

1. IME ZDRAVILA

Midazolam hameln 1 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Midazolam hameln 2 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Midazolam hameln 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje Midazolam hameln 1 mg/ml vsebuje:
1,11 mg midazolamijevega klorida, kar ustreza 1 mg midazolama.
Ena 2 ml, 5 ml, 10 ml in 50 ml ampula/viala vsebuje 2 mg, 5 mg, 10 mg in 50 mg midazolama.

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje Midazolam hameln 2 mg/ml vsebuje:
2,22 mg midazolamijevega klorida, kar ustreza 2 mg midazolama.
Ena 5 ml, 25 ml in 50 ml ampula/viala vsebuje 10 mg, 50 mg in 100 mg midazolama.

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje Midazolam hameln 5 mg/ml vsebuje:
5,56 mg midazolamijevega klorida, kar ustreza 5 mg midazolama.
Ena 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml in 18 ml ampula/viala vsebuje 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg in 90 mg midazolama.

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje
Bistra, brezbarvna raztopina.
pH raztopine: 2,9 – 3,7
Osmolalnost: 275 – 305 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Midazolam hameln je uspavalo s kratkotrajnim delovanjem.

Pri odraslih:

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

Pri otrocih:

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

- premedikacija pred uvodom v anestezijo;
- sedacija na oddelkih za intenzivno zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

STANDARDNO ODMERJANJE

Midazolam je močan sedativ, ki ga je potrebno dajati počasi, odmerke pa titrirati.

Titracija se močno priporoča 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, kronično bolnih in pri pediatričnih bolnikih je potrebno odmerek določiti previdno in z upoštevanjem vseh dejavnikov tveganja pri vsakem bolniku.

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

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

zdravljenje	vzdrževalni odmerek: 0,03–0,2 mg/kg/h	0,03 mg/kg/h Intravensko pri novorojenčkih, starejših od 32 tednov gestacijske starosti in otrocih do 6 mesecev: 0,06 mg/kg/h Intravensko pri bolnikih, starejših od 6 mesecev: polnilni odmerek: 0,05–0,2 mg/kg vzdrževalni odmerek: 0,06–0,12 mg/kg/h
-------------	--	--

Način uporabe

SEDACIJA PRI OHRANJENI ZAVESTI

Za sedacijo pri ohranjeni zavesti pred diagnostičnimi ali kirurškimi posegi se midazolam daje intravensko. Odmerek je treba prilagoditi posamezniku in ga ustrezno titrirati, ne sme se dajati v obliki hitre ali enkratne bolusne injekcije. Nastop sedacije pri posameznikih je odvisen od telesnega stanja bolnika in okoliščin odmerjanja (npr. hitrost dajanja, velikost odmerka). Če je treba, se lahko daje še dodatne odmerke glede na individualne potrebe. Učinek zdravila se pokaže v približno 2 minutah po dani injekciji. Največji učinek delovanja nastopi v 5 do 10 minutah.

Odrasli

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

Pri odraslih, *mlajših od 60 let*, je začetni odmerek od 2 do 2,5 mg, ki se ga da 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi se daje dodatne odmerke po 1 mg. 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*, oslabelih ali kronično bolnih, je treba začetni odmerek zmanjšati na 0,5 do 1,0 mg in ga dati 5 do 10 minut pred začetkom posega. Po potrebi se lahko da še dodatne odmerke po 0,5 do 1 mg. Ker lahko pri teh bolnikih največji učinek nastopi kasneje, je treba dodatne odmerke zdravila midazolam titrirati zelo počasi in previdno. Skupni odmerek, večji od 3,5 mg, običajno ni potreben.

Pediatrična populacija

Intravenska uporaba: midazolam se titrira počasi do želenega kliničnega učinka. Začetni odmerek midazolama se daje 2 do 3 minute. Nato je potrebno počakati 2 do 5 minut, da se oceni sedativni učinek, preden se začne s posegom ali preden je potrebno odmerek ponoviti. Če je potrebna dodatna sedacija, se zdravilo titrira počasi v majhnih odmerkih, dokler se ne doseže ustrezne stopnje sedacije. Dojenčki in otroci, mlajši od 5 let, lahko potrebujejo celo bistveno 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 0,05 mg/kg 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. Višji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za nastanek hipoventilacije.
- Pediatrični bolniki, stari od 6 do 12 let: začetni odmerek je od 0,025 mg/kg do 0,05 mg/kg. Skupni odmerek za doseg želenega učinka lahko znaša od 0,4 mg/kg do največ 10 mg. Višji odmerki lahko podaljšajo sedacijo in povečajo tveganje za nastanek hipoventilacije.
- Pediatrični bolniki, stari od 12 do 16 let: odmerjanje je enako kot pri odraslih.

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

Intramuskularna uporaba: otrokom se daje odmerek 0,05 do 0,15 mg/kg. Redko je potreben skupni odmerek, večji od 10 mg. Injiciranje midazolama v mišico je boleče, zato se na ta način daje le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno.

Pri otrocih, lažjih od 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopine midazolama v koncentraciji, večji od 1 mg/ml. Višje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

ODMERJANJE PRI ANESTEZIJI

PREMEDIKACIJA

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

Midazolam se lahko daje skupaj z antiholinergiki. Pri tej indikaciji se midazolam injicira intravensko ali intramuskularno, globoko v eno od velikih mišic 20 do 60 minut pred uvodom v anestezijo, pri otrocih pa se raje daje rektalno (glejte spodaj). Po danem odmerku za premedikacijo je bolnika nujno treba skrbno in stalno opazovati, saj so bolniki za midazolam različno občutljivi. Pojavijo pa se lahko tudi simptomi prevelikega odmerjanja.

