bolnikih z miastenijo gravis.

Toleranca

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

Odvisnost

Pri dolgotrajni uporabi midazolama za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego je treba upoštevati, da se lahko razvije telesna odvisnost od midazolama. Tveganje za odvisnost narašča z odmerkom in trajanjem zdravljenja, večje pa je tudi pri bolnikih, ki imajo v zdravstveni anamnezi zlorabo alkohola in/ali drog (glejte poglavje 4.8).

Odtegnitveni simptomi

Med dolgotrajnim zdravljenjem z midazolamom na oddelku za intenzivno nego se lahko razvije telesna odvisnost. Zato se lahko pri nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Pojavijo se lahko naslednji simptomi: glavobol, driska, bolečine v mišicah, huda vznemirjenost, napetost, nemir, zmedenost, razdražljivost, motnje spanja, spremembe razpoloženja, halucinacije in konvulzije. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: depersonalizacija, odrevenelost in mravljinčenje okončin, preobčutljivost na svetlobo, hrup in telesni stik. Ker je tveganje za nastanek odtegnitvenih simptomov večje pri nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov.

Amnezija

Pri terapevtskih odmerkih se lahko pojavi anterogradna amnezija (pogosto je ta učinek zelo zaželen, na primer pred in med kirurškimi in diagnostičnimi posegi). Trajanje amnezije je neposredno povezano z danim odmerkom, pri večjih odmerkih pa se tveganje povečuje.

Podaljšanje amnezije lahko predstavlja težave pri ambulantnih bolnikih, ki naj bi jih po posegu odpustili.

Po parenteralni uporabi midazolama je mogoče bolnike odpustiti iz bolnišnice ali ordinacije le, če imajo spremstvo.

Paradoksne reakcije

Pri uporabi midazolama so poročali o paradoksnih reakcijah, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, nehoteni gibi (vključno s toničnimi/kloničnimi konvulzijami in mišičnim tremorjem), hiperaktivnost, sovražnost, blodnje, jeza, agresivnost, tesnoba, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi neželeni vedenjski učinki, nenadni napadi vznemirjenosti in napadi. Te reakcije se lahko pojavijo pri velikih odmerkih in/ali pri hitrem injiciranju. Najpogosteje so o teh reakcijah poročali pri otrocih in starejših. Če se pojavijo te reakcije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s tem zdravilom.

Apneja v spanju

Pri bolnikih s sindromom apneje v spanju je treba midazolam uporabljati zelo previdno in bolnike redno spremljati.

Spremenjeno izločanje midazolama

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

Izločanje midazolama je lahko zapozneno tudi pri bolnikih z motnjami v delovanju 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 nekdanjih nedonošenčkov, ki niso bili intubirani. Pazljivo je treba spremljati hitrost dihanja in nasičenost krvi s kisikom. Pri novorojenčkih se je treba izogibati hitremu injiciranju zdravila. Pri novorojenčkih je delovanje organov zmanjšano in/ali nedozorelo, zato so občutljivi tudi za močne in/ali dolgotrajne učinke midazolama na dihanje. Pri pediatričnih bolnikih z nestabilnim delovanjem srca in obtočil, so poročali o hemodinamskih neželenih dogodkih, zato se je pri tej skupini bolnikov treba izogibati hitremu intravenskemu dajanju zdravila.

Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev

Pri tej skupini bolnikov je midazolam indiciran samo za sedacijo na oddelkih za intenzivno nego. Pediatrični bolniki, mlajši od 6 mesecev, so še posebej dovzetni za obstrukcijo dihalnih poti in hipoventilacijo, zato je treba odmerek titrirati v majhnih korakih, dokler se ne doseže klinični učinek, potrebno pa je tudi skrbno spremljanje hitrosti dihanja in nasičenosti s kisikom (glejte tudi poglavje 'Nedonošenčki in novorojenčki' zgoraj).

Sočasna uporaba alkohola/zaviralcev CŽS

Sočasni uporabi midazolama z alkoholom in/ali zaviralci CŽS se je treba izogibati. Takšna sočasna uporaba lahko poveča klinične učinke midazolama, kar lahko vključuje hudo sedacijo, ki bi lahko povzročila komo ali smrt, ali klinično pomembno respiratorno depresijo (glejte poglavje 4.5).

