

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Midazolam Kalceks 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Midazolam Kalceks 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

1 ml otopine sadrži 1 mg midazolama (u obliku midazolamklorida).
Jedna ampula od 5 ml otopine sadrži 5 mg midazolama.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

1 ml otopine sadrži 5 mg midazolama (u obliku midazolamklorida).
Jedna ampula od 1 ml otopine sadrži 5 mg midazolama.
Jedna ampula od 3 ml otopine sadrži 15 mg midazolama.
Jedna ampula od 10 ml otopine sadrži 50 mg midazolama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Svaki ml otopine sadržava 3,5 mg natrija.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

Svaki ml otopine sadržava 3,15 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra, bezbojna otopina.
pH 2,9–3,7
Osmolalnost 275–305 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Midazolam Kalceks je kratko djelujući lijek za uspavljivanje koji je indiciran za:

Odrasli

- SVJESNA SEDACIJA prije ili tijekom dijagnostičkih ili terapijskih postupaka, uz primjenu lokalne anestezije ili bez nje
- ANESTEZIJA
 - Premedikacija prije uvođenja u anesteziju
 - Uvođenje u anesteziju
 - Kao sedativna komponenta u održavanju anestezije
- SEDACIJA U JEDINICAMA INTEZIVNE NJEGE

Djeca

- SVJESNA SEDACIJA prije ili tijekom dijagnostičkih ili terapijskih postupaka, uz primjenu lokalne anestezije ili bez nje
- ANESTEZIJA
 - Premedikacija prije uvođenja u anesteziju
- SEDACIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE NJEGE

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

STANDARDNO DOZIRANJE

Midazolam je potentan sedativni lijek koji se mora primijeniti polagano i čije doza mora titrirati. Titracija se strogo preporuča za sigurne postizanje željene razine sedacije u skladu s kliničkom potrebom, tjelesnim stanjem, životnom dobi, te istodobno primjenjivanim lijekovima. U bolesnika starijih od 60 godina, onespoblijenih bolesnika ili u kroničnih bolesnika, kao i u djece, lijek se mora primjenjivati oprezno, a čimbenike rizika u svakog pojedinog bolesnika se mora procijeniti na individualnoj osnovi. Standardne doze navedene su u donjoj tablici. Dodatne informacije su navedene u tekstu koji slijedi nakon tablice.

Indikacija	Odrasli < 60 godina	Odrasli ≥ 60 godina / onespoblijeni ili kronično bolesni	Djeca
Svjesna sedacija	i.v. Početna doza: 2-2,5 mg Titracijske doze: 1 mg Ukupna doza: 3,5-7,5 mg	i.v. Početna doza: 0,5-1 mg Titracijske doze: 0,5-1 mg Ukupna doza: < 3,5 mg	i.v. u bolesnika u dobi od 6 mjeseci - 5 godina Početna doza: 0,05-0,1 mg/kg Ukupna doza: < 6 mg i.v. u bolesnika od 6-12 godina Početna doza: 0,025-0,05 mg/kg Ukupna doza: < 10 mg rektalno > 6 mjeseci 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 godina 0,05-0,15 mg/kg
Anestezija premedikacija	i.v. 1-2 mg ponovljen i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Početna doza: 0,5 mg Sporo povećanje po potrebi i.m. 0,025-0,05 mg/kg	rektalno u bolesnika > 6 mjeseci 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 godina 0,08-0,2 mg/kg
Uvođenje u anesteziju	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg bez premedikacije)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg bez premedikacije)	
Sedativna komponenta u kombiniranoj anesteziji	i.v. Naizmjenične doze od 0,03-0,1 mg/kg ili kontinuirana infuzija brzinom od 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. Niže doze od onih preporučenih odraslima < 60 godina	
Sedacija u jedinicama intenzivne njege (ICU)	i.v. Udarana doza: 0,03-0,3 mg/kg u koracima po 1-2,5 mg Doza održavanja: 0,03-0,2 mg/kg/h		i.v. u novorođenčadi < 32 tjedna gestacijske dobi 0,03 mg/kg/h i.v. u novorođenčadi > 32 tjedna i djece do 6 mjeseci 0,06 mg/kg/h

		i.v. kod pacijenata > 6 mjeseci Udarna doza: 0,05-0,2 mg/kg Doza održavanja: 0,06-0,12 mg/kg/h
--	--	---

DOZIRANJE U SVJESNOJ SEDACIJI

U svjesnoj sedaciji potrebnoj kod dijagnostičkih ili kirurških postupaka, midazolam se primjenjuje intravenski. Doza se određuje na individualnoj osnovi. Doza se mora titrirati i lijek se ne smije davati brzo ili bolusnom injekcijom. Početak sedacijskog učinka može individualno varirati, ovisno o tjelesnom stanju bolesnika i pojedinostima vezanim za doziranje (npr. brzini primjene, razini 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 otprilike 5 do 10 minuta.

Odrasli

Intravensku injekciju midazolama se mora davati polako, brzinom od otprilike 1 mg u 30 sekundi. U odraslih mlađih od 60 godina, početna doza iznosi 2 do 2,5 mg, a primjenjuje 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. Primjena ukupne doze veće od 5 mg obično nije potrebna. U odraslih starijih od 60 godina, onespoblijenih ili onih koji pate od kroničnih bolesti, početna doza je 0,5-1 mg, a daje se 5 do 10 minuta prije početka zahvata. Daljnje doze od 0,5–1 mg midazolama mogu se primijeniti ukoliko je potrebno. U takvih bolesnika može trebati više vremena za postizanje vršnog učinka; stoga se dodatne doze midazolama moraju titirati vrlo sporo i pažljivo. Primjena ukupne doze veće od 3,5 mg obično nije potrebna.