Odrasli

Za predoperativno sedacijo in za doseg oslabitve spomina za predoperativne dogodke je priporočeni odmerek za odrasle (bolniki, razvrščeni po lestvici ASA v I. in II. razred, in bolniki, mlajši od 60 let) 1 do 2 mg intravensko, ki se lahko po potrebi ponovi, ali intramuskularno 0,07 do 0,1 mg/kg. Pri bolnikih, starejših od 60 let, oslabeledih ali kronično bolnih, je treba odmerek midazolama zmanjšati in prilagoditi posamezniku. Priporočeni začetni intravenski odmerek je 0,5 mg in ga je treba počasi povečevati, kot je potrebno. Priporočeni intramuskularni odmerek je 0,025 do 0,05 mg/kg. Pri sočasni administraciji narkotikov je treba odmerek midazolama zmanjšati. Običajni odmerek je 2 do 3 mg.

Pediatrična populacija

Novorojenčki in otroci, stari do 6 mesecev

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

Otroci, starejši od 6 mesecev

Rektalna uporaba: skupni odmerek midazolama, ki je običajno v območju med 0,3 do 0,5 mg/kg, se daje 15 do 30 minut pred uvodom v anestezijo. Raztopina iz ampule se daje rektalno s plastičnim nastavkom, pritrjenim na injekcijsko brizgo. Če je količina raztopine premajhna, se lahko doda voda za injekcije do skupne prostornine 10 ml.

Intramuskularna uporaba: ker je injekcija midazolama v mišico boleča, ta način dajanja uporabljamo le v izjemnih primerih. Primernejši način dajanja je rektalno. Intramuskularni odmerki midazolama med 0,08 mg/kg in 0,2 mg/kg so se pokazali kot učinkoviti in varni. Pri otrocih med 1. in 15. letom starosti so odmerki glede na telesno maso sorazmerno večji kot pri odraslih.

Pri otrocih, lažjih od 15 kg, ni priporočljivo uporabljati raztopine midazolama v koncentraciji, večji od 1 mg/ml. Večje koncentracije je treba razredčiti na 1 mg/ml.

UVOD V ANESTEZIJO

Odrasli

Kadar se midazolam uporablja za uvod v anestezijo pred uporabo drugih anestetikov, je odziv posameznega bolnika nanj različen. Odmerek je potrebno titrirati do želenega učinka glede na bolnikovo starost in klinično stanje. Če se midazolam uporablja za uvod v anestezijo pred ali skupaj z ostalimi inhalacijskimi anestetiki ali intravenskimi anestetiki, je treba začetni odmerek vsakega zdravila močno zmanjšati, včasih za toliko, da uporabimo samo 25 % običajnega začetnega odmerka posameznega zdravila. Želeno stopnjo anestezije dosežemo s postopnim in počasnim povečevanjem intravenskih odmerkov. Vsakokratno povečanje odmerka ne sme presegati 5 mg in ga injiciramo najmanj 20 do 30 sekund. Med posameznimi odmerki naj mineta vsaj 2 minuti.

- *Premedikacija pri odraslih bolnikih, mlajših od 60 let;*

Za premedikacijo pri odraslih bolnikih, mlajših od 60 let, običajno zadostuje intravenski odmerek 0,15 do 0,2 mg/kg. Pri odraslih brez premedikacije, mlajših od 60 let, je odmerek lahko večji (0,3 do 0,35 mg/kg intravensko). Če so za dosego uvoda v anestezijo potrebni še dodatni odmerki midazolama, se daje v odmerkih, ki so približno 25 % višji od začetnega odmerka, uporabljenega pri bolniku. Lahko pa se uvod v anestezijo dokonča 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 takšni višji odmerki podaljšajo čas okrevanja.

- *Premedikacija pri odraslih bolnikih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih bolnikih;*

Za premedikacijo pri odraslih bolnikih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih, je treba odmerek močno zmanjšati, npr. na odmerek med 0,05 do 0,15 mg/kg in ga dati intravensko v 20 do 30 sekundah ter pri tem upoštevati, da se učinek pokaže po 2 minutah. Pri odraslih bolnikih, starejših od 60 let brez premedikacije, so za uvod v anestezijo ponavadi potrebni višji odmerki midazolama. Priporočen začetni odmerek je 0,15 do 0,3 mg/kg. Bolniki brez premedikacije s hudimi sistemskimi boleznimi ali oslabeli bolniki potrebujejo za uvod v anestezijo manjše odmerke. Začetni odmerek 0,15 do 0,25 mg/kg navadno zadostuje.

SEDATIVNA KOMPONENTA PRI KOMBINIRANI ANESTEZIJI

Odrasli

Midazolam se lahko uporablja kot sedativna komponenta pri kombinirani anesteziji, in sicer v majhnih intermitentnih intravenskih odmerkih (0,03 do 0,1 mg/kg) ali kot neprekinjeno intravensko infuzijo (0,03 do 0,1 mg/kg/h), običajno skupaj z analgetiki. Velikost odmerka in časovni presledki med odmerki so različni glede na odziv posameznega bolnika. Pri odraslih, starejših od 60 let, oslabelih ali kronično bolnih, so potrebni manjši vzdrževalni odmerki.