Zdravstvena anamneza zlorabe alkohola ali drog

Midazolamu, kot tudi drugim benzodiazepinom, se je treba izogibati pri bolnikih z zdravstveno anamnezo zlorabe alkohola ali drog.

Merila za odpust

Po prejemu midazolama se bolnike lahko odpusti iz bolnišnice ali zdravniške ordinacije le, če to priporoči lečeči zdravnik in če imajo spremstvo. Priporočljivo je, da ima bolnik po odpustu domov spremstvo.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 2,19 mg natrija na 1 ml ampulo, kar je enako 0,11 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 21,94 mg natrija na 10 ml ampulo, kar je enako 1,01 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Midazolam se presnavlja z encimi citokroma P450 3A4 (CYP3A4 in CYP3A5). Zaviralci in induktorji CYP3A4 lahko povečajo oziroma zmanjšajo koncentracije v plazmi in posledično učinke midazolama, zato je treba odmerek ustrezno prilagoditi.

Farmakokinetične interakcije z zaviralci ali induktorji citokroma CYP3A4 so izrazitejše pri peroralni uporabi v primerjavi z intravensko uporabo midazolama, še posebej zato, ker je CYP3A4 prisoten tudi v zgornjih prebavilih. Pri peroralni uporabi se spremenita tako sistemski očistek kot razpoložljivost, medtem ko pri parenteralnem dajanju pride le do spremembe v sistemskega očistku. Po enkratnem intravenskem odmerku midazolama bo posledica na maksimalni klinični učinek zaradi zaviranja CYP3A4 manjša, medtem ko se trajanje učinka lahko podaljša. Vendar pa sta po dolgotrajnem odmerjanju midazolama jakost in trajanje učinka povečana ob zaviranju delovanja CYP3A4.

Študij o vplivu modulacije CYP3A4 na farmakokinetiko midazolama po rektalni in intramuskularni uporabi ni na voljo. Pričakovati je, da bodo te interakcije manj izrazite pri rektalni, kot pri peroralni uporabi, ker se izognemo prebavilom, medtem ko se pri intramuskularni uporabi učinki modulacije CYP3A4 ne bi smeli veliko razlikovati od tistih, ki so jih opazili pri intravenski uporabi midazolama.

Zato se med uporabo midazolama priporoča natančno spremljanje kliničnih učinkov in življenjskih znakov, pri čemer je treba upoštevati, da so učinki po sočasni uporabi z zaviralcem CYP3A4 lahko močnejši in dolgotrajnejši, četudi se ta uporabi le enkrat. Upoštevati je treba, da uporaba velikih odmerkov ali dajanje dolgotrajnih infuzij midazolama bolnikom, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, lahko povzroči dolgotrajne hipnotične učinke, zapoznelo okrevanje in respiratorno depresijo, zaradi česar je treba odmerke prilagoditi.

V povezavi z indukcijo je treba upoštevati, da je za postopek indukcije potrebnih več dni, da doseže svoj največji učinek, pa tudi več dni, da ta učinek izgine. V nasprotju z nekajdnevnim zdravljenjem z induktorjem je pričakovati, da bo kratkotrajno zdravljenje povzročilo manj izrazite medsebojne interakcije z midazolamom. Vendar pri močnih induktorjih pomembne indukcije tudi po kratkotrajnem zdravljenju ni mogoče izključiti.

Ni znano, da bi midazolam spremenil farmakokinetiko drugih zdravil.

