

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dormicum 15 mg/3 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 5 mg midazolama (u obliku midazolamklorida).
Ampula od 3 ml sadrži 15 mg midazolama (u obliku midazolamklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dormicum otopina za injekciju/infuziju je lijek za uspavljivanje kratkoga djelovanja koji je indiciran za:

Odrasli

- BAZALNA SEDACIJA prije i za vrijeme dijagnostičkih ili terapijskih zahvata s primjenom lokalne anestezije ili bez nje,
- ANESTEZIJA:
 - premedikacija prije uvođenja u anesteziju
 - uvođenje anestezije
 - kao sedativna komponenta u kombiniranoj anesteziji
- SEDACIJA U JEDINICAMA INTENZIVNOG LIJEČENJA

Djeca

- *Bazalna sedacija* prije i za vrijeme dijagnostičkih ili terapijskih zahvata s primjenom lokalne anestezije ili bez nje,
- *Anestezija*:
 - premedikacija prije uvođenja u anesteziju
- *Sedacija u jedinicama intenzivnog liječenja*

4.2. Doziranje i način primjene

Standardno doziranje

Midazolam je snažan sedativni lijek koji se mora primijeniti polagano i čija se doza mora titrirati. Dozu je potrebno individualno odrediti, a titracija doze strogo se preporučuje kako bi se na siguran način došlo do željene razine sedacije u skladu s medicinskom potrebom, tjelesnim stanjem, dobi i istodobno primijenjenim lijekovima. U bolesnika starijih od 60 godina, iscrpljenih bolesnika i onih koji boluju od kroničnih bolesti, te u pedijatrijskih bolesnika dozu treba određivati oprezno, uzimajući u obzir rizične čimbenike koji se odnose na svakog pojedinog bolesnika. Standardne doze navedene su u donjoj tablici. Ostali detalji navode se u tekstu nakon tablice.

Indikacija	Odrasli < 60 godina	Odrasli ≥ 60 god./ 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 od 6 mj. - 5 god.</i> Početna doza: 0,05 - 0,1 mg/kg Ukupna doza: < 6 mg <i>i.v. u bolesnika 6 – 12 god.</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 god.</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 mj.</i> 0,3 - 0,5 mg/kg <i>i.m. u bolesnika 1 - 15 god.</i> 0,08 - 0,2 mg/kg
Anestezija uvođenje	<i>i.v.</i> 0,15 - 0,20 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> intermitentne 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 za odrasle < 60 godina	Nije indicirano
Sedacija u jedinicama intenzivnog liječenja	<i>i.v.</i> Udarne doze: 0,03 - 0,3 mg/kg s povećanjima u koracima od 1 - 2,5 mg Doza održavanja: 0,03 - 0,2 mg/kg/sat		<i>i.v. u novorođenčadi gestacijske dobi ≤ 32 tjedna</i> 0,03 mg/kg/sat <i>i.v. u novorođenčadi > 32 tjedna i djece do 6 mj.</i> 0,06 mg/kg/sat <i>i.v. u djece > 6 mj.</i> Udarne doze: 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 i nekim pojedinostima u doziranju (primjerice, brzina primjene, veličina doze). Po potrebi se mogu dati i dodatne doze prema individualnim potrebama. Lijek započinje djelovati približno 2 minute nakon davanja injekcije, a vršni učinak postiže se za približno 5 do 10 minuta.

Odrasli:

Intravensku injekciju midazolama treba davati polagano, brzinom od približno 1 mg u 30 sekundi. Bolesnicima mlađima od 60 godina početna doza od 2 do 2,5 mg daje se 5 - 10 minuta prije početka zahvata. Daljnje doze od 1 mg mogu se dati po potrebi. Srednja ukupna doza iznosi između 3,5 i 7,5 mg. Ukupna doza veća od 5,0 mg obično nije potrebna.

Bolesnicima starijima od 60 godina iscrpljenim bolesnicima i ili onima koji boluju od kroničnih bolesti, početnu je dozu potrebno smanjiti na 0,5 - 1,0 mg i dati 5 - 10 minuta prije početka zahvata. Daljnje doze od 0,5 - 1,0 mg mogu se dati po potrebi. U tih se bolesnika vršni učinak možda neće postići tako brzo, pa dodatne doze midazolama treba titrirati vrlo sporo i oprezno. Obično nije potrebna ukupna doza veća od 3,5 mg.