SEDACIJA V ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Želeno stopnjo sedacije je mogoče doseči s postopnim titriranjem midazolama, ki se injicira v bolusu v presledkih ali pa se da v neprekinjeni infuziji glede na klinično potrebo, telesno stanje in starost bolnika ter druga, sočasno uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.5).

Odrasli

Začetni intravenski odmerek: 0,03 do 0,3 mg/kg se daje počasi in postopno, v odmerkih po 1 do 2,5 mg, najmanj 20 do 30 sekund. Časovni presledki med posameznimi odmerki naj bo najmanj dve minuti. Pri bolnikih s hipovolemijo, vazokonstrikcijo ali hipotermijo je potrebno odmerek zmanjšati ali opustiti.

Kadar se midazolam daje skupaj z močnimi analgetiki, je treba najprej dati slednje, zato da se lahko sedativne učinke midazolama previdno titrira na že obstoječo sedacijo, povzročeno z analgetiki.

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

Pediatrična populacija

Novorojenčki in otroci, stari do 6 mesecev

Midazolam se daje kot neprekinjena intravenska infuzija. Pri novorojenčkih, mlajših od 32 tednov gestacijske starosti, se začne z odmerkom 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min), pri novorojenčkih, starejših od 32 tednov gestacijske starosti ter pri otrocih, starih do 6 mesecev, pa z 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min). Pri nedonošenčkih, novorojenčkih in otrocih, starih do 6 mesecev, se dajanje večjih začetnih intravenskih odmerkov za dosego terapevtske koncentracije v plazmi ne priporoča, raje se odločimo za večjo hitrost

infuzije v prvih urah. Hitrost infuzije je treba skrbno in večkrat ponovno oceniti, še posebno po prvih 24 urah, predvsem zato, da se zagotovi dajanje najmanjšega možnega, še učinkovitega odmerka in prepreči možnost kopičenja zdravila.

Hitrost dihanja in nasičenost arterijske krvi s kisikom je treba pazljivo nadzorovati.

Otroci, starejši od 6 mesecev

Pri intubiranih in ventiliranih pediatričnih bolnikih je začetni intravenski odmerek midazolama 0,05 do 0,2 mg/kg, ki se daje počasi 2 do 3 minute za doseg želenih kliničnih učinkov. Midazolam se ne sme dajati v obliki hitre intravenske injekcije. Polnilnemu odmerku sledi neprekinjena intravenska infuzija s hitrostjo 0,06 do 0,12 mg/kg/h (1 do 2 µg/kg/min). Hitrost infuzije se lahko poveča ali zmanjša (običajno za 25 % začetne hitrosti infuzije ali hitrosti nadaljnjih infuzij) glede na potrebe. Za povečanje ali vzdrževanje želenega učinka pa se lahko uporabi dodatne intravenske odmerke midazolama.

Pri bolnikih, ki so hemodinamsko ogroženi, se daje midazolam zelo previdno, počasi in v majhnih odmerkih ter se jih pri tem ves čas nadzoruje glede morebitne hemodinamske nestabilnosti, npr. hipotenzije. Ti bolniki so tudi občutljivi za zaviralni učinek midazolama na dihanje, zato se pri njih vedno nadzoruje hitrost dihanja in nasičenost arterijske krvi s kisikom.

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

Uporaba pri posebnih skupinah bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min), ki prejemajo midazolam, lahko pride do izrazitejše in dolgotrajnejše sedacije, ki lahko vključuje klinično pomembno depresijo dihanja in obtočil. Pri teh bolnikih je treba midazolam odmerjati previdno in titrirati do želenega učinka (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 10 ml/min) je farmakokinetika nevezanega midazolama po enkratnem intravenskem odmerku podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so se zdravili v enotah za intenzivno zdravljenje in so prejeli dolgotrajne infuzije midazolama, pa je bil povprečni sedativni učinek znatno daljši, najverjetneje zaradi kopičenja 1'-hidroksimidazolam glukoronida (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

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

Pediatrična populacija

Glejte zgoraj in poglavje 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Zdravila se ne sme uporabljati za sedacijo pri ohranjeni zavesti pri bolnikih, ki imajo hudo respiratorno insuficienco 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. Osebe mora biti posebej izučeno za prepoznavanje pričakovanih neželenih dogodkov, in če do njih pride, tudi za ustrezno ukrepanje in oživljanje-vzpostavitev dihanja ter delovanja srca. Poročali so o hudih neželenih kardiorespiratornih dogodkih. Ti

so vključevali depresijo dihanja, apnejo ter zastoj dihanja in/ali srca. Pojav teh življenjsko ogrožajočih stanj je verjetnejši, če zdravilo injiciramo prehitro ali damo velik odmerek (glejte poglavje 4.8).

Benzodiazepini niso zdravilo prvega izbora za zdravljenje psihotičnih motenj.

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

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

Če midazolam uporabljamo za premedikacijo, je treba bolnika po prejetem odmerku ustrezno opazovati, saj 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, in sicer:

- odraslim, starejšim od 60 let,
- oslabelem ali bolnikom s kroničnimi boleznimi, npr.:
 - bolnikom s kronično respiratorno insuficienco,
 - bolnikom s kronično ledvično odpovedjo,
 - bolnikom z oslabljenim delovanjem jeter (benzodiazepini lahko povzročijo ali poslabšajo encefalopatijo pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter)
- bolnikom z oslabljenim delovanjem srca,
- pediatričnim bolnikom, predvsem tistim z nestabilnim delovanjem srčno-žilnega sistema.