Preglednica 2: Interakcije med midazolamom in zdravili, ki zavirajo CYP3A

Zdravilo	Interakcije pri intravenski uporabi midazolama^a
Azolni antimikotiki^b	
Ketokonazol, vorikonazol	Ketokonazol in vorikonazol sta povečala plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 5-krat oziroma 3- do 4-krat, medtem ko se je končni razpolovni čas podaljšal za približno 3-krat. Če se midazolam daje parenteralno skupaj s tema močnima zaviralcema CYP3A, je treba to storiti na oddelku za intenzivno nego ali v podobnem okolju, ki omogoča skrbno klinično spremljanje in ustrezno zdravstveno oskrbo v primeru respiratorne depresije in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o postopnem odmerjanju in prilagajanju odmerkov, še posebej pri dajanju večkratnih intravenskih odmerkov midazolama. Enako priporočilo lahko velja tudi za druge azolne antimikotike, saj so poročali o povečanih sedativnih učinkih intravensko danega midazolama, čeprav v manjšem obsegu.
Flukonazol, itraconazol	Tako flukonazol kot itraconazol sta povečala plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 2- do 3-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa za 2,4-krat za itraconazol in 1,5-krat za flukonazol.
Posakonazol	Posakonazol je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 2-krat.

Makrolidni antibiotiki	
Eritromicin	Eritromicin je povzročil povečanje plazemskih koncentracij intravenskega midazolama za približno 1,6- do 2-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa midazolama za 1,5- do 1,8-krat.
Klaritromicin	Klaritromicin je povečal plazemske koncentracije midazolama za do 2,5-krat, kar je bilo povezano s podaljšanjem končnega razpolovnega časa za 1,5- do 2-krat.
Telitromicin, Roksitromicin	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Telitromicin je povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 6-krat. Čeprav ni na voljo informacij o roksitromicinu, uporabljenem sočasno z intravenskim midazolamom, pa blagi učinek peroralnega midazolama v obliki tablet na končni razpolovni čas, ki se podaljša za 30 %, kaže, da bi lahko bili učinki roksitromicina na intravenski midazolam manjši.
Intravenski anestetiki	
Propofol	Intravenski propofol je zvišal vrednost AUC in podaljšal razpolovni čas intravenskega midazolama za 1,6-krat.
Zaviralci proteaze^c	
Sakvinavir in drugi zaviralci proteaze HIV (virusa humane imunske pomanjkljivosti)	Sočasna uporaba z zaviralci proteaze lahko močno poveča koncentracijo midazolama. Po sočasni uporabi z lopinavirjem okrepljenim z ritonavirjem so se koncentracije intravenskega midazolama v plazmi povečale za 5,4-krat, kar je bilo povezano s podobnim podaljšanjem končnega razpolovnega časa. Če se parenteralni midazolam daje sočasno z zaviralci proteaze HIV, je treba upoštevati zgornji nasvet za azolne antimikotike, ketokonazol in vorikonazol.
Zaviralci proteaze virusa hepatitisa C (HCV)	Boceprevir in telaprevir zmanjšata očistek midazolama. Ta učinek je povzročil 3,4-kratno povečanje vrednosti AUC midazolama po intravenskem dajanju in podaljšal njegov razpolovni čas izločanja za 4-krat.
Zaviralci kalcijevih kanalčkov	
Diltiazem	Enkratni odmerek diltiazema, ki so ga prejeli bolniki na operaciji za vzpostavitev obkroga koronarne arterije, je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 25 %, končni razpolovni čas pa se je podaljšal za 43 %. To je manj kot po peroralni uporabi midazolama, po kateri so opazili 4-kratno povečanje.
Verapamil	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Verapamil je povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 3-krat. Končni razpolovni čas midazolama se je podaljšal za 41 %.

Različna zdravila/zdravila rastlinskega izvora	
Atorvastatin	Atorvastatin je povzročil 1,4-kratno povečanje plazemskih koncentracij intravenskega midazolama v primerjavi s kontrolno skupino.
Fentanil	Intravenski fentanil je šibak zaviralec izločanja midazolama: vrednost AUC in razpolovni čas intravensko danega midazolama sta se ob prisotnosti fentanila povečala za 1,5-krat.
Nefazodon	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Nefazodon je povečal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 4,6-krat, njegov končni razpolovni čas pa se je podaljšal za 1,6-krat.
Aprepitant	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Aprepitant je pri odmerkih 80 mg/dan in več, v odvisnosti od odmerka, povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama za približno 3,3-krat, njegov končni razpolovni čas pa se je podaljšal za približno 2-krat.
Zaviralci tirozin kinaze	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Pokazalo se je, da so zaviralci tirozin kinaze močni zaviralci CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) ali <i>in vivo</i> (idelalizib). Po sočasni uporabi idelaliziba se je izpostavljenost peroralnemu midazolamu v povprečju povečala za 5,4-krat.
Antagonisti receptorjev NK1	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Antagonisti receptorjev NK1 (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) so v odvisnosti od odmerka povečali plazemske koncentracije peroralnega midazolama za približno 2,5- do 3,5-krat, njegov končni razpolovni čas pa se je podaljšal za približno 1,5- do 2-krat.
Drugo	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Pri številnih zdravilih ali zdravilih rastlinskega izvora so opazili šibko interakcijo z izločanjem midazolama s sočasnimi spremembami v njegovi izpostavljenosti (sprememba vrednosti AUC za < 2-krat) (everolimus, ciklosporin, simeprevir, propiverin). Pričakovati je, da bodo te šibke interakcije po intravenski uporabi še šibkejšje.