Pedijatrijska populacija:

Intravenska primjena: Midazolam se mora titrirati polagano do željenoga kliničkog učinka. Početnu dozu midazolama treba primijeniti tijekom 2 do 3 minute. Prije započinjanja zahvata ili ponavljanja doze potrebno je pričekati još 2 do 5 minuta kako bi se pravilno ocijenio sedacijski učinak. Ako je potrebna daljnja sedacija, treba nastaviti povećavati dozu u malim koracima dok se ne postigne odgovarajuća razina sedacije. Djeci mlađoj od 5 godina mogu biti potrebne znatno veće doze (mg/kg) nego starijoj djeci ili adolescentima.

- *Djeca mlađa od 6 mjeseci*
Djeca mlađa od 6 mjeseci posebno su osjetljiva na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju. Uporaba midazolama za bazalnu sedaciju u toj skupini bolesnika stoga se ne preporučuje.
- *Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina*
Početna doza je 0,05 - 0,1 mg/kg. Za postizanje željenog učinka možda će biti potrebna ukupna doza do 0,6 mg/kg, ali ukupna doza ne smije premašiti 6 mg. S višim je dozama povezana produljena sedacija i opasnost od hipoventilacije.
- *Djeca u dobi od 6 do 12 godina*
Početna doza je 0,025 - 0,05 mg/kg. Ukupna doza iznosi do 0,4 mg/kg, ali ne smije prijeći maksimalnih 10 mg. S višim je dozama povezana produljena sedacija i opasnost od hipoventilacije.
- *Djeca u dobi od 12 do 16 godina*
Primjenjuju se iste doze kao i u odraslih bolesnika.

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

Intramuskularna primjena: Primjenjuju se doze u rasponu od 0,05 do 0,15 mg/kg. Obično nije potrebna ukupna doza veća od 10 mg. Ovaj način primjene potrebno je prakticirati samo u iznimnim slučajevima. Treba dati prednost rektalnoj primjeni, jer je i.m. injekcija bolna.

Djeci s tjelesnom težinom manjom od 15 kg ne preporučuju se otopine midazolama u koncentracijama većima od 1 mg/ml. Veće koncentracije moraju se razrijediti do 1 mg/ml.

Doziranje u anesteziji

Premedikacija

Premedikacija midazolamom primijenjenim neposredno prije zahvata, izaziva sedaciju (pospanost ili omamljenost i suženje svijesti) i predoperacijsko slabljenje pamćenja. Midazolam se može primijeniti i u kombinaciji s antikolinergicima. U tom slučaju midazolam treba dati i.v. ili i.m. putem, duboko u veliku mišićnu masu 20 do 60 minuta prije uvođenja anestezije, a u djece najbolje rektalnim putem (vidjeti u nastavku). Nakon primjene premedikacije obavezan je *poman i kontinuiran nadzor bolesnika*, jer se bolesnici međusobno razlikuju i u osjetljivih bolesnika može doći do predoziranja.

Odrasli:

Za sedaciju prije operacije te kako bi se oslabilo pamćenje događaja prije operacije, preporučena doza za odrasle u dobrom fizičkom stanju (ASA fizički status I & II) i mlađe od 60 godina iznosi 1 - 2 mg i.v., što se po potrebi ponavlja, ili 0,07 - 0,1 mg/kg i.m. Doza se mora smanjiti i individualno prilagoditi kad se midazolam daje bolesnicima starijima od 60 godina, iscrpljenim ili kroničnim bolesnicima. Preporučena početna i.v. doza iznosi 0,5 mg i po potrebi je treba polako titrirati. Preporučuje se i.m. doza od 0,025 - 0,05 mg/kg. Dozu midazolama potrebno je smanjiti u slučaju istodobne primjene opijata. Uobičajena doza iznosi 2 - 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 anestezije. Sadržaj ampule rektalno se primjenjuje s pomoću plastičnog aplikatora učvršćenog na vrhu štrcaljke. Ako je volumen koji treba dati premalen, može se dodati voda do ukupnog volumena od 10 ml.

Intramuskularna primjena: Budući da je i.m. injekcija bolna, midazolam se na ovaj način primjenjuje samo u iznimnim slučajevima. Prednost treba dati rektalnoj primjeni. Raspon i.m. doza od 0,08 do 0,2 mg/kg midazolama pokazao se, međutim, djelotvornim i sigurnim. Djeci od 1 do 15 godina potrebne su u odnosu na tjelesnu težinu proporcionalno veće doze nego odraslima.

Djeci s tjelesnom težinom manjom od 15 kg ne preporučuju se otopine midazolama u koncentracijama većima od 1 mg/ml. Veće koncentracije moraju se razrijediti do 1 mg/ml.

