

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Midazolam B. Braun 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži	5 mg midazolama (u obliku midazolamklorida, 5,56 mg)
Jedna ampula od 10 ml sadrži	50 mg midazolama (u obliku midazolamklorida, 55,60 mg)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: natrij 2,2 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra, bezbojna vodena otopina.
pH: 2,9 do 3,7

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Midazolam B. Braun je kratkodjelujući lijek za uspavljivanje, čije su indikacije:

Odrasli

- BAZALNA SEDACIJA, prije i tijekom dijagnostičkih ili terapijskih postupaka, uz primjenu lokalne anestezije ili bez nje
- ANESTEZIJA
 - kao premedikacija prije uvođenja u anesteziju
 - za uvođenje u anesteziju
 - kao sedativna komponenta u kombiniranoj anesteziji
- SEDACIJA U JEDINICAMA INTENZIVNOG LIJEČENJA

Djeca

- BAZALNA SEDACIJA, prije i tijekom dijagnostičkih ili terapijskih postupaka, uz primjenu lokalne anestezije ili bez nje
- ANESTEZIJA
 - kao premedikacija prije uvođenja u anesteziju
- SEDACIJA U JEDINICAMA INTENZIVNOG LIJEČENJA

4.2. Doziranje i način primjene

Standardno doziranje

Midazolam je snažan sedativ koji se mora primijeniti polagano i čija se doza mora titrirati. Dozu je potrebno individualno odrediti, a titracija je strogo preporučena kako bi se na siguran način došlo do željene razine sedacije u skladu s medicinskom potrebom, tjelesnim stanjem, životnom dobi, te istodobno primijenjenim lijekovima. U bolesnika starijih od 60 godina, u iscrpljenih i kroničnih bolesnika, kao i u pedijatrijskih bolesnika, dozu treba odrediti oprezno, vodeći računa o čimbenicima rizika koji su prisutni kod svakog pojedinog bolesnika. Standardne doze navedene su u donjoj tablici. Ostali detalji navode se u tekstu koji slijedi nakon tablice.

Indikacija	Odrasli < 60 godina	Odrasli ≥ 60 godina / iscrpljeni ili kronično bolesni	Djeca
Bazalna sedacija	<i>i.v.</i> početna doza: 2 – 2,5 mg titracijska doza: 1 mg ukupna doza: 3,5 – 7,5 mg	<i>i.v.</i> početna doza: 0,5 – 1 mg titracijska doza: 0,5 – 1 mg ukupna doza: <3,5 mg	<i>i.v. u bolesnika u dobi 6 mjeseci – 5 godina</i> početna doza: 0,05 – 0,1 mg/kg ukupna doza: < 6 mg <i>i.v. u bolesnika u dobi 6 – 12 godina</i> početna doza: 0,025 – 0,05 mg/kg ukupna doza: < 10 mg <i>rektalno u bolesnika > 6 mjeseci</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>i.m. u bolesnika 1 – 15 godina</i> 0,05 – 0,15 mg/kg
Anestezija premedikacija	<i>i.v.</i> 1 – 2 mg ponavljano <i>i.m.</i> 0,07 – 0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> početna doza: 0,5 mg spora titracija po potrebi <i>i.m.</i> 0,025 – 0,05 mg/kg	<i>rektalno u bolesnika > 6 mjeseci</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>i.m. u bolesnika 1 – 15 godina</i> 0,08 – 0,2 mg/kg
Anestezija - uvođenje	<i>i.v.</i> 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg bez premedikacije)	<i>i.v.</i> 0,05, – 0,15, mg/kg (0,15 – 0,3 mg/kg bez premedikacije)	nije indicirano
Sedativna komponenta u kombiniranoj anesteziji	<i>i.v.</i> naizmjenične doze od 0,03 – 0,1 mg/kg ili kontinuirana infuzija od 0,03 – 0,1 mg/kg/sat	<i>i.v.</i> niže doze od onih preporučenih odraslima < 60 godina	nije indicirano
Sedacija u jedinicama intenzivnog liječenja	<i>i.v.</i> udarna doza: 0,03 – 0,3 mg/kg, koja se postupno povećava za 1 – 2,5 mg doza održavanja: 0,03 – 0,2 mg/kg/sat		<i>i.v. u novorođenčadi ≤ 32 tjedna gestacijske dobi</i> 0,03 mg/kg/sat <i>i.v. u novorođenčadi > 32</i>

Indikacija	Odrasli < 60 godina	Odrasli ≥ 60 godina / iscrpljeni ili kronično bolesni	Djeca
			<i>tjedna i djece do 6 mjeseci</i> 0,06 mg/kg/sat <i>i.v. u djece > 6 mjeseci</i> udarna doza: 0,05 – 0,2 mg/kg doza održavanja: 0,06 – 0,12 mg/kg/sat

Doziranje u bazalnoj sedaciji

U bazalnoj sedaciji prije dijagnostičkih ili kirurških postupaka, midazolam se primjenjuje intravenski. Doza mora biti individualizirana i titrirana i ne smije se davati brzom ili jednokratnom bolusnom injekcijom. Početak sedacije može se razlikovati od bolesnika do bolesnika, ovisno o tjelesnom stanju bolesnika i nekim pojedinostima u doziranju (npr. brzini primjene, veličini doze). Ukoliko se za to ukaže potreba, naknadno se mogu dati dodatne doze prema individualnim potrebama. Djelovanje nastupa otprilike 2 minute nakon injekcije. Maksimalni učinak postiže se za približno 5 do 10 minuta.

Odrasli

Intravensku injekciju midazolama treba davati polako, brzinom od otprilike 1 mg u 30 sekundi. U bolesnika mlađih od 60 godina, početna doza iznosi 2 do 2,5 mg, a daje se 5 do 10 minuta prije početka zahvata. Daljnje doze od 1 mg se mogu dati ukoliko je potrebno. Prosječna ukupna doza iznosi između 3,5 do 7,5 mg. Ukupna doza veća od 5 mg obično nije potrebna.

U bolesnika starijih od 60 godina, iscrpljenih ili kroničnih bolesnika, početnu je dozu potrebno smanjiti na 0,5 – 1,0 mg i dati 5 do 10 minuta prije početka zahvata. Daljnje doze od 0,5 – 1,0 mg mogu se dati ukoliko je potrebno. Budući da u tih bolesnika postizanje vršnog učinka može biti usporeno, dodatne doze midazolama potrebno je titrirati vrlo sporo i pažljivo. Ukupna doza veća od 3,5 mg obično nije potrebna.

Pedijatrijska populacija

Intravenska primjena: Midazolam se mora sporo titrirati do željenog kliničkog učinka. Početnu dozu midazolama treba primjenjivati tijekom 2 do 3 minute. Prije započinjanja zahvata ili ponavljanja doze, potrebno je pričekati dodatno 2 do 5 minuta kako bi se pravilno ocijenio sedativni učinak. Ukoliko je potrebna daljnja sedacija, nastavite titrirati s malim povećanjima do postizanja željenog sedativnog učinka. Djeci u dobi do 5 godina, mogu biti potrebne bitno veće doze (mg/kg) nego starijoj djeci i adolescentima.