Pedijatrijska populacija

Intravenska primjena: doziranje midazolama se mora polagano titrirati do postizanja željenog kliničkog učinka. Početna doza midazolama se primjenjuje tijekom 2 do 3 minute. Prije započinjanja postupka ili ponavljanja doze, mora se pričekati još 2 do 5 minuta kako bi se pravilno procijenio sedativni učinak. Ako je potrebno povećati sedativni učinak, treba nastaviti primjenjivati dodatne niske doze dok se ne postigne željena razina sedacije. Dojenčadi i djeci u dobi do 5 godina, mogu biti potrebne značajno veće doze (mg/kg) u usporedbi sa starijom djecom i adolescentima.

- Djeca mlađa od 6 mjeseci: djeca mlađa od 6 mjeseci posebno su osjetljiva na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju. Zbog toga se u djece mlađe od 6 mjeseci, uporaba midazolama u svrhe svjesne sedacije ne preporučuje.
- Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina: početna doza je od 0,05 do 0,1 mg/kg. Primjena ukupne doze do 0,6 mg/kg može biti potrebna za postizanje željenog učinka. Ukupna doza ne smije prijeći 6 mg. Veće doze mogu uzrokovati produljenu sedaciju i rizik od hipoventilacije.
- Djeca u dobi od 6 do 12 godina: početna doza je 0,025 do 0,05 mg/kg. Može biti potrebno primijeniti ukupnu dozu od 0,4 mg/kg (10 mg je maksimalna doza). 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 odrasli.

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 vrh štrcaljke. Ukoliko je volumen koji treba dati premalen, može se dodati voda, i to do ukupnog volumena od najviše 10 ml. Ukupnu dozu se mora primijeniti odjednom. 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: Daju se doze u rasponu od 0,05 do 0,15 mg/kg. Obično nije potrebna ukupna doza veći od 10,0 mg. Ovaj način primjene se mora koristiti samo u izvanrednim slučajevima. Prednost se mora dati rektalnoj primjeni lijeka, jer je intramuskularna injekcija bolna. U djece tjelesne težine manje od 15 kg, ne preporučuje se primjena otopine midazolama koncentracija većih od 1 mg/ml. Veće koncentracije se mora razrijediti do 1 mg/ml.

DOZIRANJE U ANESTEZIJI PREMIKACIJA

Primjena midazolamom, koji se daje neposredno prije postupka, dovodi do sedacije (izaziva hipnotički ili anestetički učinak i deprimiranu razinu svijesti) te predoperativnog pogoršanja pamćenja.

Midazolam se također može primijeniti u kombinaciji s antikolinergicima. U tom slučaju midazolam se primjenjuje intravenski ili intramuskularno (duboko u mišićnu masu, 20 do 60 minuta prije uvođenja u anesteziju), a u djece najbolje rektalnim putem (vidjeti dolje). Nakon premedikacije, bolesnika se mora pažljivo konstantno pratiti, jer je individualna osjetljivost na lijek različita i može doći do pojave simptoma predoziranja.

Odrasli

Za postizanje predoperativne sedacije te kako bi se oslabilo pamćenje događaja u predoperativnoj fazi, preporučena doza u odraslih koji pripadaju ASA fizičkom statusu I i II i u bolesnika mlađih od 60 godina, iznosi 1 do 2 mg primijenjeno intravenski, ponavljati po potrebi, ili 0,07 do 0,1 mg/kg intramuskularno. Dozu se mora smanjiti i individualizirati kada se midazolam daje bolesnicima starijim od 60 godina, onesposobljenim ili kroničnim bolesnicima. Preporučena intravenska početna doza je 0.5 mg, i mora se sporo povećavati po potrebi. Preporučena intramuskularna početna doza je 0,025 do 0,05 mg/kg. U slučaju istodobne primjene narkotika dozu midazolama se mora smanjiti. Uobičajena doza iznosi 2 do 3 mg.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad i djeca do 6 mjeseci starosti:

Ovaj lijek se ne preporučuje u djece do 6 mjeseci, zbog ograničenih podataka.

Djeca iznad 6 mjeseci starosti

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

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

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

UVOĐENJE

Odrasli

Ukoliko se midazolam pri uvođenju u anesteziju daje prije drugih anestetika, individualni odgovor je različit. Dozu se mora titrirati do postizanja željenog učinka. Doza se povećava ovisno o životnoj dobi i kliničkom statusu bolesnika. Kada se midazolam primjenjuje prije, ili u kombinaciji s drugim intravenskim ili inhalacijskim sredstvima za uvođenje u anesteziju, početna doza svakog pojedinog sredstva mora se značajno umanjiti, ponekad čak do 25% uobičajene početne doze.

Željena razina anestezije postiže se postupnom titracijom. Intravenska doza uvođenja midazolama mora se davati polako s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje, ne veće od 5 mg, mora se injektirati tijekom 20 do 30 sekundi, a između svakog dodavanja treba ostaviti razmak od 2 minute.

- *Za premedikaciju odraslih mlađih od 60 godina* obično je doza od 0,15 do 0,2 mg/kg primijenjena intravenski dovoljna.
- *U odraslih mlađih od 60 godina koji nisu primili premedikaciju* mogu se dati veće doze (0,3 do 0,35 mg/kg intravenski). Ako je potrebno potpuno uvođenje u anesteziju, doza se može postupno povećavati za približno 25% početne doze. Uvođenje se može provesti i inhalacijskim anestheticima. 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.