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

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

Toleranca

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

Odvisnost

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

Odtegnitveni simptomi

Med dolgotrajno uporabo midazolama v enoti za intenzivno zdravljenje se lahko razvije fizična odvisnost. Pri nenadni prekinitvi zdravljenja z midazolamom se zato lahko pojavijo odtegnitveni simptomi. Pojavijo se lahko naslednji simptomi: glavobol, diareja, bolečina v mišicah, anksioznost, napetost, vznemirjenost, zmedenost, razdražljivost, nespečnost, spremembe razpoloženja, halucinacije in konvulzije. V hujših primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: depersonalizacija, odrevenelost in mravljinčenje okončin, občutljivost na svetlobo, hrup ali dotik. Ker je možnost pojava odtegnitvenih simptomov večja pri nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov.

Amnezija

Midazolam povzroča anterogradno amnezijo (pogosto je ta učinek zelo zaželen, predvsem pred in med operativnimi in diagnostičnimi posegi). Trajanje amnezije je neposredno povezano z velikostjo danega

odmerka. Podaljšanje amnezije lahko pomeni težave pri ambulantnih bolnikih, ki so po posegu odpuščeni domov. Po parenteralni uporabi midazolama lahko bolnike iz bolnišnice ali zdravniške ordinacije odpustimo samo v spremstvu.

Paradoksne reakcije

Pri uporabi midazolama so poročali o paradoksnih reakcijah, kot so nemirnost, agitacija, razdraženost, nehoteni gibi (vključno s tonično-kloničnimi konvulzijami in mišičnim tremorjem), hiperaktivnost, sovražnost, blodnje, izbruhi besa, agresivnost, tesnoba, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in druge vedenjske motnje, nenadni napadi razburjenja in napadalnost. Te reakcije se lahko pojavijo pri dajanju velikih odmerkov in/ali prehitrem injiciranju zdravila. Največjo pogostnost teh reakcij so opazili pri otrocih in starejših. V primeru pojava teh učinkov je potrebno razmisliti o prenehanju uporabe zdravila.

Spremenjeno izločanje midazolama

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

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

Apneja v spanju

Midazolam je treba pri bolnikih s sindromom apneje v spanju uporabljati zelo previdno, bolnike pa je treba redno nadzirati.

Nedonošenčki in novorojenčki

Zaradi povečanega tveganja za nastanek apneje se priporoča skrajna previdnost pri sedaciji nedonošenčkov in nekdanjih nedonošenčkov, ki niso intubirani. Pazljivo je treba spremljati hitrost dihanja in nasičenost arterijske krvi s kisikom. Pri novorojenčkih se moramo izogibati hitremu injiciranju zdravila.

Pri novorojenčkih je zmanjšano in/ali nedozorelo delovanje organov in tudi učinki midazolama na dihanje so pri njih močnejše izraženi in/ali dolgotrajnejši.

Pri pediatričnih bolnikih z nestabilnim srčno-žilnim sistemom so poročali o neželenih hemodinamskih učinkih. Pri teh bolnikih se je zato treba izogibati hitremu intravenskemu dajanju zdravila.

Pediatrični bolniki, stari manj kot 6 mesecev

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

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

Sočasna uporaba alkohola/ zaviralcev centralnega živčnega sistema

Sočasni uporabi midazolama z alkoholom ali/in zaviralci centralnega živčnega sistema se je treba izogibati. Taka sočasna uporaba lahko poveča klinične učinke midazolama in verjetno vključuje močno sedacijo ali klinično pomembno depresijo dihanja (glejte poglavje 4.5).

Zloraba alkohola ali zdravil v anamnezi:

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

Tveganje pri sočasni uporabi opioidov

Sočasna uporaba midazolama in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je midazolam, z opioidi omejiti na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja

niso možne. Če se midazolam predpiše sočasno z opioidi, je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošno priporočilo za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihove negovalce (kjer je primerno), da so seznanjeni s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Merilo za odpust bolnika

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetika medsebojnega delovanja zdravil

Midazolam se presnovi s pomočjo CYP3A4 in CYP3A5.

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

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

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

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

Pri sočasni uporabi z zaviralci citokroma CYP3A4 so lahko klinični učinki midazolama močnejši in trajajo dlje, potrebni pa so manjši odmerki. Zato je priporočljivo natančno opazovanje kliničnih učinkov in življenjsko pomembnih znakov med uporabo midazolama, ob upoštevanju, da so le-ti lahko močnejši po sočasni uporabi z zaviralcem CYP3A4 in da trajajo dalj časa, četudi se ta vzame le enkrat. Pri dajanju velikih odmerkov ali dolgotrajnih infuzij midazolama bolnikom, ki prejemajo močne zaviralce citokroma CYP3A4, npr. med zdravljenjem v enoti za intenzivno zdravljenje, pa se lahko pojavijo dolgotrajni hipnotični učinki, okrevanje je lahko zakasnelo, mogoča pa je tudi depresija dihanja. Zato je pri teh bolnikih treba odmerke prilagoditi. Pri sočasni uporabi s spodbujevalci citokroma CYP3A4 je lahko učinek midazolama zmanjšan in traja manj časa, posledično so potrebni večji odmerki.

Glede na uvod je treba upoštevati, 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, se pri kratkotrajnem zdravljenju pričakuje manj očitno medsebojno delovanje med drugimi zdravili in midazolamom. Vendar pa pri močnih spodbujevalcih tudi po kratkotrajnem zdravljenju ne moremo izključiti pomembnega spodbujanja.

Ni znano, da bi midazolam spreminjal farmakokinetiko drugih zdravil.