- *Djeca mlađa od 6 mjeseci*
Djeca mlađa od 6 mjeseci posebno su osjetljiva na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju. Stoga se u toj skupini bolesnika uporaba midazolama u svrhu bazalne sedacije ne preporučuje.
- *Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina*
Početna doza je od 0,05 do 0,1 mg/kg. Ukupna doza do 0,6 mg/kg može biti potrebna za postizanje željenog učinka, no ukupna doza ne smije prijeći 6 mg. S većim dozama povezana je opasnost od produljene sedacije i hipoventilacije.
- *Djeca u dobi od 6 do 12 godina*
Početna doza je 0,025 do 0,05 mg/kg. Ukupna doza iznosi do 0,4 mg/kg, ali ne smije prijeći maksimalnih 10 mg. Primjena većih doza povezana je s opasnošću od produljene sedacije i rizikom od hipoventilacije.
- *Djeca u dobi od 12 do 16 godina*
Primjenjuju se iste doze kao i u odraslih.

Rektalna primjena: Ukupna doza midazolama se obično kreće u rasponu od 0,3 do 0,5 mg/kg. Sadržaj ampule rektalno se primjenjuje pomoću plastičnog aplikatora učvršćenog na vrhu štrcaljke. Ukoliko je potrební volumen premalen, može se dodati voda, i to do ukupnog volumena od najviše 10 ml. Ukupnu dozu treba dati odjednom, a ponovljenu rektalnu primjenu treba izbjegavati. Ovaj način primjene u djece mlađe od 6 mjeseci se ne preporučuje jer su podaci dostupni za ovu dobnu skupinu ograničeni.

Intramuskularna primjena: Primjenjuju se doze u rasponu od 0,05 do 0,15 mg/kg. Ukupna doza veća od 10,0 mg, obično nije potrebna. Ovaj način primjene treba koristiti samo u izvanrednim slučajevima. Prednost treba dati rektalnoj primjeni lijeka, jer je i.m. injekcija bolna.

U djece tjelesne mase manje od 15 kg ne preporučuje se primjena otopine midazolama koncentracija većih od 1 mg/ml. Veće koncentracije treba razrijediti do 1 mg/ml.

Doziranje u anesteziji

Premedikacija

Premedikacija midazolamom, koji se primjenjuje neposredno prije zahvata, dovodi do sedacije (pospanosti ili omamljenosti i suženja svijesti), opuštanja mišića i predoperativnog slabljenja pamćenja. Midazolam se također može dati u kombinaciji s antikolinergicima. U tom slučaju midazolam treba dati i.v. ili i.m. duboko u veliku mišićnu masu, 20 do 60 minuta prije uvođenja u anesteziju, a u djece najbolje rektalnim putem (vidjeti niže). Nakon premedikacije obavezan je *poman i kontinuiran nadzor bolesnika*, jer se bolesnici međusobno razlikuju i u osjetljivih bolesnika može doći do predoziranja.

Odrasli

Za postizanje predoperativne sedacije te kako bi se oslabilo pamćenje događaja prije operacije, preporučena doza u odraslih u dobrom fizičkom stanju (ASA fizičkog statusa I i II), mlađih od 60 godina, iznosi 1 do 2 mg i.v., ponavljano po potrebi, ili 0,07 do 0,1 mg/kg primijenjeno i.m. Dozu je potrebno smanjiti i individualizirati kada se midazolam daje bolesnicima starijim od 60 godina, iscrpljenim ili kroničnim bolesnicima. Preporučena početna intravenska doza je 0,5 mg i, ako je potrebno, treba se polagano titrirati.

Preporučuje se i.m. doza od 0,025 do 0,05 mg/kg. Doza midazolama mora se smanjiti u slučaju istodobne primjene opijata. Uobičajena doza iznosi 2 do 3 mg.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad i djeca do 6 mjeseci starosti

Primjena u djece mlađe od 6 mjeseci se ne preporučuje jer su dostupni podaci ograničeni.

Djeca starija od 6 mjeseci:

Rektalna primjena: Ukupnu dozu midazolama, obično u rasponu od 0,3 do 0,5 mg/kg, treba primijeniti 15 do 30 minuta prije uvođenja u anesteziju. Sadržaj ampule rektalno se primjenjuje pomoću plastičnog aplikatora učvršćenog na vrhu štrcaljke. Ukoliko je potrební volumen premalen, može se dodati voda, do ukupnog volumena od najviše 10 ml.

Intramuskularna primjena: Budući da je i.m. injekcija bolna, ovaj način primjene treba koristiti samo u izvanrednim slučajevima. Prednost treba dati rektalnoj primjeni. Međutim, i.m. doze midazolama u rasponu od 0,08 do 0,2 mg/kg, pokazale su se učinkovitima i sigurnim. U djece od 1-15 godina potrebne su, u odnosu na tjelesnu masu, proporcionalno veće doze nego u odraslih .

U djece, tjelesne mase manje od 15 kg, ne preporučuje se primjena otopine midazolama koncentracija većih od 1 mg/ml. Veće koncentracije moraju se razrijediti do 1 mg/ml.

Uvođenje u anesteziju

Odrasli

Ukoliko se midazolam pri uvođenju u anesteziju daje prije drugih anestetika, individualni odgovor je različit. Dozu treba titrirati do postizanja željenog učinka, ovisno o životnoj dobi i kliničkom statusu bolesnika. Kada se midazolam primjenjuje prije, ili u kombinaciji s drugim i.v. ili inhalacijskim sredstvima za uvođenje u anesteziju, početna doza svakog pojedinog lijeka mora se znatno umanjiti, nekad i na samo 25% uobičajene početne doze pojedinog lijeka. Željena razina anestezije postiže se postupnom titracijom. Intravenska doza uvođenja mora se davati polako s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje, ne veće od 5 mg, injektira se tijekom 20 do 30 sekundi, a između svakog dodavanja treba ostaviti razmak od 2 minute.

- U bolesnika mlađih od 60 godina koji su primili premedikaciju i.v. doza od 0,15 do 0,2 mg/kg obično je dostatna.
- U bolesnika mlađih od 60 godina koji nisu primili premedikaciju mogu se dati veće doze (0,3 do 0,35 mg/kg, i.v.). Za dovršenje postupka uvođenja u anesteziju, doza se može postupno povećavati za približno 25% početne doze. Umjesto toga, uvođenje u anesteziju se može dovršiti i inhalacijskim anestetikima. U rezistentnim primjerima može se za uvođenje u anesteziju primijeniti ukupna doza od najviše 0,6 mg/kg, ali primjena takvih velikih doza može produljiti trajanje oporavka.
- U bolesnika starijih od 60 godina koji su primili premedikaciju, iscrpljenih ili kroničnih bolesnika, doza se mora znatno smanjiti, na primjer sve do 0,05 – 0,15 mg/kg i.v. kroz 20-30 sekundi i pustiti 2 minute da počne djelovati.
- U bolesnika starijih od 60 godina koji nisu primili premedikaciju, za uvođenje u anesteziju obično su potrebne veće doze midazolama; preporučena početna doza iznosi 0,15 do 0,3 mg/kg. Bolesnicima s ozbiljnom sistemskom bolešću ili nekom drugom slabošću koji nisu primili premedikaciju, obično su za uvođenje u anesteziju potrebne manje doze midazolama. Obično je dostatna početna doza od 0,15 do 0,25 mg/kg.