- *Za premedikaciju odraslih starijih od 60 godina, oslabljenih ili kroničnih bolesnika* doza se mora značajno smanjiti, npr. do 0,05 do 0,15 mg/kg primjenjeno intravenski tijekom 20 do 30 sekundi, s 2 minute vremena čekanja da se vidi učinak lijeka.
- *U odraslih 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 za uvođenje u anesteziju moraju biti primjenjene manje doze midazolama. Obično je dostatna početna doza od 0,15 do 0,25 mg.

SEDATIVNA KOMPONENTNA 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 trajnom 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 odraslih starijih od 60 godina, onesposobljenih ili kroničnih bolesnika, bit će potrebne manje doze održavanja.

SEDACIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE NJEGE

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

Odrasli

Intravenska udarna doza: 0,03 do 0,3 mg/kg mora se primjenjivati polagano, s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje od 1 do 2,5 mg, se mora primjeniti 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 primjenjuje s jakim analgetikom, analgetik se mora dati prvi. To omogućuje sigurnu titraciju sedativnog učinka midazolama, tako da nije pod utjecajem 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 mora se smanjiti. Razinu sedacije se mora redovito procjenjivati. S dugotrajnom sedacijom, može se razviti tolerancija, što može uvjetovati povećanje doze.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad i djeca do 6 mjeseci starosti:

Midazolam treba primjenjivati u obliku kontinuirane intravenske infuzije. Početna doza za novorođenčad gestacijske dobi < 32 tjedna je 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min), a za novorođenčad rođenu nakon 32 tjedna kao i djecu do 6 mjeseci je 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min).

Udarna intravenska doza se ne preporučuje u nedonoščadi, novorođenčadi i djece do 6 mjeseci; bolje je povećati brzinu infuzije tijekom prvih nekoliko sati kako bi se postigla terapijska koncentracija.

Brzina infuzije mora se pomno i često nadzirati, osobito tijekom prvih 24 sata, kako bi se primjenila najmanja moguća učinkovita doza i tako smanjila mogućnost akumulacije lijeka.

Potrebno je pažljivo pratiti brzinu disanja i zasićenost kisikom.

Djeca starija od 6 mjeseci:

Intubiranoj i ventiliranoj djeci, udarnu dozu od 0,05 do 0,2 mg/kg i.v., mora se primjeniti polagano tijekom 2 do 3 minute, kako bi se postigao željeni klinički učinak. Midazolam se intravenski ne smije davati brzo. Nakon udarne doze midazolam se primjenjuje kontinuiranom i.v. infuzijom brzinom od 0,06 do 0,12 mg/kg/sat (1 do 2 µg/kg/min). Brzina infuzije može se povećavati ili smanjivati (općenito, 25% početne ili svake sljedeće brzine infuzije) sukladno potrebama, a mogu se dati i dodatne intravenske doze midazolama u svrhu povećanja ili održavanja željenog učinka.

Kada se započinje infuzija u hemodinamski kompromitiranih bolesnika, uobičajena udarna doza mora se titrirati s malim dozama, a bolesnika se mora motriti radi hemodinamske nestabilnosti, primjerice

hipotenzije. Ti su bolesnici osjetljiviji na depresivne učinke midazolama na respiratornu funkciju pa trebaju pomni nadzor brzine respiracije i zasićenosti kisikom.

U nedonoščadi, novorođenčadi i djece tjelesne težine manje od 15 kg, ne preporučuje se primjena otopine midazolama koncentracija većih od 1 mg/ml. Veće koncentracije se mora razrijediti do 1 mg/ml.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) 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 (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s zatajenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) farmakokinetika nevezanog midazolama nakon jedne intravenske doze je slična onoj koja je zabilježena u zdravih dobrovoljaca. Međutim, nakon produžene infuzije u bolesnika na jedinici intenzivne njege (ICU), srednja vrijednost trajanja sedativnog učinka u populaciji s bubrežnim zatajenjem značajno je povećana zbog nakupljanja 1'-hidroksi-midazolam glukuronida (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Oštećenje jetre smanjuje klirens intravenski primijenjenog midazolama uz naknadno povećanje terminalnog poluvijeka. To može dovesti do jačeg i produženog kliničkog učinka. Potrebna doza midazolama može se smanjiti i vitalni znakovi se moraju pravilno pratiti. (Vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Vidjeti gore i odjeljak 4.4.

Način primjene

Za intravensku, intramuskularnu i rektalnu primjenu.

Upute za razrjeđivanje lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Midazolam smiju upotrebljavati samo iskusni liječnici u okruženju potpuno opremljenom za praćenje i potporu respiratorne i kardiovaskularne funkcije ili osobe posebno osposobljena za prepoznavanje i zbrinjavanje nuspojava, uključujući i kardiorpulmonalnu reanimaciju. Zabilježene su teške kardiorespiratorne nuspojave, uključujući respiratornu depresiju, apneu, respiratorni zastoj i/ili srčani zastoj. Takve po život opasne komplikacije, vjerojatnije su kad je primjena putem injekcije prebrza ili kada se primjenjuju velike doze (vidjeti dio 4.8).

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihotičnih bolesti.

Posebna pažnja potrebna je za svjesnu sedaciju u bolesnika s oštećenim respiratornim funkcijama.

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 6 mjeseci posebno su predisponirani za razvoj opstrukcije dišnih putova i hipoventilacije. Stoga je neophodno titrirati dozu s malim povećanjima do kliničkog učinka i pažljivo pratiti brzinu disanja i zasićenost kisikom.

Nakon primjene midazolama kao premedikacije, bolesnik se mora držati pod pažljivim promatranjem jer se individualna osjetljivost mijenja i simptomi predoziranja se mogu pojaviti.