^a Za nekatere interakcije so navedene dodatne informacije o peroralni uporabi midazolama. Interakcije z zaviralci CYP3A so bolj izrazite pri peroralni uporabi midazolama kot pri intravenski uporabi. Zdravilo Midazolam B. Braun ni indicirano za peroralno uporabo.

^b Če se midazolam daje peroralno skupaj z azolnim antimikotikom (zlasti s ketokonazolom, itrakonazolom ali vorikonazolom), je izpostavljenost midazolamu drastično višja v primerjavi z intravenskim dajanjem.

^c Na podlagi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama precej višje pri peroralnem dajanju midazolama. Zaradi tega se zaviralcev proteaze ne sme dajati sočasno s peroralno uporabljenim midazolamom.

Preglednica 3: Interakcije med midazolamom in zdravili, ki inducirajo CYP3A

Zdravilo	Interakcije pri intravenski uporabi midazolama^a
Rifampicin	Rifampicin je zmanjšal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za približno 60 % po 7 dneh uporabe rifampicina v odmerku 600 mg/dan. Končni razpolovni čas se je skrajšal za približno 50–60 %. <i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Rifampicin je pri zdravih osebah zmanjšal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za približno 96 %, njegovi psihomotorični učinki pa so skoraj v celoti izginili.
Karbamazepin, fenitoin	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Ponavljajoči se odmerki karbamazepina ali fenitoina so povzročili zmanjšanje plazemskih koncentracij peroralnega midazolama za do 90 % ter skrajšanje končnega razpolovnega časa za 60 %.
Mitotan, enzalutamid	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Zelo močna indukcija CYP3A4, opažena po jemanju mitotana ali enzalutamida, je pri bolnikih z rakom povzročila izrazito in dolgotrajno zmanjšanje koncentracije midazolama. Vrednost AUC peroralno uporabljenega midazolama se je zmanjšala na 5 % oz. 14 % normalne vrednosti.
Ticagrelor	Ticagrelor je šibek induktor CYP3A in ima le majhne učinke na izpostavljenost intravensko danemu midazolamu (–12 %) in 4-hidroksimidazolamu (–23 %).
Klobazam, efavirenz	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Klobazam in efavirenz sta šibka induktorja presnove midazolama in zmanjšata vrednost AUC izhodne spojine za približno 30 %. To povzroči 4- do 5-kratno povečanje razmerja aktivnega presnovka (1'-hidroksimidazolama) glede na izhodno spojino, vendar klinični pomen te spremembe ni znan.
Vemurafenib	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Vemurafenib modulira izoencime CYP in blago inducira CYP3A4. Dajanje ponavljajočih odmerkov je povzročilo povprečno 39 % (do 80 % pri posameznikih) zmanjšanje izpostavljenosti peroralnega midazolama.
Zdravila rastlinskega izvora in hrana	
Šentjanževka	Šentjanževka je zmanjšala plazemske koncentracije midazolama za približno 20-40 %, kar je bilo povezano s skrajšanjem končnega razpolovnega časa za približno 15-17 %. Učinek indukcije CYP3A4 se lahko razlikuje glede na lastnosti posameznega izvlečka šentjanževke.
Kvercetin	<i>Informacije v zvezi s peroralnim midazolamom</i> Kvercetin (prisoten tudi v ginku bilobi) in panax ginseng šibko inducirata encime in zmanjšata izpostavljenost midazolamu po peroralni uporabi za približno 20-30 %.
Akutno izpodrivanje z beljakovin	
Valprojska kislina	Povečanja koncentracije prostega midazolama zaradi vezave valprojske kisline in izpodrivanja midazolama z vezavnih mest na plazemskih beljakovinah ni mogoče izključiti. Klinični pomen takšnega medsebojnega delovanja ni znan.