Sedativna komponenta u kombiniranoj anesteziji

Odrasli

Midazolam se može davati kao sedativna komponenta u kombiniranoj anesteziji i to povremenim postupnim dodavanjem malih i.v. doza (u rasponu od 0,03 do 0,1 mg/kg) ili kontinuiranom i.v. infuzijom (u rasponu od 0,03 do 0,1 mg/kg/sat), obično u kombinaciji s analgeticima. Doza i razmak između doza određuju se prema individualnoj reakciji svakog pojedinog bolesnika.

U bolesnika starijih od 60 godina, iscrpljenih ili kroničnih bolesnika, bit će potrebne manje doze održavanja.

Sedacija u jedinicama intenzivnog liječenja

Željena razina sedacije postiže se postupnim titriranjem midazolama, nakon koje slijedi bilo kontinuirana infuzija ili intermitentni bolus, u skladu s kliničkim potrebama, tjelesnim stanjem, životnom dobi i istodobno primijenjenim lijekovima (vidjeti dio 4.5.).

Odrasli

Intravenska udarna doza od 0,03 do 0,3 mg/kg mora se davati polagano, s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje od 1 do 2,5 mg, treba injektirati tijekom 20 do 30 sekundi, s razmakom od 2 minute između dva davanja. U bolesnika s hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom, udarna doza mora se smanjiti ili izostaviti. Kada se midazolam daje s jakim analgetikom, analgetik treba dati prije, kako bi se sedativni učinci midazolama mogli pouzdano titrirati povrh sedacije koju izaziva analgetik.

Intravenska doza održavanja može varirati od 0,03 do 0,2 mg/kg/sat. U bolesnika s hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom dozu održavanja potrebno je smanjiti. Razinu sedacije treba

redovito kontrolirati. S dugotrajnom sedacijom, može se razviti tolerancija, što može uvjetovati povećanje doze.

Novorođenčad i djeca do 6 mjeseci starosti

Midazolam treba davati u obliku kontinuirane i.v. infuzije, a započinje se s 0,03 mg/kg/sat (0,5 µg/kg/min) u novorođenčadi gestacijske dobi ≤ 32 tjedna ili 0,06 mg/kg/sat (1 µg/kg/min) u novorođenčadi gestacijske dobi > 32 tjedana i djece do 6 mjeseci.

Udarne intravenske doze se ne preporučuje u nedonoščadi, novorođenčadi i djece do 6 mjeseci. Bolje je povećati brzinu infuzije prvih nekoliko sati kako bi se postigla terapijska koncentracija u plazmi. Brzina infuzije mora se pomno i često nadzirati, posebno nakon prva 24 sata, kako bi se primijenila najmanja moguća djelotvorna doza i tako smanjila mogućnost akumulacije lijeka.

Potreban je pomni nadzor brzine respiracije i zasićenosti kisikom.

Djeca starija od 6 mjeseci

Intubiranoj i ventiliranoj djeci, udarnu dozu od 0,05 do 0,2 mg/kg i.v., treba dati polagano tijekom barem 2 do 3 minute, kako bi se postigao željeni klinički učinak. Midazolam se intravenski ne smije davati brzo. Nakon udarne doze slijedi kontinuirana i.v. infuzija u dozi od 0,06 do 0,12 mg/kg/sat (1 do 2 µg/kg/min). Brzina infuzije može se povećavati ili smanjivati (općenito, do 25% početne ili svake sljedeće brzine infuzije) sukladno potrebama, a mogu se dati i dodatne i.v. doze midazolama u svrhu povećanja ili održavanja željene razine sedacije.

Kada se započinje infuzija u hemodinamski kompromitiranih bolesnika uobičajena udarna doza mora se titrirati u malim koracima, a bolesnika treba motriti radi moguće pojave hemodinamske nestabilnosti, primjerice hipotenzije. Ti su bolesnici također osjetljivi i na depresivne učinke midazolama na respiratornu funkciju pa trebaju pomni nadzor brzine respiracije i zasićenosti kisikom.

U nedonoščadi, novorođenčadi i djece tjelesne mase manje od 15 kg ne preporučuje se primjena otopina midazolama u koncentracijama većim od 1 mg/ml. Veće koncentracije moraju razrijediti na 1 mg/ml.

Primjena u posebnim populacijama:

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije primjenu midazolama može pratiti izraženija i produljena sedacija, koja može uključivati klinički značajnu respiratornu i kardiovaskularnu depresiju. Stoga u toj populaciji bolesnika midazolam treba pažljivo dozirati i titrirati kako bi se postigao željeni učinak.

Oštećenje jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije smanjuje klirens i.v. primijenjenog midazolama s posljedičnim porastom terminalnog poluvijeka eliminacije. Zbog toga klinički učinci mogu biti jači i produljeni. Treba nadzirati vitalne znakove, a možda će biti potrebno i smanjiti dozu midazolama (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad i dio 4.4.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na midazolam, benzodiazepine ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bazalna sedacija bolesnika s teškim respiratornim zatajenjem ili akutnom respiratornom depresijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Midazolam smiju primjenjivati samo iskusni liječnici u prostoru potpuno opremljenom za nadziranje i potporu kardiopulmonalne funkcije i uz osoblje educirano za prepoznavanje i rješavanje očekivanih nuspojava uključujući kardiopulmonalnu resuscitaciju. Prijavljene su ozbiljne kardiorespiratorne nuspojave. Ovo uključuje respiratornu depresiju, apneju, respiratorni arrest i/ili srčani arrest. Takvi po život opasni incidenti, vjerojatniji su kod prebrzog injektiranja ili pri primjeni velikih doza (vidjeti dio 4.8.).

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihotičnih bolesti.

Poseban oprez potreban je pri uvođenju bazalne sedacije u bolesnika s oštećenjem respiratorne funkcije.

Djeca mlađa od 6 mjeseci posebno su podložna mogućoj opstrukciji dišnih putova i hipoventilaciji. Stoga je u tih bolesnika bitno dozu titrirati u malim koracima do postizanja kliničkog učinka te nadzirati brzinu disanja i zasićenost kisikom.

Kad se midazolam koristi za premedikaciju, nakon primjene obavezno je motrenje bolesnika, zbog individualnih razlika u osjetljivosti i mogućnosti pojave simptoma predoziranja.

Poseban oprez potreban je kada se midazolam primjenjuje u visokorizičnim skupinama bolesnika:

- bolesnici stariji od 60 godina
- iscrpljeni ili kronični bolesnici, primjerice
 - bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom,
 - bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, oštećenjem funkcije jetre (benzodiazepini mogu precipitirati ili pogoršati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije) ili narušenom funkcijom srca,
 - djeca, posebno ona kardiovaskularno nestabilna.