Poseban oprez potreban je kada se midazolam primjenjuje u visokorizičnih bolesnika:

- odrasli starijih od 60 godina
- onesposobljeni ili bolesnici koji pate od kroničnih bolesti, primjerice:
 - bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom,
 - bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega,
 - bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (benzodiazepini mogu precipitirati ili pogoršati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s teškim oštećenjem jetren funkcije),
 - bolesnici s narušenom funkcijom srca,
 - pedijatrijski bolesnici, posebno oni koji su kardiovaskularno nestabilni.

U ovih visokorizičnih bolesnika moraju se primjeniti manje doze (vidjeti dio 4.2.), te se moraju kontinuirano motriti radi ranih znakova promjene vitalnih funkcija.

Kao i prilikom primjene bilo kojeg lijeka koji ima svojstvo depresivnog djelovanja na SŽS i/ili mišićne relaksacije, poseban oprez je potreban pri primjeni midazolama u bolesnika s miastenijom gravis.

Tolerancija

Pri uporabi midazolama u svrhu dugotrajne sedacije u jedinicama intenzivne njege zabilježeno je izvjesno smanjenje njegove učinkovitosti.

Ovisnost

Pri uporabi midazolama u svrhe dugotrajne sedacije u jedinicama intenzivne njege, mora se imati na umu da midazolam može izazvati fizičku ovisnost. Rizik od razvoja ovisnosti povećava se s povećanjem doze i produljenjem trajanja liječenja; ona je također veća u bolesnika s anamnezom zlouporabe alkohola i/ili droga (vidjeti dio 4.8).

Simptomi ustezanja

Tijekom duljeg liječenja midazolamom u jedinicama intenzivne njege, u bolesnika se može razviti fizička ovisnost. Stoga nagli prekid liječenja može izazvati pojavu simptoma ustezanja. Mogu se pojaviti sljedeći simptomi: glavobolja, proljev, bol u mišićima, anksioznost, napetost, nemir, konfuzija, razdražljivost, smetnje spavanja, promjene raspoloženja, halucinacije i konvulzije. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: depersonalizacija, utrnulost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir. Budući da je rizik od pojave simptoma ustezanja veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se dozu lijeka smanjivati postupno.

Amnezija

Anterogradna amnezija se može javiti s terapijskim dozama, pri čemu se rizik povećava u većim dozama (ovaj učinak često je vrlo poželjan u situacijama prije ili za vrijeme kirurških i dijagnostičkih zahvata), čije trajanje izravno ovisi o primijenjenoj dozi. Produljena amnezija može stvarati probleme ambulantnim bolesnicima, koji se otpuštaju odmah po završetku postupka. 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 (uključujući toničko kloničke konvulzije i tremor mišića), hiperaktivnost, neprijateljsko ponašanje, deziluzije, ljutnja, agresivnost, anksioznost, noćne more, halucinacije, psihoze, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje, paroksizmalno uzbuđenje i napadi. Ove reakcije mogu se javiti prilikom primjene visokih doza i/ili kada se lijek primjenjuje prebrzo. Zabilježeno je da se najčešće pojavljuju u djece i starijih bolesnika. Dođe li do takvih reakcija, treba razmotriti prekid primjene lijeka.

Promijenjena eliminacija midazolama

Eliminacija midazolama može biti promijenjena u bolesnika koji primaju spojeve koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4, te doza midazolama se mora adekvatno prilagoditi (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija midazolama može biti produžena u bolesnika s disfunkcijom jetre, usporenim radom srca i u novorođenčadi (vidjeti dio 5.2.).

Apneja u snu

Midazolam otopinu za injekciju/infuziju treba 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. Potrebno je pomno nadzirati brzinu disanja i zasićenost kisikom.

U novorođenčadi se mora izbjegavati brzo injektiranje lijeka.

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

Štetne hemodinamske reakcije zabilježene su u djece s kardiovaskularnom nestabilnošću; brzu intravensku primjenu se mora izbjegavati u tih bolesnika.

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 6 mjeseci

Za ove pacijente midazolam je indiciran za sedaciju samo u jedinici intenzivne njege.

Djeca mlađa od 6 mjeseci posebno su predisponirana za razvoj opstrukcija dišnih puteva i hipoventilacije. Zato je potrebno titriranje s malim povećanjem sve dok se ne postigne klinički učinak, a potrebno je pažljivo pratiti brzinu disanja i zasićenosti kisikom (vidi također iznad odlomak "Nedonoščad i novorođenčad").

Istodobna primjena alkohola/depresora SŽS-a

Istodobna primjena midazolama s alkoholom i/ili depresorima SŽS-a se mora izbjegavati. Istodobna primjena može povećati klinički učinak midazolama, uzrokujući duboku sedaciju koja može dovesti do kome ili smrti ili klinički značajnu respiratornu depresiju (vidjeti dio 4.5).

Rizik od istodobne primjene opioida

Istodobna primjena Midazolam Kalceks i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Uslijed tih rizika istodobno propisivanje lijekova sa sedativni učinkom, poput benzodiazepina ili benzodiazepinima srodnih lijekova kao što je Midazolam Kalceks, s opioidima treba rezervirati za bolesnike u kojih druge metode liječenja nisu moguće. Donese li se odluka o istodobnom propisivanju lijeka Midazolam Kalceks i opioida, potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu, a trajanje liječenja svesti na najkraće moguće (vidjeti i općenite preporuke za doziranje u dijelu 4.2).

Bolesnike treba pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Stoga se snažno preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje (ako je primjenjivo) na moguću pojavu tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s anamnezom zloupotrebe alkohola ili droga

Korištenje midazolama kao i drugih benzodiazepina moraju izbjegavati bolesnici koji imaju anamnezu zloupotrebe alkohola ili droga.

Kriteriji za praćenje

Nakon primanja midazolama, bolesnici mogu biti otpušteni iz bolnice ili poslani u ambulantu samo onda kada to preporučuje liječnik i ako imaju pratnju. Bolesnik ne smije biti ostavljen bez nadzora nakon otpusta.