^a Za nekatere interakcije so navedene dodatne informacije o peroralni uporabi midazolama. Interakcije z induktorji CYP3A so izrazitejše pri peroralnem midazolamu kot pri intravenskem. Zdravilo Midazolam B. Braun ni indicirano za peroralno uporabo.

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

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 za nadomestno zdravljenje), antipsihotike, druge benzodiazepine, ki se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki, barbiturate, propofol, ketamin, etomidat, sedativne antidepresive, starejše H1-antihistaminike in antihipertenzive, ki delujejo na CŽS.

Alkohol lahko izrazito poveča sedativni učinek midazolama. V primeru uporabe midazolama se je treba uživanju alkohola strogo izogibati.

Midazolam zniža minimalno alveolarno koncentracijo (MAC, Minimum Alveolar Concentration) inhalacijskih anestetikov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni dovolj podatkov, da bi lahko ocenili varnost midazolama med nosečnostjo. Študije na živalih ne kažejo teratogenega učinka, so pa tako kot pri drugih benzodiazepinih opazili toksične učinke na plod.

Podatkov o vplivu na nosečnost v prvih dveh trimesečjih ni na voljo. Domneva se, da je uporaba benzodiazepinov med prvim trimesečjem nosečnosti povezana s povečanim tveganjem za prirojene okvare.

Uporaba velikih odmerkov midazolama v zadnjem trimesečju nosečnosti, med porodom ali kadar so ga uporabljali za indukcijo anestezije pri carskem rezu, so poročali o neželenih učinkih na mater ali plod (nevarnost aspiracije pri materi, nepravilnosti v srčnem utripu pri plodu, hipotonija, slaba sposobnost sesanja, hipotermija in respiratorna depresija pri novorojenčku).

Če so matere v zadnjem trimesečju nosečnosti dlje časa prejemale benzodiazepine, se pri dojenčkih lahko razvije telesna odvisnost in se v poporodnem obdobju lahko pojavijo odtegnitveni sindromi.

Zato se midazolam med nosečnostjo lahko uporablja, če je nujno potrebno, vendar se je uporabi midazolama pri carskem rezu priporočljivo izogibati.

Tveganje za novorojenčka je treba upoštevati v primeru uporabe midazolama za katero koli operacijo blizu roka poroda.

Dojenje

Midazolam v majhnih količinah prehaja v materino mleko. Doječim materam je treba svetovati, naj po prejemu midazolama za 24 ur prekinejo dojenje.

Plodnost

Podatkov ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sedacija, amnezija, zmanjšana pozornost in oslABLJENO delovanje mišic lahko negativno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Preden bolnik prejme midazolam, ga je treba opozoriti, naj ne vozi vozila ali upravlja strojev, dokler popolnoma ne okreva. Zdravnik mora odločiti, kdaj lahko s temi aktivnostmi nadaljuje.

Priporočljivo je, da ima bolnik pri odpustu domov spremstvo.

Pri pomanjkanju spanja ali uživanju alkohola se poveča verjetnost zmanjšane budnosti.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pri injiciranju midazolama so poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov (s pogostnostjo neznana, pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivost, angioedem, anafilaktični šok.

Psihiatrične motnje

Zmedenost, dezorientacija, čustvene motnje in motnje razpoloženja, spremembe libida.

Agitacija*, sovražnost*, jeza*, agresivnost*, vznemirjenost*.

Telesna odvisnost od zdravila in odtegnitveni sindrom, zloraba zdravila.

Bolezni živčevja

Sedacija (podaljšana in pooperativna), zmanjšana budnost, somnolenca, glavobol, omotica, ataksija, anterogradna amnezija, katere trajanje je neposredno povezano z danim odmerkom. Anterogradna amnezija je lahko še vedno prisotna po koncu postopka, v posameznih primerih pa so poročali o podaljšani amneziji (glejte poglavje 4.4).