Ovi visokorizični bolesnici zahtijevaju primjenu nižih doza (vidjeti dio 4.2.), te ih se mora kontinuirano motriti radi otkrivanja ranih znakova promjene vitalnih funkcija.

Kao i prilikom primjene bilo koje tvari koja ima svojstvo depresivnog djelovanja na SŽS i/ili mišićne relaksacije, poseban oprez potreban je pri davanju midazolama bolesnicima s miastenijom gravis.

Tolerancija

Pri uporabi midazolama u svrhu dugotrajne sedacije u jedinicama intenzivnog liječenja zabilježeno je izvjesno smanjenje njegove učinkovitosti.

Ovisnost

Pri uporabi midazolama u svrhu dugotrajne sedacije u jedinicama intenzivnog liječenja, valja imati na umu da midazolam može izazvati fizičku ovisnost. Rizik od razvoja ovisnosti povećava se s povećanjem doze i produljenjem trajanja liječenja, a također je veći u bolesnika s epizodama zlouporabe alkohola i/ili lijekova (vidjeti dio 4.8.).

Simptomi ustezanja

Tijekom dulje primjene midazolama u jedinicama intenzivnog liječenja, u bolesnika se može razviti fizička ovisnost. Stoga nagli prekid davanja može izazvati pojavu simptoma ustezanja. Mogu se pojaviti sljedeći simptomi: glavobolja, proljev, bol u mišićima, izrazita anksioznost, napetost, nemir, konfuzija, razdražljivost, smetnje spavanja, promjene raspoloženja. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: depersonalizacija, utrnulost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir te halucinacije i konvulzije. Budući da je rizik od pojave simptoma ustezanja veći ako se liječenje prekine naglo, preporučuje se dozu lijeka smanjivati postupno.

Amnezija

Anterogradna amnezija može nastupiti kod primjene terapijskih doza, a rizik se povećava s primjenom viših doza (ovaj učinak često je vrlo poželjan u situacijama prije ili za vrijeme kirurških i

dijagnostičkih zahvata). Produljena amnezija može stvarati probleme nehospitaliziranim bolesnicima, koji se otpuštaju iz bolnice odmah po završetku intervencije. Nakon parenteralne primjene midazolama, bolesnici se smiju otpustiti iz bolnice ili ambulante samo ako imaju pratnju.

Paradoksalne reakcije

Pri uzimanju midazolama zabilježene su paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, nevoljni pokreti (koji uključuju toničko/kloničke konvulzije i mišićni tremor), hiperaktivnost, neprijateljsko ponašanje, deluzije, ljutnja, agresivnost, anksioznost, nervoza, noćne more, abnormalni snovi, halucinacije, psihoze, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje, paroksizmalno uzbuđenje i napadi (fizički i verbalni). Ove reakcije mogu se javiti prilikom primjene visokih doza i/ili kada se lijek primjenjuje prebrzo. Najveća incidencija tih reakcija prijavljena je u djece i osoba starije životne dobi. Dode li do takvih reakcija, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka.

Promijenjena eliminacija midazolama

Eliminacija midazolama može biti promijenjena u bolesnika koji primaju spojeve koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4 te je odgovarajuće tome potrebno prilagoditi dozu midazolama (vidjeti dio 4.5.). Eliminacija midazolama može biti usporena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i usporenim radom srca, te u novorođenčadi (vidjeti dio 5.2.).

Apneja u snu

Midazolam otopinu za injekciju/infuziju potrebno je primjenjivati uz krajnji oprez u bolesnika sa sindromom apneje u snu i takve bolesnike treba redovito nadzirati.

Nedonoščad i novorođenčad

Zbog povećanog rizika od apneje, savjetuje se krajnji oprez prilikom sedacije nedonoščadi i djece koja su bila nedonoščad, a koja nisu bila intubirana. Potrebno je pomno nadzirati brzinu disanja i zasićenost kisikom. U novorođenčadi treba izbjegavati brzo injektiranje lijeka.

U novorođenčadi je umanjena i/ili nedovoljno razvijena funkcija organa, te je također osjetljiva na jake i/ili produljene respiratorne učinke midazolama.

Štetni hemodinamski događaji zabilježeni su u djece s kardiovaskularnom nestabilnošću; brzu intenzivnu primjenu treba izbjegavati u toj populaciji.

Djeca mlađa od 6 mjeseci

U ovoj populaciji midazolam je indiciran samo za sedaciju u jedinici intenzivnog liječenja.

Djeca mlađa od 6 mjeseci su posebno osjetljiva na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju, stoga je neophodna titracija u malim koracima do postizanja kliničkog učinka i pomno praćenje brzine disanja i zasićenosti kisikom (također vidjeti odjeljak iznad „Nedonoščad i novorođenčad“).

Istodobna primjena s alkoholom i depresorima središnjeg živčanog sustava (SZS-a)

Istodobnu primjenu midazolama s alkoholom i/ili depresorima SZS-a potrebno je izbjegavati. Takvo istodobno uzimanje ima za posljedicu povećanje kliničkih učinaka midazolama, uključujući moguću tešku sedaciju koja može dovesti do kome ili smrti ili klinički značajnu respiratornu depresiju (vidjeti dio 4.5.).

Rizik od istodobne primjene opioida

Istodobna primjena midazolama i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Usljed rizika od navedenog istodobno propisivanje lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini i lijekovi srodni benzodiazepinima, uključujući Midazolam B. Braun, s opioidima treba ograničiti na bolesnike u kojih druge opcije liječenja nisu moguće. U slučaju odluke o istodobnom propisivanju midazolama s opioidima potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, uz što je moguće kraće trajanje istodobnog liječenja (vidjeti i preporuke o uobičajenom doziranju u dijelu 4.2.).

Bolesnike treba pomno pratiti radi pravovremenog otkrivanja znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Stoga se strogo preporuča informirati bolesnike i njihove skrbnike (ako je primjenjivo) o mogućoj pojavi ovih simptoma (vidjeti i dio 4.5.).

Prethodna zlouporaba alkohola ili lijekova

Midazolam, kao i ostale benzodiazepine, potrebno je izbjegavati u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju epizode zlouporabe alkohola ili lijekova.

Kriteriji za otpust bolesnika

Nakon primjene midazolama bolesnici smiju biti otpušteni iz bolnice ili ordinacije samo uz preporuku nadležnog liječnika te uz pratnju druge osobe. Preporučuje se da nakon otpuštanja iz bolnice ili ordinacije bolesnik odlazi kući u pratnji druge osobe.

Posebna upozorenja/mjere opreza s obzirom na pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 21,94 mg natrija po ampuli od 10 ml, što odgovara 1,01% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Midazolam se metabolizira izoenzimima 3A citokroma P450 (CYP3A4 i CYP3A5). Inhibitori i induktori CYP3A enzima mogu povećati odnosno smanjiti koncentraciju midazolama u plazmi, a samim time i njegove učinke, zbog čega je potrebno regulirati dozu midazolama.