Pomoćne tvari

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

U dnevnoj dozi do 6,5 ml ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija. Ako se primjenjuje dnevna doza 6,6 ml ili više (što je više od 1 mmol natrija), treba uzeti u obzir sljedeće: Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija po ml, što odgovara 0,18% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

U dnevnoj dozi do 7,3 ml ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija. Ako se primjenjuje dnevna doza 7,4 ml ili više (što je više od 1 mmol natrija), treba uzeti u obzir sljedeće: Ovaj lijek sadrži 3,15 mg natrija po ml, što odgovara 0,16% 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 citokromom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Inhibitori i induktori CYP3A imaju mogućnost za povećanjem i smanjenjem koncentracije midazolama u plazmi, te se u skladu s tim učincima treba prilagoditibu dozu midazolama.

Farmakokinetičke interakcije s inhibitorima ili induktorima CYP3A4 su izraženije za peroralnu primjenu u usporedbi s intravenskom primjenom midazolama, posebice jer CYP3A4 također postoji u gornjem gastrointestinalnom traktu. To je zato što će se peroralnom primjenom i sistemski klirens i raspoloživost mijenjati dok će se parenteralnom primjenom samo sistemski klirens postati učinkovitiji. Nakon jedne intravenske doze midazolama promjena maksimalnog kliničkog učinka bit će manja zbog inhibicije CYP3A4, dok se trajanje učinka može produljiti. Međutim, nakon dugotrajne primjene midazolama, i veličina i trajanje učinka će se povećati inhibicijom CYP3A4.

Nema dostupnih ispitivanja o učincima modulacije CYP3A4 na farmakokinetiku midazolama nakon rektalne i intramuskularne primjene. Očekuje se da su ove interakcije manje izražene kod rektalne nego kod peroralne primjene, jer treba proći kroz gastrointestinalni trak, dok nakon intramuskularne primjene učinci modulacije CYP3A4 ne smiju se bitno razlikovati od onih koji su vidljivi kod intravenske primjene.

Stoga se preporuča pažljivo pratiti klinički učinak i vitalne znakove tijekom primjene midazolama, uzimajući u obzir da klinički učinak midazolama može biti jači i trajati duže kada se primjeni istodobno s inhibitorom CYP3A4, čak i ako se primjeni samo jednom. Primjena visokih doza ili dugotrajnih infuzija midazolama u bolesnika koji primaju snažne inhibitore CYP3A4 (npr. tijekom intenzivne njege) mogu uzrokovati dugotrajne hipnotičke učinke, odgađanje oporavka od anestezije i respiratornu depresiju, što zahtjeva prilagodbu doze. Ako se midazolam primjenjuje istodobno s CYP3A4-induktorom, njegov učinak može biti slabiji i trajati kraće i može biti potrebna veća doza.

Uz indukciju CYP3A4 mora se uzeti u obzir da procesu induciranja treba nekoliko dana kako bi postigao svoj maksimalni učinak i također nekoliko dana da se rasprši. Suprotno liječenju nekoliko dana s induktorom, kratkotrajno liječenje rezultira manje očitom interakcijom s midazolamom. Međutim, za jake induktore značajna indukcija čak i nakon kratkotrajnog liječenja ne može se isključiti. Nije poznato da midazolam mijenja farmakokinetiku drugih lijekova.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A:

Azolski antifungici:

- Ketokonazol povećava 5 puta koncentraciju intravenski primijenjenog midazolam u plazmi, dok je terminalni poluvijek povećan približno 3 puta. Ako se parenteralni midazolam primjenjuje istodobno s jakim CYP3A inhibitorom ketokonazolom, mora ga se davati u jedinici intenzivne njege ili u sličnom okruženju koje osigurava kliničko praćenje i prikladno liječenje u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Mora se razmotriti prilagodbu doze, osobito ako se primjenjuje više od jedne intravenske doze midazolama. Ista se preporuka odnosi i na ostale azolske antifungike (vidi dalje), budući da je, iako u manjoj mjeri, prijavljeno povećanje sedativnog učinka intravenski primijenjenog midazolama.
- Vorikonazol je povećao koncentraciju intravenski primijenjenog midazolam u plazmi 3-4 puta, dok je poluvrijeme eliminacije također povećao približno 3 puta.
- I flukonazol i itakonazol su povećali koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi 2-3 puta, povezanu s povećanjem terminalnog poluvijeta 2,4 puta za itakonazol i 1,5 puta za flukonazol.

- Posakonazol je povećao koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi približno 2 puta.

Nužno je imati na umu da će nakon peroralne primjene izloženost midazolama biti znatno veća od onih gore spomenutih, osobito s ketokonazolom, itrakonazolom i vorikonazolom.

Midazolam ampule nisu indicirane za peroralnu primjenu.

Makrolidni antibiotici

- Eritromicin povećava koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi približno 1,6-2 puta, povezano s produženim terminalnim poluvijekom midazolama 1,5-1,8 puta.
- Klaritromicin povećava koncentracije midazolama u plazmi do 2,5 puta, a terminalni poluvijek bio je produžen 1,5-2 puta.

Dodatne informacije za peroralni midazolam

- Telitromicin je povećao plazmatske koncentracije midazolama primijenjenog peroralno 6 puta.
- Roksitromicin: Iako nema raspoloživih podataka o učinku roksitromicina na intravenski primijenjen midazolam, blagi učinak na terminalni poluvijek peroralno primijenjene midazolam tablete (produžetak za oko 30%) ukazuje na to da učinak roksitromicina na intravenski primijenjen midazolam može biti mali.