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih so pogosteje poročali o konvulzijah.

Konvulzije zaradi odtegnitve zdravila.

Nehoteni gibi (vključno s toničnimi/kloničnimi gibi in mišičnim tremorjem)*, hiperaktivnost*.

Srčne bolezni

Srčni zastoj, bradikardija, Kounisov sindrom**.

Žilne bolezni

Hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Respiratorna depresija, apneja, respiratorni zastoj, dispneja, laringospazem, kolcanje.

Bolezni prebavil

Navzea, bruhanje, zaprtje, suha usta.

Bolezni kože in podkožja

Izpuščaj, urtikarija, pruritus.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Utrujenost, eritem in bolečina na mestu injiciranja.

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Padci, zlomi. Tveganje za padce in zlome kosti je večje pri bolnikih, ki sočasno jemljejo sedative (vključno s pitjem alkoholnih pijač) in pri starejših bolnikih.

Socialne okoliščine

Napad*.

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

Okvara ledvic: Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je večja verjetnost za pojav neželenih učinkov zdravila (glejte poglavje 4.2).

****zlasti po parenteralnem dajanju**

Odvisnost: Uporaba midazolama – tudi terapevtskih odmerkov – lahko privede do razvoja telesne odvisnosti. Po dolgotrajni intravenski uporabi lahko prekinitev zdravljenja, zlasti nenadno prekinitev zdravljenja z zdravilom, spremljajo odtegnitveni simptomi, vključno s konvulzijami (glejte poglavje 4.4). Poročali so o primerih zlorabe zdravila.

Pojavljajo se hudi neželeni učinki na srce in dihal. Verjetnost za pojav življenjsko ogrožajočih zapletov je večja pri odraslih, starejših od 60 let, in tistih z že obstoječo respiratorno insuficienco ali oslabljenim delovanjem srca, zlasti v primeru prehitrega injiciranja ali dajanja velikih 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 pogosto povzroči dremavost, ataksijo, dizatrijo in nistagmus. Preveliko odmerjanje midazolama je le redko življenjsko nevarno, če se zdravilo uporablja samostojno, lahko pa povzroči arefleksijo, hipotenzijo, kardiorespiratorno depresijo, apnejo in v redkih primerih komo.

Če pride do kome, ta običajno traja nekaj ur. Učinek je lahko dolgotrajen in klinično pomemben, zlasti pri starejših bolnikih. Učinki benzodiazepinov na respiratorno depresijo so veliko resnejši pri bolnikih z boleznijo dihal.

Benzodiazepini okrepijo učinke drugih zaviralcev CŽS, vključno z alkoholom.

Zdravljenje

V večini primerov je potrebno le spremljanje življenjskih funkcij. Pri ukrepih ob prevelikem odmerjanju je treba posebno pozornost nameniti respiratornim in kardiovaskularnim funkcijam pri bolnikih na oddelku za intenzivno nego. V primeru hude zastrupitve, ki jo spremlja koma ali respiratorna depresija, je indiciran antagonist benzodiazepinov, flumazenil. Ta ima kratek razpolovni čas, zato je bolnike, ki ga prejmejo, treba spremljati, ko njegovi učinki popustijo.

Previdnost je potrebna, kadar se flumazenil uporabi v primeru prevelikega odmerjanja več različnih zdravil in pri bolnikih z epilepsijo, ki se že zdravijo z benzodiazepini.

Flumazenila se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo s tricikličnimi antidepresivi ali epileptogenimi zdravili, ali pri bolnikih z nenormalnim elektrokardiogramom (s podaljšanim intervalom QRS ali QT).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

hipnotiki in sedativi, benzodiazepini; oznaka ATC: N05CD08.

Midazolam ima hipnotične in sedativne učinke, za katere je značilno, da nastopijo hitro in trajajo kratek čas. Deluje pa tudi kot anksiolitik, antikonvulziv in mišični relaksant. Midazolam po enkratnem in/ali večkratnih odmerkih zmanjša psihomotorično funkcijo, vendar povzroči minimalne hemodinamske spremembe.