Farmakokinetičke interakcije s CYP3A4 inhibitorima ili induktorima su puno jasnije kod peroralne primjene u usporedbi s i.v. primjenom midazolama, osobito stoga što je CYP3A4 također prisutan u gornjem dijelu probavnog sustava. To se događa zbog toga što će se peroralnim putem promijeniti oboje, i sistemski klirens i bioraspoloživost, dok se pri parenteralnom putu primjene mijenja samo sistemski klirens.

Nakon jedne doze i.v. primijenjenog midazolama, učinak inhibicije CYP3A4 na maksimalni klinički odgovor će biti mali, ali se trajanje djelovanja može produžiti. Međutim, nakon produženog davanja midazolama, i jačina i trajanje djelovanja će se povećati u prisutnosti inhibicije CYP3A4.

Nema dostupnih ispitivanja o učincima CYP3A4 na promjenu farmakokinetike midazolama nakon rektalne i intramuskularne primjene. Za očekivati je da će te reakcije biti manje izražene za rektalni nego za peroralni put primjene, zbog toga što je probavni trakt zaobiđen dok se učinak CYP3A4 na promjenu farmakokinetike nakon i.m. primjene ne bi se trebao razlikovati od onog nakon i.v. primjene midazolama.

Stoga se preporučuje pažljivo pratiti kliničke učinke i vitalne znakove tijekom primjene midazolama, uzimajući u obzir da oni mogu biti jači i trajati duže nakon istodobne primjene CYP3A4 inhibitora, čak i nakon jednokratne doze. Primjena viših doza ili produženo vrijeme infuzije midazolama bolesnicima koji istodobno primaju snažne CYP3A4 inhibitore, na primjer tijekom intenzivnog liječenja, mogu rezultirati produženim trajanjem hipnotičkog djelovanja, odgodom oporavka i depresijom disanja, stoga je potrebna prilagodba doze.

Kod induktora treba uzeti u obzir da procesu indukcije treba nekoliko dana da bi postigao maksimum djelovanja i također nekoliko dana da učinak nestane. Suprotno liječenju od nekoliko dana s induktorom, očekuje se da će kratkotrajna primjena induktora istodobno s midazolamom dovesti do manje izraženih interakcija. Međutim, kod kratkotrajne primjene jakih induktora ne može se isključiti značajna indukcija.

Midazolam ne mijenja farmakokinetiku drugih lijekova.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A

Azolski antimikotici

- Ketokonazol povećava plazmatsku koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama 5 puta, dok je terminalni poluvijek eliminacije produžen otprilike 3 puta. Ako se midazolam planira primijeniti parenteralno zajedno s potentnim inhibitorom CYP3A, ketokonazolom, to se mora

učiniti u jedinici intenzivnog liječenja ili u prostoru sa sličnim uvjetima gdje je moguće pažljivo kliničko praćenje i odgovarajuće liječenje u slučaju depresije disanja i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti naizmjeničnu primjenu i prilagodbu doze, osobito ako se i.v. primjenjuje više od jedne doze midazolama.

Ista preporuka može se primijeniti i na druge azolske antimikotike (vidjeti niže) budući da je i uz njih zabilježen pojačan sedativni učinak i.v. primijenjenog midazolama, iako u manjoj mjeri.

- Vorikonazol 3-4 puta povećava izloženost midazolamu nakon i.v. primjene, dok se poluvijek eliminacije povećava otprilike trostruko.
- Flukonazol i itraconazol povećavaju plazmatsku koncentraciju midazolama primijenjenog i.v. 2 – 3 puta uz produljenje njegova terminalnog poluvijeka eliminacije 2,4 puta uz itraconazol te 1,5 puta uz flukonazol.
- Posakonazol približno dvostruko povećava plazmatsku koncentraciju i.v. primijenjenog midazolama.

Treba imati na umu da će, ako se midazolam daje peroralno, njegova izloženost biti značajno veća od navedene, osobito kod istodobne primjene s ketokonazolom, itraconazolom i vorikonazolom.

Ampule midazolama nisu indicirane za peroralnu primjenu.

Makrolidni antibiotici

- Eritromicin povećava koncentraciju i.v. primijenjenog midazolama u plazmi za 1,6 do 2 puta uz povećanje terminalnog poluvijeka eliminacije midazolama od 1,5 do 1,8 puta.
- Klaritromicin povećava koncentraciju midazolama u plazmi do 2,5 puta uz povećanje terminalnog poluvijeka eliminacije 1,5-2 puta.

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Telitromicin je šesterostruko povećao plazmatske koncentracije midazolama primijenjenog peroralno.
- Roksitromicin: kako nisu dostupni podaci o primjeni roksitromicina s i.v. primijenjenim midazolamom, slabo djelovanje na terminalni poluvijek eliminacije peroralno primijenjenog midazolama (povećanje od 30%), ukazuje na to da bi roksitromicin mogao imati slab učinak i na intravenski primijenjen midazolam.

Intravenski anestetici

- Intravenski primijenjen propofol promijenio je bioraspoloživost intravenski primijenjenog midazolama (AUC i poluvijek eliminacije midazolama povećali su se 1,6 puta).

Inhibitori proteaze

- Sakvinavir i drugi inhibitori HIV proteaze: istodobna primjena s inhibitorima proteaze može uzrokovati veliko povećanje koncentracije midazolama. Prilikom istodobne primjene s lopinavirom pojačanim ritonavikom, koncentracija intravenski primijenjenog midazolama u plazmi se povećava 5,4 puta, zajedno sa sličnim povećanjem terminalnog poluvijeka eliminacije. Ukoliko se parenteralni midazolam daje s inhibitorima HIV proteaza, protokol liječenja treba pratiti uputu iz poglavlja o azolskim antimikoticima, tj. za ketokonazol.
- Inhibitori proteaze HCV-a: boceprevir i telaprevir smanjuju klirens midazolama. Zbog tog se učinka AUC midazolama nakon i.v. primjene povećao 3,4 puta, a poluvijek eliminacije 4 puta.

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Temeljeno na podacima o drugim inhibitorima CYP3A4, očekuje se da će se koncentracija midazolama u plazmi značajno povećati kada se midazolam primjeni peroralno. Stoga se inhibitori proteaze ne smiju primjenjivati zajedno s peroralno primijenjenim midazolamom.

Blokatori kalcijevih kanala

- Diltiazem: jedna doza diltiazema primijenjena bolesnicima podvrgnutima ugradnji prenosnice koronarne arterije povećava koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi za oko

25%, te produžuje terminalni poluvijek eliminacije za približno 43%. To je manje od četverostrukog povećanja primijećenog nakon peroralne primjene midazolama.

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Verapamil je povećao koncentraciju peroralno primijenjenog midazolama u plazmi 3 puta, dok se terminalni poluvijek eliminacije midazolama povećao za 41%.

Različiti lijekovi/biljni preparati

- Atorvastatin je povećao koncentraciju i.v. primijenjenog midazolama u plazmi 1,4 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Intravenski primijenjen fentanil slab je inhibitor eliminacije midazolama: AUC i poluvijek eliminacije i.v. primijenjenog midazolama povećali su se 1,5 puta u prisutnosti fentanila.