Zdravila, ki zavirajo citokrom CYP3A4

Azolni antimikotiki:

- Ketokonazol je povečal plazemske koncentracije intravenskega midazolama za 5-krat, medtem ko se je njegov končni razpolovni čas podaljšal za približno 3-krat. Če želimo dati midazolam parenteralno sočasno z močnim zaviralcem citokroma CYP3A4 ketokonazolom, je treba to storiti v enoti intenzivnega zdravljenja ali podobnem okolju, ki omogoča skrbni klinični nadzor in primerno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o postopnem odmerjanju in prilagajanju odmerkov, še posebno če damo intravensko več kot en odmerek midazolama. Enaka priporočila se lahko uporabijo tudi za druge azolne antimikotike (glejte v nadaljevanju spodaj), saj so, čeprav manj pogosto, poročali o povečanih sedativnih učinkih intravenskega midazolama.
- Vorikonazol je povečal izpostavljenost intravenskemu midazolamu za 3-krat, njegov razpolovni čas izločanja pa za približno 3-krat.
- Oba, flukonazol in itrakonazol sta povečala plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama za 2- do 3-krat, zaradi česar se je končni razpolovni čas midazolama po uporabi itrakonazola povečal za 2,4-krat, po uporabi flukonazola pa za 1,5-krat.
- Posakonazol je povečal plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama za približno 2-krat.
- Upoštevati je treba, da je izpostavljenost midazolamu izrazito večja v primerjavi z zgoraj omenjenimi, če ga uporabljamo peroralno, še posebno skupaj s ketokonazolom, itrakonazolom in vorikonazolom.

Midazolam v ampulah/vialah ni indiciran za peroralno uporabo.

Makrolidni antibiotiki

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

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Telitromicin je povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama 6-krat.
- Roksitromicin: podatkov o uporabi intravenskega midazolama v kombinaciji z roksitromicinom ni na voljo. Opazili pa so blag učinek na končni razpolovni čas peroralnega midazolama, v obliki tablet. Končni razpolovni čas se je podaljšal za 30 %, kar kaže na to, da naj bi bili učinki roksitromicina na intravenski midazolam majhni.

Intravenski anestetiki

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

Zaviralci proteaz

- Sakvinavir in drugi zaviralci proteaze HIV: sočasna uporaba midazolama in zaviralcev proteaze lahko močno poveča koncentracijo midazolama. Po sočasni uporabi lopinavirja z ritonavirjem, kot farmakokinetičnim stopnjevalcem, se je plazemska koncentracija intravenskega midazolama povečala za 5,4-krat, s čimer je bilo povezano tudi podobno podaljšanje končnega razpolovnega časa. Če želimo dati midazolam parenteralno sočasno z zaviralci proteaze HIV, je treba to storiti kot pri zgoraj opisanem sočasnem dajanju azolnega antimikotika ketokonazola.
- Zaviralci proteaze virusa hepatitisa C (HCV): boceprevir in telaprevir sta zmanjšala očistek midazolama. To je povzročilo 3,4-kratno povečanje AUC po intravenski aplikaciji in podaljšalo razpolovni čas eliminacije za 4-krat.

Dodatne informacije o peroralni uporabi midazolama:

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

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

- Diltiazem: enkratni odmerek diltiazema je povečal plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama za približno 25 %, končni razpolovni čas pa je bil podaljšan za 43 %. To je manj kot opaženo povečanje plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 4-krat.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Verapamil je povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama za 3-krat. Končni razpolovni čas midazolama se je ob uporabi verapamila podaljšal za 41 %.

Druga zdravila/ pripravki rastlinskega izvora

- Atorvastatin je za 1,4-krat povečal plazemsko koncentracijo intravenskega midazolama v primerjavi s kontrolno skupino.
- Intravensko apliciran fentanil je šibek zaviralec izločanja midazolama: v prisotnosti fentanila sta se AUC in razpolovni čas intravenskega midazolama povečala za 1,5-krat.

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Nefazodon je povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama za 4,6-krat, končni razpolovni čas pa podaljšal za 1,6-krat.
- Aprepitant, dan v odmerku 80 mg/dan, je od odmerka odvisno povečal plazemsko koncentracijo peroralnega midazolama za 3,3-krat, v povezavi s tem se je končni razpolovni čas podaljšal za približno 2-krat.

Zdravila, ki spodbujajo citokrom CYP3A4

- Če so bolniki 7 dni prejeli rifampicin v odmerku 600 mg 1-krat na dan, se je plazemska koncentracija intravenskega midazolama zmanjšala za približno 60 %. Končni razpolovni čas se je skrajšal za približno 50 do 60 %.
- Ticagrelor je šibek spodbujevalec CYP3A in ima le majhen učinek na intravensko apliciran midazolam (-12%) in 4-hidroksimidazolam (-23%).

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Rifampicin je zmanjšal plazemske koncentracije peroralnega midazolama za 96% pri zdravih osebah, njegovi psihomotorični učinki pa so skoraj v celoti izginili.
- Karbamazepin/fenitoin: ponavljajoči se odmerki karbamazepina ali fenitoina so povzročili zmanjšanje plazemske koncentracije peroralnega midazolama za do 90 % in skrajšanje končnega razpolovnega časa za 60 %.
- Mitotan in enzalutamid sta se izkazala kot močna spodbujevalca CYP3A4, saj sta pri bolnikih z rakom povzročila močno in dolgotrajno znižanje koncentracij midazolama. AUC peroralnega midazolama se je zmanjšal na 5% in 14% normalnih vrednosti.
- Klobazam in efavirenz sta šibka spodbujevalca metabolizma midazolama in zmanjšata AUC za približno 30%. Posledično se je razmerje med aktivnim presnovkom (1'-hidroksimidazolamom) in midazolamom 4- do 5-krat povečalo, klinična pomembnost tega pa ni znana.
- Vermurafenib modulira CYP izoencime in šibko spodbuja CYP3A4: večkratno odmerjanje je povzročilo povprečno zmanjšanje izpostavljenosti peroralnemu midazolamu za 32% (pri nekaterih posameznikih do 80%).