Benzodiazepini delujejo na CŽS preko povečanja gabaergične nevrotransmisije v inhibicijskih sinapsah. V prisotnosti benzodiazepinov se afiniteta receptorja GABA za nevrotransmitter poveča zaradi pozitivne alosterične modulacije, kar povzroči povečano delovanje sproščenega GABA na postsinaptični transmembranski tok kloridnih ionov.

Kemijsko je midazolam derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Čeprav je prosta baza lipofilna snov, ki je slabo topna v vodi, bazični dušik na mestu 2 imidazobenzodiazepinskega obroča omogoča učinkovini midazolamu tvorbo vodotopnih soli s kislinami, pri čemer nastane stabilna raztopina za injiciranje, ki jo bolniki dobro prenašajo. To je skupaj s hitro presnovno transformacijo razlog za hiter nastop in kratko trajanje učinkov. Zaradi majhne toksičnosti ima midazolam širok terapevtski spekter.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

- Po intramuskularnem injiciranju

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

- Po rektalni uporabi

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

Porazdelitev

Pri intravenskem injiciranju midazolama krivulja plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa pokaže eno ali dve ločeni fazi porazdelitve.

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je od 0,7 do 1,2 l/kg.

Od 96 do 98 % midazolama se veže na plazemske beljakovine. Večji del vezave na plazemske beljakovine poteka preko albumina.

Midazolam počasi in v zanemarljivih količinah prehaja v cerebrospinalno tekočino.

Pri ljudeh midazolam dokazano počasi prehaja skozi placento in vstopi v krvni obtok ploda.

Majhne količine midazolama so prisotne v materinem mleku.

Presnova

Midazolam se skoraj v celoti izloči z biotransformacijo.

Delež odmerka, ki se izloči skozi jetra, je ocenjen na 30 do 60 %.

Midazolam se hidroksilira preko izoenzimov citokroma P450 CYP3A4 in CYP3A5, glavni presnovek v urinu in plazmi pa je alfa-hidroksimidazolam. Plazemske koncentracije alfa-hidroksimidazolama znašajo 12 % plazemske koncentracije izhodne spojine. Alfa-hidroksimidazolam je farmakološko aktiven, vendar le minimalno prispeva (približno 10 %) k učinkom intravenskega midazolama.

Izločanje

Pri mladih zdravih prostovoljcih je razpolovni čas izločanja midazolama v razponu od 1,5 do 2,5 ure. Razpolovni čas izločanja presnovka je krajši od 1 ure, zato se po dajanju midazolama koncentraciji matične spojine in glavnega presnovka sočasno zmanjšujeta.

Plazemski očistek midazolama je v razponu 300-500 ml/min.

Presnovki midazolama se v glavnem izločajo skozi ledvice: 60-80 % odmerka se izloča z urinom v obliki glukurokonjugiranega alfa-hidroksimidazolama.

Manj kot 1 % odmerka se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Kinetika izločanja midazolama v obliki intravenske infuzije se ne razlikuje od kinetike izločanja pri bolusni injekciji. Ponavljajoča se uporaba midazolama ne inducira encimov, ki presnavljajo zdravilo.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

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

Otroci

Hitrost absorpcije po rektalnem dajanju pri otrocih je podobna kot pri odraslih, biološka uporabnost pa je manjša (5-18 %). Razpolovni čas izločanja po intravenski in rektalni uporabi je pri otrocih, starih od 3 do 10 let, krajši (1-1,5 ure) v primerjavi s tistim pri odraslih. Razlika je skladna s povečanim presnovnim očistkom pri otrocih.

Novorojenčki

Pri novorojenčkih je razpolovni čas izločanja v povprečju 12 ur, kar je verjetno posledica nedozorelosti jeter, očistek pa je manjši (glejte poglavje 4.4). Pri novorojenčkih z okvaro jeter in ledvic, povezano z asfiksijo, obstaja tveganje za nastanek nepričakovano visoke koncentracije midazolama v serumu zaradi znatno zmanjšane in variabilnega očistka.