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Fluvoksamin je uzrokovao povećanje plazmatskih koncentracija peroralno primijenjenog midazolama (oko 40%) uz udvostručenje njegova terminalnog poluvijeka eliminacije.
- Nefazodon povećava koncentraciju peroralno primijenjenog midazolama u plazmi 4,6 puta, s produženjem terminalnog poluvijeka eliminacije 1,6 puta.
- Pokazalo se da su inhibitori tirozin kinaze snažni inhibitori CYP3A4 *in vitro* (imatinib, lapatinib) ili nakon peroralne primjene *in vivo* (idelalizib). Istodobna primjena idelaliziba povećala je izloženost peroralno primijenjenom midazolamu 4,4 puta.
- Antagonisti NK1 receptora (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) su ovisno o dozi povećali izloženost peroralno primijenjenom midazolamu od 1,5-3,5 puta i produljili njegov terminalni poluvijek eliminacije 1,6-2 puta.
- Klorzoksazon je smanjio omjer metabolita 1'-hidroksimidazolama (poznatog i pod nazivom α -hidroksimidazolam), koji nastaje pod djelovanjem CYP3A, i midazolama, što ukazuje na inhibitoran učinak na CYP3A.
- Za niz lijekova i biljnih tvari opažen je slab utjecaj na eliminaciju midazolama, uz istodobne promjene izloženosti midazolamu (promjena AUC-a < 2 puta) (bikalutamid, everolimus, ciklosporin, simeprevir, propiverin, berberin koji je prisutan i u kanadskoj žutici [*Hydrastis canadensis*]). Očekuje se da će te slabe interakcije dodatno oslabiti nakon i.v. primjene.

Lijekovi koji induciraju CYP3A

- Rifampicin smanjuje koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi za otprilike 60% nakon 7 dana primjene 600 mg rifampicina jednom na dan. Terminalni poluvijek eliminacije smanjuje se za 50 – 60%.
- Tikagrelor je slab induktor CYP3A, ali ima tek neznatne učinke na izloženost intravenski primijenjenom midazolamu (-12%) i 4-hidroksimidazolamu (-23%).

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Rifampicin smanjuje plazmatsku koncentraciju peroralno primijenjenog midazolama za 96% u zdravih ispitanika i njegovi su psihomotorički učinci gotovo potpuno izgubljeni.
- Karbamazepin/fenitoin: ponovljeno doziranje karbamazepina ili fenitoina imalo je za posljedicu smanjenje plazmatske koncentracije peroralno primijenjenog midazolama za do 90% i skraćivanje terminalnog poluvijeka eliminacije za 60%.
- Vrlo snažna indukcija CYP3A4 primijećena nakon primjene mitotana ili enzalutamida dovela je do izrazitog i dugotrajnog smanjenja koncentracije midazolama u onkoloških bolesnika. AUC peroralno primijenjenog midazolama smanjen je na 5% odnosno 14% normalnih vrijednosti.
- Klobazam i efavirenz slabi su induktori metabolizma midazolama i smanjuju AUC ishodišnog spoja za oko 30%. Posljedično se omjer aktivnog metabolita i ishodišnog spoja povećava 4-5 puta, no klinički značaj toga nije poznat.
- Vemurafenib utječe na izoenzime CYP i blag je induktor izoenzima CYP3A4. Ponovljena primjena dovela je do srednjeg smanjenja izloženosti midazolamu za 32% (u pojedinim osoba i do 80%).

Biljni preparati i hrana

- Gospina trava (*Hypericum perforatum*) smanjuje koncentraciju midazolama u plazmi oko 20-40% i smanjuje terminalni poluvijek eliminacije oko 15-17%. Ovisno o ekstraktu gospine trave, inducirano djelovanje na CYP3A4 može varirati.

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Kvercetin (sadržan i u biljci *Ginkgo biloba*) i azijski ginseng slabi su induktori enzima i smanjuju izloženost midazolamu nakon peroralne primjene za 20-30%.

Akutno izmještanje proteina

- Valproatna kiselina: ne može se isključiti povišenje koncentracije slobodnog midazolama zbog izmještanja s mjesta vezivanja proteina u plazmi djelovanjem valproatne kiseline, iako klinički značaj takve interakcije nije poznat

Farmakodinamičke interakcije

Primjena midazolama s drugim sedativima/hipnoticima i depresorima SŽS-a, uključujući alkohol, može dovesti do povećane sedacije i kardiorespiratorne depresije.

Primjeri uključuju derivate opijata (koji se koriste kao analgetici, antitusici ili kao nadomjesna terapija), antipsihotici, drugi benzodiazepini koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, barbiturati, propofol, ketamin, etomidat; sedativni antidepresivi, H1-antihistaminici starije generacije i antihipertenzivi s centralnim učinkom.

Alkohol može izrazito povećati sedativno djelovanje midazolama. Konzumiranje alkohola mora se strogo izbjegavati u slučaju primjene midazolama (vidjeti dio 4.4.).

Midazolam smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju inhalacijskih anestetika.

Opioidi:

Istodobna primjena lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini i lijekovi srodni benzodiazepinima, i opioida povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, uslijed aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene potrebno je ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene midazolama tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, ali je primijećena fetotoksičnost, kao i u slučaju drugih benzodiazepina.

Podaci ukazuju na povećan rizik od prirođenih malformacija povezanih s primjenom benzodiazepina, uključujući midazolam, tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Zabilježeno je da primjena visokih doza midazolama u posljednjem tromjesečju trudnoće, tijekom poroda ili kada se primjenjuje za uvođenje u anesteziju pri carskom rezu, izaziva štetne učinke u majke i djeteta (rizik od aspiracije za majku, nepravilna frekvencija srca ploda, hipotonija, slabije sisanje, hipotermija i respiratorna depresija novorođenčeta).

Osim toga, djeca majki koje su tijekom kasne trudnoće dugotrajno primale benzodiazepine mogu razviti fizičku ovisnost te su izložena riziku razvoja simptoma ustezanja u poslijeporođajnom razdoblju.

Midazolam se stoga ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Poželjno je izbjeći uporabu u slučaju carskog reza.

U slučaju primjene midazolama za bilo kakav kirurški postupak blizu vremenu poroda, mora se voditi računa o riziku za novorođenče.

Dojenje

Midazolam u malim količinama prelazi u majčino mlijeko. Dojiljama se mora savjetovati da 24 sata po primjeni midazolama ne doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sedacija, amnezija, smanjena koncentracija i narušena mišićna funkcija, mogu štetno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prije primjene midazolama, bolesnika treba upozoriti da ne vozi i radi na strojevima sve dok se potpuno ne oporavi. Odluku o tome kada bolesnik može nastaviti s tim aktivnostima treba donijeti liječnik. Preporučuje se da bolesnik nakon zahvata, po povratku kući, ima pratnju.

Ako je san bio prekratak ili je bolesnik konzumirao alkohol, povećana je mogućnost smanjene pozornosti (vidjeti dio 4.5.).