Zdravila rastlinskega izvora in hrana

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

Dodatne informacije o peroralno uporabljenem midazolamu:

- Kvercetin (najdemo ga tudi v ginkgo bilobi) in panaks ginseng imata šibke spodbujevalne učinke na encime in zmanjšata izpostavljenost peroralno uporabljenemu midazolamu za približno 20-30%.

Akutno izpodrivanje z beljakovin

- Valprojska kislina: povišane koncentracije prostega midazolama zaradi izpodrivanja iz vezavnih mest na plazemskih beljakovinah z valprojsko kislino ni mogoče izključiti, vendar klinični pomen take interakcije ni znan.

Farmakodinamično medsebojno delovanje med zdravili

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

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

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

Midazolam zmanjša minimalno alveolarno koncentracijo (MAC) inhalacijskih anestetikov.

Opioidi:

Sočasna uporaba sedativov kot so npr. benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je midazolam, skupaj z opioidi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt, zaradi depresivnega učinka na centralno živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O varni uporabi midazolama med nosečnostjo ni dovolj podatkov.

Študije na živalih kažejo, da midazolam nima teratogenega učinka, opazili pa so toksični vpliv na plod, tako kot pri drugih benzodiazepinih.

Podatki o vplivu na nosečnost v prvih dveh trimesečjih niso na voljo. Predvideva se, da je uporaba benzodiazepinov v prvem trimesečju nosečnosti povezana s povečanim tveganjem za prirojene napake.

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

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

Midazolam med nosečnostjo lahko uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Uporabi midazolama se pri porodu s carskim rezom izogibamo.

Pri dajanju midazolama pri operaciji nosečnice blizu roka poroda je treba upoštevati tveganje za novorojenčka.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sedacija, amnezija, oslABLJENA koncentracija in oslABLJENE mišične funkcije lahko negativno vplivajo na sposobnost upravljanja motornih vozil ali strojev. Preden bolnik prejme midazolam, ga moramo

opozoriti, naj ne vozi ali upravlja strojev do popolnega okrevanja. Zdravnik odloči o tem, kdaj lahko bolnik ponovno vozi ali upravlja stroje. Priporočljivo je, da ima bolnik pri odpustu domov spremstvo.

Če pride do pomanjkanja spanca ali zaužitja alkohola, se lahko poveča verjetnost za oslABLJENO budnost (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti so kot sledi:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1.000$ to $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$
Zelo redki	$< 1/10.000$
Neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
neznana pogostnost	preobčutljivostne reakcije, angioedem, anafilaktični šok
<i>Psihiatrične motnje</i>	
neznana pogostnost	stanje zmedenosti, dezorientacija, čustvena nestabilnost in motnje razpoloženja, spremembe v libidu fizična odvisnost in odtegnitveni sindrom zloraba zdravila paradoksne reakcije* vključujoč: nemirnost, agitacija, razdraženost, živčnost, sovražnost, bes, agresivnost, tesnoba, nočne more, nenormalne sanje, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in druge vedenjske motnje, paroksizmalno razburjenje
<i>Bolezni živčevja</i>	
neznana pogostnost	nehoteni gibi (vključno s tonično/kloničnimi gibi in mišičnim tremorjem)*, hiperaktivnost* sedacija (podaljšana in pooperativna), zmanjšana pozornost, somnolenca, glavobol, omotica, ataksija, anterogradna amnezija**, katere trajanje je neposredno povezano z velikostjo danega odmerka pri nedonošenčkih in novorojenčkih so poročali o konvulzijah odtegnitvene konvulzije
<i>Srčne bolezni</i>	

neznana pogostnost	zastoj srca, bradikardija, Kounisov sindrom****
<i>Žilne bolezni</i>	
neznana pogostnost	hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis in tromboza
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
neznana pogostnost	depresija dihanja, apneja, zastoj dihanja, dispneja, laringospazem, kolcanje
<i>Bolezni prebavil</i>	
neznana pogostnost	navzea, bruhanje, zaprtje, 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, bolečina na mestu injiciranja
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
neznana pogostnost	padci, zlomi****
<i>Socialne okoliščine</i>	
neznana pogostnost	napadalnost*

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

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

*** Poročali so o padcih in zlomih pri bolnikih, ki so prejeli benzodiazepine. Tveganje za padce in zlome je povečano pri tistih, ki sočasno jemljejo sedative (kar vključuje tudi uživanje alkoholnih pijač), in pri starejših.

****zlasti po parenteralnem dajanju

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

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

Poročanje o 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 tudi midazolam na splošno povzroča dremavost, ataksijo, disartrijo in nistagmus. Preveliko odmerjanje midazolama je redko življenjsko ogrožajoče, če se zdravilo jemlje samo, lahko pa vodi do arefleksije, apneje, hipotenzije, depresije srca in dihanja in v redkih primerih do kome. Če pri bolniku nastopi koma, običajno traja nekaj ur, lahko pa je daljša in ciklična, posebno pri starejših bolnikih. Zaviralni učinki benzodiazepina na dihanje so resnejši pri bolnikih z boleznijo dihal. Benzodiazepini povečajo učinke drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom.