Intravenski anestetici

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

Inhibitori HIV proteaze

- Sakvinavir i drugi inhibitori HIV (virus ljudske imunodeficijencije, engl. *human immunodeficiency virus*) proteaze: Istodobna primjena inhibitora proteaze može uzrokovati značajno povećanje koncentracije midazolama. Istodobna primjena ritonavira potaknuta lopinavirom povećala je koncentracije intravenski primijenjenog midazolam u plazmi 5,4 puta, što je povezano i sa sličnim povećanjem terminalnog poluvijeka. Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s inhibitorima HIV proteaze, postupak liječenja mora slijediti opis u gornjem odjeljku za azolske antifungike, 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 poluvrijeme eliminacije 4 puta.

Dodatne informacije za peroralni midazolam

- Na temelju podataka za druge inhibitore CYP3A4, očekuje se da će se koncentracije midazolama u plazmi značajno povećati kada se midazolam primjenjuje peroralno. Stoga se inhibitori proteaze ne smiju primjenjivati istodobno s peroralnim midazolamom.

Blokatori kalcijevih kanala

- Diltiazem: Jedna doza diltiazema primijenjena bolesnicima podvrgnutima ugradnji prenosnice koronarne arterije povećala je koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi za otprilike 25%, a terminalni poluvijek produžen je za 43%. To je manje od četverostrukog povećanja primijećenog nakon peroralne primjene midazolama.

Dodatne informacije za peroralni midazolam

- Verapamil povećavaju koncentraciju peroralnog midazolama u plazmi 3 puta. Terminalni poluvijek midazolama produžen je za 41%.

Razni lijekovi/biljne tvari

- Istodobna primjena atorvastatina povećala je koncentracije intravenski 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 za peroralni midazolam

- Nefazodon je povećao koncentracije peroralnog midazolama u plazmi 4,6 puta, a terminalni poluvijekživot produljen je 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 5,4 puta.
- Antagonisti NK1 receptora (aprepitant, netupitant, kasoprepitant) su ovisno o dozi povećali izloženost peroralno primijenjenom midazolamu od 2,5-3,5 puta i produljili njegov terminalni poluvijek eliminacije 1,5-2 puta.
- Za niz lijekova i biljnih lijekova opažen je slab utjecaj na eliminaciju midazolama, uz istodobne promjene izloženosti midazolamu (promjena AUC-a < 2 puta) (everolimus, ciklosporin, simeprevir, propiverin). Očekuje se da će te slabe interakcije dodatno oslabiti nakon i.v. primjene.

Lijekovi koji induciraju CYP3A

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

Dodatne informacije za peroralni midazolam

- Rifampicin je smanjio koncentraciju peroralnog midazolama u plazmi za 96% u zdravih ispitanika, a njihovi psihomotorni učinci su bili gotovo potpuno izgubljeni.
- Karbamazepin/fenitoin: Ponovljene doze karbamazepina ili fenitoina smanjile su koncentraciju peroralnog midazolama u plazmi za do 90%, a terminalni poluvijek skraćen je 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 (1'-hidroksimidazolam) i ishodišnog spoja povećava 4-5 puta, no klinički značaj toga nije poznat.
- Vemurafenib utječe na izoenzime CYP i blag je inhibitor CYP3A4: ponovljena primjena dovela je do srednjeg smanjenja izloženosti midazolamu za 39% (u pojedinim osoba i do 80%).

Biljne tvari i hrana

- Gospina trava smanjuje koncentraciju midazolama u plazmi za oko 20-40%, što je povezano s smanjenjem terminalnog poluvijeka od oko 15-17%. Ovisno o specifičnom ekstraktu gospine trave, učinak indukcije CYP3A4 može varirati.

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Kvercetin (sadržan i u biljci Ginkgo biloba) i azijski ginseng (Panax 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

Istodobna primjena midazolama s drugim sedativnim/hipnotičkim sredstvima i depresorima SŽS-a (uključujući alkohol) vjerojatno će rezultirati povećanom sedacijom i kardiorespiratornom depresijom.

To uključuje i derivate opijata (bilo da se koriste kao analgetici, antitusici ili zamjensko liječenje), antipsihotike, ostale benzodiazepine koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, barbiturate, propofol, ketamin, etomidat, sedativne antidepressive, H1-antihistaminike i centralno djelujuće antihipertenzivne lijekove.

Opioidi

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

Alkohol može znatno povećati sedativni učinak midazolama. U slučaju primjene midazolama mora se strogo izbjegavati unos alkohola (vidjeti dio 4.4).

Midazolam smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju inhalacijskih anestetika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka za procjenu sigurnosti midazolama tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogeni učinak, ali je opažena fetotoksičnost kod primjene drugih benzodiazepina. Nema podataka o upotrebi lijeka tijekom prva dva trimestra trudnoće.

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

Navedeno je da primjena visokih doza midazolam u posljednjem tromjesečju trudnoće, tijekom poroda ili kada se koristi kao indukcijsko sredstvo za anesteziju kod carskog reza, uzrokuje štetne učinke na majku ili fetus (rizik udisanja kod majke, nepravilnosti u srčanoj frekvenciji fetusa, hipotonija, slabo sisanje, hipotermija i respiratorna depresija u novorođenčadi).

Štoviše, dojenčad rođena od majki koje su kronično primile benzodiazepine tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće mogla su razviti fizičku ovisnost i mogu imati jednak rizik od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

Slijedom toga, midazolam se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno. Poželjno je izbjegavati ga koristiti za carski rez.

Rizik za novorođenče se mora uzeti u obzir kod primjene midazolama za bilo koju operaciju u blizini termina.