4.8. Nuspojave

Nuspojave su rangirane s obzirom na učestalost prema sljedećem dogovoru:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Kada se midazolam daje injekcijom zabilježene su sljedeće nuspojave (*učestalost nepoznata, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka*):

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
nepoznata učestalost	preosjetljivost, angioedem, anafilaktični šok
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	stanje konfuzije, dezorijentiranost, emocionalni poremećaji i poremećaji raspoloženja, promjene libida paradokсне reakcije*: nemir, agitacija, razdražljivost, nevoljni pokreti (koji uključuju toničko/kloničke konvulzije i mišićni tremor), hiperaktivnost, nervoza, neprijateljsko ponašanje, ljutnja, agresivnost, anksioznost, deluzije, noćne more, abnormalni snovi, halucinacije, psihoze, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje, paroksizmalno uzbuđenje, napadi (fizički i verbalni) fizička ovisnost o lijeku, sindrom ustezanja zlouporaba
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	

nepoznata učestalost	sedacija (produljena i poslijeoperacijska), smanjena pozornost, somnolencija, glavobolja, omaglica, ataksija, anterogradna amnezija**, čije je trajanje direktno povezano s primijenjenom dozom konvulzije su zapažene u nedonoščadi i novorođenčadi konvulzije kao simptom ustezanja
<i>Srčani poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	zastoj srca, bradikardija, Kounisov sindrom****
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	hipotenzija, vazodilatacija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	
nepoznata učestalost	respiratorna depresija, apneja, zastoj disanja, dispneja, laringospazam, štucavica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
nepoznata učestalost	mučnina, povraćanje, konstipacija, suha usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
nepoznata učestalost	osip, urtikarija, pruritus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
nepoznata učestalost	umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, tromboflebitis, tromboza
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
nepoznata učestalost	padovi, frakture***
<i>Socijalne okolnosti</i>	
nepoznata učestalost	napad

*Zabilježene su takve paradoksalne reakcije na lijek, osobito među djecom i osobama starije životne dobi (vidjeti dio 4.4.).

**Anterogradna amnezija može trajati sve do završetka postupka, a u malobrojnim je slučajevima prijavljena i produljena amnezija (vidjeti dio 4.4.).

***Rizik od padova i fraktura kostiju povećan je u bolesnika koji istodobno uzimaju sedative (uključujući alkoholna pića) te u starijih bolesnika.

**** osobito nakon parenteralne primjene

Prijavljeni su teški kardiorespiratorni štetni učinci. Vjerojatnije je da će do incidenata opasnih po život doći u bolesnika starijih od 60 godina te onih koji već imaju respiratornu insuficijenciju ili oslabljenu srčanu funkciju, osobito u slučaju prebrzog injektiranja ili kod primjene visokih doza (vidjeti dio 4.4.).

Ovisnost: uporaba midazolama, čak i u terapijskim dozama, može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti. Nakon dulje i.v. primjene, prekid, a naročito nagli prekid primjene lijeka mogu pratiti simptomi ustezanja, uključujući konvulzije (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su slučajevi zlouporabe.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kao i u ostalih benzodiazepina, midazolam često uzrokuje omamljenost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje midazolamom je rijetko opasno po život ako se lijek uzima sam, ali može dovesti do arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije i rijetko do kome. Ako se razvije koma, ona obično traje nekoliko sati. Učinak može biti produljen i klinički značajan, osobito u starijih bolesnika. Učinci benzodiazepina na respiratornu depresiju puno su ozbiljniji u bolesnika s respiratornim bolestima. Benzodiazepini pojačavaju učinak drugih depresora SŽS-a, uključujući alkohol.

Liječenje

Liječenje uključuje praćenje bolesnikovih vitalnih znakova i primjenu suportivnih mjera indiciranih kliničkim stanjem bolesnika. U nekim slučajevima stanje bolesnika može zahtijevati simptomatsku kardiorespiratornu terapiju i terapiju SŽS-a.

Ako je lijek primijenjen peroralno, daljnju apsorpciju treba spriječiti odgovarajućom metodom, na primjer primjenom aktivnog ugljena u roku od 1 do 2 sata. Neophodno je zaštititi dišne putove prilikom primjene aktivnog ugljena u omamljenih bolesnika. U slučaju miješane ingestije može se razmotriti ispiranje želuca, ali se ono ne treba provoditi kao rutinska mjera.

U slučaju teške depresije SŽS-a potrebno je razmotriti primjenu flumazenila, antagonista benzodiazepina.

Flumazenil se smije primijeniti samo pod strogo kontroliranim uvjetima. On ima kratak poluvijek eliminacije (oko 1 sat), te je stoga bolesnike u kojih je primijenjen potrebno pratiti i nakon prestanka njegovog djelovanja. Flumazenil se mora primjenjivati s velikim oprezom u prisutnosti lijekova koji snižavaju prag napadaja (na primjer triciklički antidepresivi).

Za više informacija o pravilnoj uporabi flumazenila pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, derivati benzodiazepina

Mehanizam djelovanja

Midazolam posjeduje hipnotički i sedativni učinak kojeg karakterizira brz nastup i kratko trajanje. Također iskazuje anksiolitički, antikonvulzivni i mišićno-relaksirajući učinak. Midazolam negativno utječe na psihomotoričku funkciju nakon jedne i/ili više doza, ali izaziva minimalne hemodinamičke promjene.

Učinci benzodiazepina na središnji živčani sustav posredovani su pojačanjem neuoprijenosa putem gama-aminomaslačne kiseline (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) na inhibicijskim sinapsama. U prisutnosti benzodiazepina, afinitet GABA receptora za neuoprijenosnik pojačan je pozitivnom alosteričkom modulacijom rezultirajući pojačanim djelovanjem otpuštenog neuoprijenosnika GABA na postsinaptički transmembranski protok kloridnih iona.

Kemijski, midazolam je derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Iako je slobodna baza lipofilna tvar, niske topivosti u vodi, bazični dušik na mjestu 2 u imidazobenzodiazepinskom prstenastom sustavu omogućava da djelatna tvar s kiselinama tvori soli, topive u vodi. To stvara stabilnu injekcijsku otopinu koja se dobro podnosi.

To, kao i brza metabolička transformacija, razlozi su brzog nastupa i kratkog trajanja učinka. Zahvaljujući niskoj razini toksičnosti, midazolam ima širok terapijski raspon.

Nakon i.m. ili i.v. primjene dolazi do kratkotrajne anterogradne amnezije (bolesnik se ne sjeća događaja koji su se dogodili tijekom vršnog djelovanja lijeka).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija nakon i.m. injekcije

Apsorpcija midazolama iz mišićnog tkiva brza je i potpuna. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se tijekom 30 minuta. Nakon i.m. injekcije, apsolutna bioraspoloživost lijeka iznosi preko 90%.

Apsorpcija nakon rektalne primjene

Nakon rektalne primjene, midazolam se brzo apsorbira. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 50%.