Zdravljenje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipnotiki in sedativi (derivati benzodiazepinov).
ATC-oznaka: N05CD08.

Mehanizem delovanja

V osrednjem živčevju benzodiazepini delujejo tako, da ojačajo inhibitorni učinek živčnega prenašalca GABA v sinapsah. V prisotnosti benzodiazepinov se afiniteta GABA receptorja za nevrottransmitor GABA poveča s pozitivno alosterično modulacijo, kar vodi v povečanje inhibitornega učinka sproščene GABA ter posinaptično transmembransko vplavljanje kloridnih ionov v živčno celico.

Midazolam je derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Prosta baza je lipofilna substanca, ki je slabo topna v vodi. Bazični dušik na mestu 2 imidazobenzodiazepinskega obročnega sistema omogoča aktivni učinkovini midazolam tvorbo vodotopnih soli s kislinami. Te tvorijo stabilne raztopine za injiciranje, ki jih bolniki dobro prenašajo. Zaradi tega in hitrega presnovnega preoblikovanja farmakološki učinek midazolama nastopi hitro in je kratkotrajen.

Farmakološki učinek

Midazolam ima izrazit sedativni in hipnotični učinek, ki se odraža s hitrim nastopom učinka in kratkotrajnim delovanjem. Deluje pa tudi kot anksiolitik, antikonvulziv in mišični relaksant. Midazolam poslabša psihomotorične funkcije že po enem ali več odmerkih, vendar ne povzroča velikih hemodinamičnih sprememb.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija po intramuskularni uporabi

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

Absorpcija po rektalni uporabi

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Midazolam se skoraj v celoti izloča z biotransformacijo. Delež odmerka, ki se izloči skozi jetra, je ocenjen na 30 do 60 %. Midazolam se presnovi s hidroksilacijo preko izoencima citokroma P450 CYP3A4 in CYP3A5. Glavni presnovek v seču in plazmi je 1'-hidroksimidazolam (tudi α -hidroksimidazolam). Plazemske koncentracije 1'-hidroksimidazolama predstavljajo 12 % primarne učinkovine. Je farmakološko aktiven, vendar k učinku intravenskega midazolama prispeva le v majhni meri (okoli 10 %).

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih je razpolovni čas izločanja med 1,5 in 2,5 ure. Razpolovni čas izločanja metabolita je krajši od 1 ure; posledično se po aplikaciji midazolama koncentraciji aktivne učinkovine in njenega glavnega presnovka zmanjšujeta enako hitro. Plazemski očistek je med 300 do 500 ml/min. Midazolam se v večini izloča s sečem (60 do 80 % injiciranega odmerka) v obliki glukoniranega konjugata 1'-hidroksimidazolama. Manj kot 1 % odmerka se izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja α -hidroksimidazolama je krajši od ene ure. Kinetika midazolama v obliki infuzije se ne razlikuje od kinetike pri intravenskem bolusnem dajanju. Večkratna aplikacija midazolama ne spodbudi presnovnih encimov, ki so vključeni v biotransformacijo.

Farmakokinetične lastnosti pri posebnih skupinahbolnikov

Starejši

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

Pediatrični bolniki

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

Novorojenčki

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih je razpolovni čas izločanja v povprečju 6 do 12 ur, verjetno zaradi še nepopolnega delovanja jeter, očistek pa je zmanjšan. Pri novorojenčkih z okvaro jeter in ledvic, povezanimi z asfiksijo, obstaja tveganje za nastanek nepričakovano visokih koncentracij midazolama v serumu zaradi znatno zmanjšane in spremenljivega očistka (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s prekomerno telesno maso

Srednji razpolovni čas je pri bolnikih s prekomerno telesno maso v primerjavi z normalnimi osebami daljši (5,9 ure v primerjavi z 2,3 ure). Pri teh bolnikih je volumen porazdelitve zaradi večje telesne mase za približno 50 % višji. Očistek je podoben pri bolnikih s prekomerno telesno maso in bolnikih z normalno telesno maso.

Bolniki z okvaro jeter

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

Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokinetika nevezanega midazolama se pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije ne razlikuje. Farmakološko šibko delujoči glavni metabolit midazolama, 1'-hidroksimidazolam glukuronid, ki se izloča preko ledvic, se pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije kopiči. To kopičenje povzroča podaljšano sedacijo. Midazolam je zaradi tega potrebno dajati previdno in titrirati do željenega učinka (glejte poglavje 4.4).

Kritično bolni bolniki

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

Bolniki s srčnim popuščanjem

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dodatnih pomembnih predkliničnih podatkov, ki so pomembni za lečečega zdravnika in niso vključeni v druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Voda za injekcije
Natrijev klorid
Klorovodikova kislina

6.2 Inkompatibilnosti

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

Če se midazolam namerava mešati z drugimi zdravili, je pred administracijo potrebno preveriti kompatibilnost zdravil.

V raztopinah, ki vsebujejo bikarbonat, pride do obarjanja midazolama. Raztopine midazolama z nevtralnimi ali alkalnimi raztopinami so lahko nestabilne. Če se midazolam meša z albuminom, natrijevim amoksicilinatom, natrijevim ampicilinatom, bumetanidom, deksametazon natrijevim fosfatom, dimenhidrinatom, natrijevim floksacilinatom, furosemidom, hidrokortizon natrijevim

sukcinatom, natrijevim fenobarbitalatom, perfenazinom, proklorperazin edisilatom, ranitidinom ali natrijevim tiopentalatom ali trimetoprim-sulfametoksazolom, se pojavi bela oborina.