Bolniki s prekomerno telesno maso

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

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s cirozo je lahko očistek manjši, izločanje pa daljše kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokinetika nevezanega midazolama se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ne spremeni. Farmakološko blago aktiven glavni presnovek midazolama, 1'-hidroksimidazolam glukuronid, ki se izloča skozi ledvice, se pri bolnikih s hudo okvaro ledvic kopiči. To kopičenje lahko povzroči podaljšano sedacijo. Zato je treba midazolam uporabljati previdno in ga titrirati, dokler se ne doseže želeni učinek (glejte poglavje 4.4).

Kritično bolni bolniki

Razpolovni čas izločanja midazolama pri kritično bolnih bolnikih je do šestkrat daljši.

Bolniki s srčnim popuščanjem

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Študije pri novorojenih miših kažejo, da bi midazolam lahko sprožil apoptotsko nevrodegeneracijo pri razvijajočih se možganih miši, zlasti pri uporabi v kombinaciji z drugimi anestetiki. Vendar pa se ti učinki pri ljudeh niso pojavljali in odmerki, ki so ga uporabljali pri miših, je bil večji od priporočenega odmerka midazolama pri novorojenčkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
10-odstotna klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Midazolam B. Braun je lahko nezdružljivo z alkalnimi parenteralnimi pripravki, vključno z raztopinami za parenteralno prehrano z alkalnim pH.

Midazolama se zaradi kemijske nezdružljivosti in nastanka oborine ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo hidrogenkarbonat, ali z drugimi alkalnimi raztopinami, aminoglikozidi, amoksicilinom, aminofilinom, fosfati ali fenotiazini.

Zdravila se ne sme redčiti z raztopinami dekstrana.

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

V literaturi so poročali o nezdružljivosti pripravkov, ki vsebujejo midazolam, s pripravki za injiciranje, ki vsebujejo naslednje učinkovine:

aciklovir	imipenem
albumin	natrijev mezlocilinat
alteplaza (aktivator humanega plazminogena)	natrijev omeprazolat
natrijev amoksicilinat	natrijev fenobarbitalat

natrijev acetazolamidat
bumetanid
deksametazon-21-dihidrogenfosfat
diazepam
dimenhidrinat
dinatrijev metotreksat
enoksimon
flekainidijev acetat
fluorouracil
folna kislina
natrijev foskarnetat
natrijev furosemidat

natrijev fenitoinat
perfenazinenantat
kalijev kanrenoat
ranitidinijev klorid
natrijev hidrokortizon-21-hidrogensukcinat
natrijev sulbaktamat/natrijev ampicilinat
teofilin
natrijev tiopentalat
trimetoprim/sulfametoksazol
trometamol
urokinaza

6.3 Rok uporabnosti

- Neodprto

Steklene ampule: 3 leta
Polietilenske ampule: 2 leti

– Po prvem odprtju vsebnika

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

– Po redčenju

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri sobni temperaturi in 3 dni pri 5 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčene raztopine uporabiti takoj po pripravi. Če jih ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja odprtega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- ampule iz brezbarvnega stekla tipa I
vsebina: 1 ml
velikosti pakiranja: pakiranje po 10 ampul
- ampule iz brezbarvnega stekla tipa I
vsebina: 10 ml
velikosti pakiranja: pakiranje po 5 ali 10 ampul
- prozorne ampule iz polietilena (polietilen z nizko gostoto (LDPE, low-density polyethylene))
vsebina: 10 ml
velikosti pakiranja: pakiranje po 4, 10 ali 20 ampul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdravilo je na voljo v enodmernih vsebnikih. Neuporabljeno vsebino odprtih vsebnikov je treba takoj

zavreči.

Zdravilo Midazolam B. Braun se lahko redči:

- z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida,
- s 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze,
- z Ringerjevo raztopino in
- s Hartmannovo raztopino

do končne koncentracije 15 mg midazolama na 100–1000 ml raztopine za infundiranje.

Združljivost z drugimi raztopinami morate preveriti pred mešanjem.

Raztopino lahko uporabite le, če je bistra in brezbarvna in če sta vsebnik in zamašek nepoškodovana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Nemčija

Poštni naslov:
34209 Melsungen, Nemčija

Tel.: +49/5661/71-0
Faks: +49/5661/71-4567

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

H/20/02757/007, 009-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 10. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 10. 2023