Uvođenje u anesteziju

Odrasli:

Ako se midazolam pri uvođenju u anesteziju daje prije ostalih anestetika, individualni je odgovor različit. Dozu je potrebno titrirati do postizanja željenog učinka u skladu s bolesnikovom dobi i kliničkim stanjem. Kad se midazolam daje prije ili u kombinaciji s drugim i.v. ili inhalacijskim sredstvima za uvođenje u anesteziju, početnu dozu svakog lijeka potrebno je značajno smanjiti, ponekad i na samo 25% uobičajene početne doze pojedinog lijeka. Željena razina anestezije postiže se postupnim titriranjem. Intravensku dozu midazolama za uvođenje anestezije treba davati polako, s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje, ne veće od 5 mg, injektira se tijekom 20 - 30 sekundi, a između svakog dodavanja treba ostaviti razmak od 2 minute.

- U bolesnika mlađih od 60 godina koji su primili premedikaciju obično je dovoljna i.v. doza od 0,15 - 0,2 mg/kg.
- Bolesnicima mlađima 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 se može dovršiti i inhalacijskim anestetikom. U rezistentnim slučajevima se za uvođenje u anesteziju može primijeniti ukupna doza od najviše 0,6 mg/kg, ali tako velike doze mogu produžiti oporavak.
- 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. tijekom 20 - 30 sekundi i pričekati 2 minute da počne djelovati.
- Bolesnicima starijima od 60 godina koji nisu primili premedikaciju obično su za uvođenje u anesteziju potrebne veće doze midazolama. Preporučuje se početna doza od 0,15 do 0,3 mg/kg. Bolesnicima s ozbiljnom sistemskom bolešću ili onemoćalima zbog nekog drugog stanja koji nisu primili premedikaciju, obično su za uvođenje u anesteziju potrebne manje doze midazolama. Obično je dovoljna početna doza od 0,15 - 0,25 mg/kg.

Sedativna komponenta u kombiniranoj anesteziji

Odrasli:

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

U bolesnika starijih od 60 godina, u iscrpljenih ili kronično bolesnih, potrebne će biti manje doze održavanja.

Sedacija u jedinicama intenzivnog liječenja

Željena razina sedacije postiže se postupnim titriranjem midazolama, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija ili intermitentni bolus, sukladno kliničkim potrebama, tjelesnom stanju, dobi i istodobno primijenjenim lijekovima (vidjeti dio 4.5.).

Odrasli:

Udarnu intravensku dozu od 0,03 do 0,3 mg/kg treba davati polagano, s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje od 1 - 2,5 mg treba injektirati tijekom 20 - 30 sekundi, s razmakom od 2 minute između dva davanja. Udarnu dozu treba smanjiti ili izostaviti u bolesnika s hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom. Kad 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 odnosno 0,06 mg/kg/sat (1 µg/kg/min) u novorođenčadi gestacijske dobi > 32 tjedna i djece do 6 mjeseci.

Udarna intravenska doza ne preporučuje se u nedonoščadi, novorođenčadi i djece do 6 mjeseci starosti. 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 prvih 24 sata, kako bi se primjenjivala najmanja moguća djelotvorna doza i tako smanjila mogućnost akumulacije lijeka.

Potreban je pomni nadzor brzine respiracije i zasićenosti kisikom.

Djeca starija od 6 mjeseci:

U intubiranih i ventiliranih pedijatrijskih bolesnika, udarnu i.v. dozu od 0,05 do 0,2 mg/kg midazolama treba primjenjivati polako tijekom barem 2 do 3 minute kako bi se uspostavio željeni klinički učinak. Midazolam se intravenski ne smije davati brzo. Nakon udarne doze midazolam se daje kontinuiranom i.v. infuzijom i to 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 za 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.

Kad se započinje infuzija s midazolamom u hemodinamički kompromitiranih bolesnika, uobičajena udarna doza mora se titrirati u malim koracima, a bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave hemodinamičke nestabilnosti, primjerice hipotenzije. Ti su bolesnici osjetljivi i na depresivne učinke midazolama na disanje pa zahtijevaju poman nadzor brzine respiracije i zasićenosti kisikom.

U nedonoščadi, novorođenčadi i djece s tjelesnom težinom manjom od 15 kg ne preporučuju se otopine midazolama u koncentracijama većima od 1 mg/ml. Veće koncentracije moraju se 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 povećanjem terminalnog poluvijeka eliminacije. Stoga klinički učinci mogu biti jači i produženi. 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

Midazolam se ne smije primjenjivati u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na benzodiazepine ili 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 smije primijeniti samo liječnik s iskustvom u prostoru potpuno opremljenom za motrenje i potporu kardiopulmonalne funkcije i uz osoblje educirano za prepoznavanje i rješavanje očekivanih nuspojava uključujući kardiopulmonalnu resuscitaciju. Prijavljene su teške kardiorespiratorne nuspojave. To su: respiratorna depresija, apneja, zastoj disanja i/ili srčani zastoj. Takvi po život opasni incidenti, vjerojatniji su kad se injekcija daje prebrzo ili kod primjene visoke doze (vidjeti dio 4.8.).