Z natrijevim nafcilinatom se najprej tvori meglica, ki ji takoj sledi bela oborina. S ceftazidimom se tvori meglica.

Z natrijevim metotreksatom se tvori rumena oborina. S klonidinijevim hidrokloridom se tvori oranžno obarvanje. Z natrijevim omeprazolatom se tvori rjavo obarvanje, ki mu sledi nastanek rjave oborine. S foskarnet natrijem se tvori plin.

Midazolam se ne sme mešati z aciklovirjem, albuminom, alteplazo, natrijevim acetazolamidom, diazepamom, enoksimonom, flekainid acetatom, fluorouracilom, imipenemom, natrijevim mezlocilinatom, natrijevim fenobarbitalatom, natrijevim fenitoinatom, kalijeveim kanrenoatom, sulbaktam natrijem, teofilinom, trometamolom, urokinazo.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprte ampule/viale

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju ampule/viale

Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml ali 5 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje je namenjena enkratni uporabi. Neuporabljeno raztopino je potrebno zavreči.

Rok uporabnosti po razredčenju

Razredčena raztopina ostane fizikalno in kemično stabilna 72 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/redčenja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Midazolam hameln 1 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I) z 2, 5 ali 10 ml raztopine.

Velikost pakiranja:	škatla s/z	5 ampulami z 2 ml raztopine
		10 ampulami z 2 ml raztopine
		25 ampulami z 2 ml raztopine
		50 ampulami z 2 ml raztopine
		100 ampulami z 2 ml raztopine
	škatla s/z	5 ampulami s 5 ml raztopine
		10 ampulami s 5 ml raztopine
		25 ampulami s 5 ml raztopine
		50 ampulami s 5 ml raztopine
		100 ampulami s 5 ml raztopine
	škatla s/z	5 ampulami z 10 ml raztopine
		10 ampulami z 10 ml raztopine
		25 ampulami z 10 ml raztopine
		50 ampulami z 10 ml raztopine

100 ampulami z 10 ml raztopine

Brezbarvne steklene viale (steklo tipa I) s 50 ml raztopine, zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom.

Velikost pakiranja:	škatla z/s	1 vialo s 50 ml raztopine 5 vialami s 50 ml raztopine 10 vialami s 50 ml raztopine
---------------------	------------	--

Midazolam hameln 2 mg/ml raztopina za injciranje ali infundiranje

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I) s 5 ali 25 ml raztopine.

Velikost pakiranja:	škatla s	5 ampulami s 5 ml raztopine 10 ampul s 5 ml raztopine 25 ampulami s 5 ml raztopine 50 ampulami s 5 ml raztopine 100 ampulami s 5 ml raztopine
	škatla s	5 ampulami s 25 ml raztopine 10 ampulami s 25 ml raztopine 10x5 ampul s 25 ml raztopine 5x10 ampul s 25 ml raztopine

Brezbarvne steklene viale (steklo tipa I) s 50 ml raztopine.

Velikost pakiranja:	škatla z/s	1 vialo s 50 ml raztopine 5 vialami s 50 ml raztopine 10 vialami s 50 ml raztopine
---------------------	------------	--

Midazolam hameln 5 mg/ml raztopina za injciranje ali infundiranje

Brezbarvne steklene ampule (steklo tipa I) z 1, 2, 3, 5, 10 ali 18 ml raztopine.

Velikost pakiranja:	škatla s/z	5 ampulami z 1 ml raztopine 10 ampulami z 1 ml raztopine 25 ampulami z 1 ml raztopine 50 ampulami z 1 ml raztopine 100 ampulami z 1 ml raztopine
	škatla s/z	5 ampulami z 2 ml raztopine 10 ampulami z 2 ml raztopine 25 ampulami z 2 ml raztopine 50 ampulami z 2 ml raztopine 100 ampulami z 2 ml raztopine
	škatla s/z	5 ampulami s 3 ml raztopine 10 ampulami s 3 ml raztopine 25 ampulami s 3 ml raztopine 50 ampulami s 3 ml raztopine 100 ampulami s 3 ml raztopine
	škatla s/z	5 ampulami s 5 ml raztopine 10 ampulami s 5 ml raztopine 25 ampulami s 5 ml raztopine 50 ampulami s 5 ml raztopine 100 ampulami s 5 ml raztopine
	škatla s/z	5 ampulami z 10 ml raztopine 10 ampulami z 10 ml raztopine

	25 ampulami z 10 ml raztopine
	50 ampulami z 10 ml raztopine
	100 ampulami z 10 ml raztopine
škatla s/z	5 ampulami z 18 ml raztopine
	10 ampulami z 18 ml raztopine
	25 ampulami z 18 ml raztopine
	50 ampulami z 18 ml raztopine
	100 ampulami z 18 ml raztopine

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Midazolam hameln je združljivo z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

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

Te raztopine ostanejo fizikalno in kemično stabilne 3 dni pri sobni temperaturi.

Raztopine zdravila Midazolam hameln ne smemo mešati z drugimi raztopinami, razen z zgoraj navedenimi, zato da se izognemo morebitni nezdržljivosti (glejte poglavje 6.2).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemčija

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

H/22/02911/001-060

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.5.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.7.2023