Distribucija

Kad se midazolam primjenjuje intravenski, krivulja odnosa koncentracija u plazmi – vrijeme pokazuje jednu ili dvije izrazite faze raspodjele. U stanju dinamičke ravnoteže (*steady-state*) volumen raspodjele midazolama iznosi 0,7-1,2 l/kg. 96 do 98% midazolama veže se za proteine plazme. Najveća frakcija midazolama vezana je za albumin. U cerebrospinalnu tekućinu prelazi malena i beznačajna količina midazolama. Pokazalo se da u ljudi midazolam polako prelazi kroz posteljicu i ulazi u fetalni krvotok. Male količine midazolama mogu se naći u majčinu mlijeku. Midazolam nije supstrat prijenosnika lijekova.

Biotransformacija

Midazolam se gotovo u potpunosti eliminira biotransformacijom. Frakcija doze koja se izlučuje preko jetre procjenjuje se na 30-60%. Midazolam se hidroksilira uz pomoć izoenzima CYP3A4 i CYP3A5 citokroma P450, a glavni metabolit u mokraći i plazmi je 1'-hidroksimidazolam (poznat i pod nazivom alfa-hidroksimidazolam). Koncentracija 1'-hidroksimidazolama u plazmi iznosi 12% koncentracije izvornog lijeka. 1'-hidroksimidazolam je farmakološki aktivan, ali minimalno (oko 10%) doprinosi učinku intravenski primijenjenog midazolama.

Eliminacija

U mladih zdravih ispitanika, poluvijek eliminacije midazolama je između 1,5 i 2,5 sata. Poluvijek eliminacije metabolita kraće je od 1 sata pa se nakon primjene midazolama koncentracije ishodišnog

spoja i glavnog metabolita smanjuju paralelno. Klirens u plazmi je u rasponu od 300 do 500 ml/min. Midazolam se izlučuje uglavnom putem bubrega: 60-80% doze izlučuje se u mokraći u obliku glukuroniziranog konjugata 1'-hidroksimidazolama. Manje od 1% doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku.

Kad se midazolam daje intravenski putem infuzije, kinetika eliminacije ne razlikuje se od one nakon primjene u bolus injekciji. Ponovljena primjena midazolama ne inducira enzime koji metaboliziraju lijekove.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

U bolesnika starijih od 60 godina, poluvijek eliminacije može biti produljen i do četiri puta.

Djeca

Brzina rektalne apsorpcije u djece slična je onoj u odraslih, ali je bioraspoloživost niža (5 – 18%). Nakon i.v. i rektalne primjene, poluvijek eliminacije u djece stare 3 do 10 godina kraći je (između 1 i 1,5 sati) od onoga u odraslih. Razlika je u skladu s povećanim metaboličkim klirensom u djece.

Novorođenčad

U nedonoščadi i novorođenčadi rođene u terminu, vjerojatno zbog nerazvijenosti jetre, poluvijek eliminacije u prosjeku iznosi 6 – 12 sati. Klirens je smanjen (vidjeti dio 4.4.). U novorođenčadi s oštećenjem jetrene i bubrežne funkcije uzrokovanih asfiksijom postoji rizik od neočekivano visokih koncentracija midazolama u serumu zbog značajno smanjenog i varijabilnog klirensa.

Pretili bolesnici

Srednji poluvijek eliminacije duži je u pretilih bolesnika negoli u nepretimih bolesnika (5,9 sati spram 2,3 sata nakon primjene kroz usta, odnosno 8,4 naspram 2,7 sati nakon intravenske primjene), čemu je razlog povećanje volumena distribucije za oko 50%, korigirano s obzirom na ukupnu tjelesnu masu. Nema značajnih razlika u klirensu između pretilih i nepretimih bolesnika.

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s cirozom jetre klirens može biti smanjen, a poluvijek eliminacije dulji od vrijednosti u zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje bubrežne funkcije

Farmakokinetika nevezanog midazolama nije izmijenjena u bolesnika s kroničnim teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Farmakološki blago aktivan glavni metabolit midazolama, glukuronid 1'-hidroksimidazolam, koji se izlučuje putem bubrega, akumulira se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. To nakupljanje izaziva produljenu sedaciju. Stoga midazolam treba pažljivo primjenjivati i titrirati do postizanja željenog učinka.

Bolesnici u kritičnom stanju

Poluvijek eliminacije midazolama do šest je puta dulji u bolesnika koji su u kritičnom stanju.

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, poluvijek eliminacije dulji je negoli u zdravih osoba (vidjeti dio 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema klinički relevantnih podataka koji bi pružali dodatne informacije, a koji već nisu uključeni u ostale dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina 10%
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Midazolam B. Braun može biti inkompatibilan s lužnatim parenteralnim pripravcima uključujući otopine za parenteralnu prehranu s lužnatim pH.

Midazolam se ne smije miješati s otopinama koje sadrže bikarbonate ili drugim lužnatim otopinama, aminoglikozidima, amoksicilinom, aminofilinom, fosfatima ili fenotiazinima zbog kemijske inkompatibilnosti i mogućnosti taloženja.

Ovaj lijek se ne smije razrjeđivati s otopinama dekstrana.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

U literaturnim podacima su zabilježene inkompatibilnosti pripravaka midazolama s pripravcima za injektiranje koji sadrže sljedeće djelatne tvari:

aciklovir	imipenem
albumin	mezlocilinnatrij
alteplaza (humani aktivator plazminogena)	omeprazolnatrij
amoksicilinnatrij	fenobarbitonnatrij
acetazolamidnatrij	fenitoinnatrij
bumetanid	perfenazinenantat
deksametazon-21-dihidrogenfosfat	kalijev kanrenoat
diazepam	ranitidinklorid
dimenhidrinat	natrijev hidrokortizon-21-sukcinat
dinatrijev metotreksat	sulbaktamnatrij/ampicilinnatrij
enoksimon	teofilin
flekainidacetat	tiopentalnatrij
fluorouracil	trimetoprim/sulfametoksazol
folatna kiselina	trometamol
foskarnetnatrij	urokinaza
furosemidnatrij	

6.3. Rok valjanosti

– neotvoren

2 godine

– nakon prvog otvaranja spremnika

Ovaj lijek se treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

– nakon razrjeđivanja

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata na sobnoj temperaturi i 3 dana na 5°C.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina treba se primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti

dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje izvršeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Spremnike čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

- Prozirna polietilenska ampula (polietilen niske gistoće, LDPE)
sadržaj: 10 ml, veličina pakiranja: pakiranja od 10 ampula

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek se isporučuje u spremnicima s jednom dozom. Neiskorišteni sadržaj otvorenih spremnika mora se odmah baciti.

Midazolam B. Braun se može razrijediti u

- 0,9 %-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijevog klorida
- 5%-tnoj (50 mg/ml) otopini glukoze
- Ringerovoj otopini i
- Hartmannovoj otopini

do koncentracije od 15 mg midazolama u 100–1000 ml otopine infuzije.

Prije miješanja mora se provjeriti kompatibilnost s drugim otopinama.

Primijeniti samo ako je otopina bistra i bezbojna, a spremnik i zatvarač neoštećeni.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

B. Braun Adria d.o.o.
Hondlova 2/9
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-522504988

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. travnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. studenoga 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. listopada 2023.