Dojenje

Midazolam prolazi u malim količinama u majčino mlijeko. Dojilje se mora savjetovati da prestanu dojit 24 sata nakon davanja midazolam.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Midazolam značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sedacija, amnezija, smanjena pažnja i oštećena mišićna funkcija, mogu štetno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Prije primjene midazolama, bolesnika se mora upozoriti da ne vozi ili radi na strojevima sve dok se potpuno ne oporavi. Liječnik mora odlučiti kad se s takvim aktivnostima može započeti. 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

Kategorije učestalosti prema MedDRA klasifikaciji su sljedeće:

vrlo često ($\geq 1/10$)
 često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
 rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
 vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
 nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Prijavljeni su sljedeći neželjeni učinci nakon ubrizgavanja midazolama:

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
učestalost nije poznata	Hipersenzitivnost, angioedem, anafilaktički šok
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	
učestalost nije poznata	Stanje konfuzije, dezorijentiranost, emocionalni poremećaji i poremećaji raspoloženja, promjene libida Paradoksalne reakcije* uključujući nemir, agitaciju, razdražljivost, nervozu, neprijateljsko ponašanje, ljutnju, agresivnost, anksioznost, noćne more, abnormalnu snovu, halucinacije, psihoze, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje, paroksizmalno uzbuđenje Fizička ovisnost i sindrom ustezanja Zloupotreba
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
učestalost nije poznata	Neželjeni pokreti (uključujući toničko kloničke pokrete i mišićni tremor)*, hiperaktivnost* Sedacija (produžena i postoperativna), smanjena pozornost, somnolencija, glavobolja, omaglica, ataksija, anterogradna amnezija**, trajanje je povezano sa primijenjenom dozom Konvulzije su zabilježene u nedonoščadi i novorođenčadi Konvulzije nakon prekida uzimanja lijeka
<i>Srčani poremećaji</i>	
učestalost nije poznata	Srčani arrest, bradikardija, Kounisov sindrom***
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
učestalost nije poznata	Hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
učestalost nije poznata	Respiratorna depresija, apneja, respiratorni arrest, dispneja, laringospazam, štucavica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
učestalost nije poznata	Mučnina, povraćanje, konstipacija, suha usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
učestalost nije poznata	Osip, urtikarija, pruritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
učestalost nije poznata	Umor, eritem i bol na mjestu injektiranja
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
učestalost nije poznata	Padovi, frakture****
<i>Socijalne okolnosti</i>	
učestalost nije poznata	Napad*

* Paradoksalne reakcije su zabilježene u djece i starijih osoba, osobito (vidjeti dio 4.4).

** Anterogradna amnezija može trajati do kraja postupka, a kod nekoliko izoliranih slučajeva zabilježene su produljene amnezije (vidjeti dio 4.4).

*** Osobito nakon parenteralne primjene.

**** U bolesnika koji uzimaju benzodiazepine prijavljeni su slučajevi padova i prijeloma. Rizik padova i prijeloma veći je za one koji uzimaju istodobno sedative (uključujući alkoholna pića) i u starijih bolesnika.

Bubrežno oštećenje: U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega je vjerojatnost veća nastanka nuspojava lijekova (vidjeti dio 4.2).

Ovisnost: Midazolam može uzrokovati razvoj fizičke ovisnosti, čak i ako se koristi u terapijskim dozama. Prekid (osobito nagli prekid) liječenja nakon produžene intravenske primjene može uzrokovati simptome ustezanja, uključujući konvulzije (vidjeti dio 4.4). Objavljeni su slučajevi zlorabe lijeka.

Pojavile su se teške kardiorespiratorne nuspojave. Komplikacije koje ugrožavaju život imaju veću prevalenciju u odraslih starijih od 60 godina i u bolesnika s već postojećom respiratornom insuficijencijom ili kod oštećene srčane funkcije, osobito kada je brzina primjene prebrza ili je doza visoka (vidjeti dio 4.4).

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 drugi benzodijazepini midazolam obično uzrokuje: omamljenost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje midazolamom rijetko je opasno po život ako se lijek uzima sam, ali može dovesti do arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije i u rijetkim slučajevima do kome. Stanje kome obično traje nekoliko sati, ali može biti dugotrajnije i ciklično, osobito u starijih bolesnika. Benzodiazepinski respiratorni depresivni učinci ozbiljniji su u bolesnika s respiratornim bolestima. Benzodiazepini povećavaju učinke ostalih depresora središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol.

Liječenje

Moraju se pratiti vitalni znakovi bolesnika, a potpuno liječenje započeti prema kliničkom statusu bolesnika. Konkretno, bolesnici mogu zahtijevati simptomatsko liječenje za kardiorespiratorne učinke ili učinke na centralni živčani sustav.

Ako se uzima peroralno, mora se spriječiti daljnju apsorpciju primjenom odgovarajućeg postupka, npr. liječenje u roku od 1-2 sata s aktivnim ugljenom. Ako se koristi aktivni ugljen, zaštita dišnih putova je neophodna za omamljene bolesnike. U slučaju mješovitog gutanja može se razmotriti ispiranje želuca, ali ne kao rutinska mjera.

Ako je depresija središnjeg živčanog sustava teška, razmotrite upotrebu flumazenila, benzodiazepin antagonista. On se smije davati samo u pomno praćenim uvjetima. Ima kratki poluvijek života (otprilike jedan sat), stoga bolesnici kojima se daje flumazenil zahtijevaju praćenje nakon što su njegovi učinci istrošeni. Flumazenil se treba koristiti s krajnjim oprezom u kombinaciji s lijekovima koji smanjuju prag napadaja (npr. triciklički antidepressivi). Pogledajte upute za propisivanje flumazenila, za daljnje informacije o pravilnoj upotrebi ovog lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hipnotici i sedativi, derivati bezodiazepina, ATK oznaka: N05CD08

Midazolam je derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Slobodna baza je 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, stvarajući stabilnu otopinu za injekciju ili infuziju koja se dobro podnosi.

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

Farmakološki učinak midazolama karakterizirani su brzim nastupom i kratkim trajanjem zbog brze metaboličke transformacije tijekom kratkog vremena. Midazolam ima potentan sedativni i uspavljujući učinak. Ima, također, anksiolitički, antikonvulzivni i mišićno-relaksirajući učinak. Nakon jednokratnih i/ili ponovljenih doze midazolam narušava psihomotornu funkciju, ali uzrokuje minimalne hemodinamičke promjene.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija nakon intramuskularne primjene

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

Apsorpcija nakon rektalne primjene

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

Distribucija

Kada se midazolam daje intravenski, krivulja odnosa koncentracija u plazmi – vrijeme pokazuje jednu ili dvije izrazite faze raspodjele. U stanju dinamičke ravnoteže, volumen raspodjele midazolama iznosi 0,7-1,2 l/kg.

96 do 98% midazolama veže se za proteine plazme, većinom za albumin. U cerebrospinalnu tekućinu midazolam prelazi sporo i u maloj količini. Pokazalo se da u ljudi midazolam polako prelazi kroz posteljicu i ulazi u krvotok ploda. Male količine midazolama moguće 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 izoenzimi citokroma P450 CYP3A4 i CYP3A5. Glavni metabolit u mokraći i plazmi je 1'-hidroksimidazolam.

Koncentracija 1'-hidroksimidazolama u plazmi iznosi 12% koncentracije ishodišnog spoja.

1'-hidroksimidazolam je farmakološki aktivan, ali minimalno (oko 10%) doprinosi učinku intravenskog midazolama.

Eliminacija

U zdravih ispitanika, poluvijek eliminacije midazolama je u rasponu između 1,5 i 2,5 sata.

Klirens u plazmi je u rasponu od 300-500 ml/min. Midazolam se izlučuje uglavnom putem bubrega (60-80% injektirane doze) i ponovno se javlja kao glukurokonjugat 1'-hidroksimidazolam. Manje od 1% doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Poluvijek eliminacije 1'-hidroksimidazolama kraće je od jednog sata. Kinetika eliminacije midazolama, kada se daje intravenskom infuzijom, slična je onoj nakon primjene u bolus injekciji. Ponovljena primjena midazolama ne inducira enzime koji metaboliziraju lijekove.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Brzina rektalne apsorpcije u djece slična je onoj u odraslih, ali je bioraspoloživost niža (5-18%). Nakon intravenske i rektalne primjene, poluvijek eliminacije u djece stare 3 do 10 godina kraće je (između 1-1,5 sat) od onoga u odraslih. Ova razlika u suglasju je s činjenicom da je metabolički klirens u djece veći.

Novorođenčad

U novorođenčadi, vjerojatno zbog nezrelosti jetre, poluvijek eliminacije u prosjeku iznosi 6-12 sati i klirens je smanjen. 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 (vidjeti dio 4.4.).

Pretilo osobe

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije veća je u pretilih bolesnika negoli u nepretilih bolesnika (5,9 sati spram 2,3 sata). Razlog je povećanje volumena distribucije za oko 50%, korigirano obzirom na ukupnu tjelesnu težinu. Nema značajnih razlika u klirensu između pretilih i nepretilih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem jetre

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

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 (vidjeti dio 4.4).

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 je dulji je negoli u zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema daljnjih bitnih nekliničkih podataka za liječnike koji propisuju lijek osim podataka navedenih u drugom odjeljcima sažetka opisa svojstava lijek.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kloridna kiselina, koncentrirana
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Midazolam Kalceks otopina za injekciju/infuziju se ne smije razrjeđivati s MacroDEX 6% otopinom u glukozu.

Midazolam Kalceks otopina za injekciju/infuziju se ne smije miješati s alkalnim otopinama za injekciju.

Midazolam se taloži u otopinama koje sadrže vodikov karbonat.

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u odjeljku 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**: 4 godine

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: 5 godine

Nakon otvaranja ampule

Nakon otvaranja lijek treba odmah primijeniti.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je 24 sata na 25 °C i 3 dana na temperaturi od 2-8 °C sa sljedećim infuzijskim otopinama: natrijev klorid 0,9%, glukoza 5% i 10%, Ringerova otopina i Hartmannova otopina.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrebljava odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u uporabi prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje nije dogodilo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tipa I bezbojne staklene ampule s lomom na jednoj točki koje sadrže 1 ml, 3 ml ili 10 ml otopine (za 5 mg/ml) i 5 ml otopine (za 1 mg/ml).

Veličina pakiranja: 5 ili 10 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kompatibilno sa sljedećim otopinama za infuziju

- natrij klorid 0,9%-tna otopina
- otopina glukoze 5%
- otopina glukoze 10%
- Ringerova otopina
- Hartmannova otopina

Za intravensku infuziju, sadržaj ampula Midazolam Kalceks može se razrijediti s jednom od gore navedenih otopina u omjeru od 15 mg midazolama na 100 do 1 000 ml infuzijske otopine.

Midazolam Kalceks otopina za injekciju/infuziju namijenjena je za jednokratnu upotrebu.

Otopinu se mora vizualno ispitati prije primjene. Smije se koristiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

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

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**: HR-H-883715895

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: HR-H-123281348

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

Datum prvog odobrenja: 03. siječnja 2019.

Datum obnove odobrenja: 14. ožujka 2023.

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Datum prvog odobrenja: 03. rujna 2021.

Datum obnove odobrenja: 22. srpnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. srpnja 2026.