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihotičnih bolesti.

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

Djeca mlađa od 6 mjeseci posebno su osjetljiva na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju. Zbog toga je u tih bolesnika ključno dozu titrirati u malim koracima do postizanja kliničkoga učinka te nadzirati brzinu disanja i zasićenost kisikom.

Kad se midazolam koristi za premedikaciju, obvezno je promatranje bolesnika nakon primjene zbog individualnih razlika u osjetljivosti i moguće pojave simptoma predoziranja.

Poseban je oprez potreban prilikom primjene midazolama u visoko rizičnim skupinama bolesnika, kao što su:

- 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.

Ti visoko rizični bolesnici zahtijevaju primjenu nižih doza (vidjeti dio 4.2.) te ih se mora neprekidno kako bi se uočili rani znakovi promjene vitalnih funkcija.

Kao i kod svih stvari koje imaju svojstvo depresivnog djelovanja na središnji živčani sustav (SŽS) i/ili mišićne relaksacije, potreban je poseban oprez pri primjeni midazolama u bolesnika s miastenijom gravis.

Tolerancija

Zapažen je stanovit gubitak djelotvornosti midazolama pri uporabi za dugotrajnu sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja.

Ovisnost

Kad se midazolam daje za dugotrajnu sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja, potrebno je imati na umu da se može razviti fizička ovisnost. Rizik od razvoja ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja, a veći je i u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju epizode zlouporabe alkohola i/ili lijekova (vidjeti dio 4.8).

Simptomi ustezanja

Pri produljenom liječenju midazolamom u jedinicama intenzivnog liječenja bolesnici mogu razviti fizičku ovisnost. Nagli prekid davanja midazolama može stoga 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 postupno smanjivati dozu.

Amnezija

Anterogradna amnezija može nastupiti kod primjene terapijskih doza, a rizik se povećava s primjenom viših doza (često je taj učinak izrazito 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.

Paradokсне reakcije

Pri uzimanju midazolama prijavljene su paradokсне reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, nevoljni pokreti (koji uključuju tonično/kloničke napadaje 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, napadi (fizički ili verbalni). Do tih reakcija može doći u slučaju visokih doza i/ili u slučaju brzog davanja injekcije. Najveća incidencija tih reakcija prijavljena je u djece i starijih bolesnika. Dođe li do takvih reakcija, treba razmotriti prekid primjene lijeka.

Promijenjena eliminacija midazolama

Eliminacija midazolama može se promijeniti u bolesnika koji primaju lijekove koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4 te je prema tome potrebno prilagoditi doza midazolama (vidjeti dio 4.5.).

Eliminacija midazolama može biti usporena i u bolesnika s disfunkcijom jetre, usporenim radom srca te 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 pri sedaciji nedonoščadi i djece koja su bila nedonoščad, a koja nisu bila intubirana. Potreban je poman nadzor brzine disanja i zasićenosti kisikom.

U novorođenačkoj populaciji treba izbjegavati brzo injektiranje lijeka.

Novorođenčad ima umanjene i/ili nedovoljno razvijene organske funkcije i osjetljiva je na jake i/ili produljene respiratorne učinke midazolama.

Prijavljeni su štetni hemodinamički događaji u kardiovaskularno nestabilne djece; u toj populaciji potrebno je izbjegavati brzu intravensku primjenu lijeka.

Djeca mlađa od 6 mjeseci:

U ovoj je populaciji midazolam 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 (vidjeti i prethodni odlomak „Nedonošćad i novorođenčad“).

Istodobna primjena alkohola / depresora središnjeg živčanog sustava (SŽS):

Istodobnu primjenu midazolama s alkoholom ili/i depresorima SŽS-a potrebno je izbjegavati. Takva primjena može pojačati kliničke učinke midazolama, uključujući moguću tešku sedaciju koja može dovesti do kome ili smrti te klinički značajnu respiratornu depresiju (vidjeti dio 4.5.).

Rizik istodobne primjene opioida:

Istodobna primjena midazolama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Uslijed tih rizika istodobno propisivanje lijekova sa sedativnim učinkom, poput benzodiazepina ili benzodiazepinima srodnih lijekova kao što je Dormicum, s opioidima treba rezervirati za bolesnike u kojih druge metode liječenja nisu moguće. Donese li se odluka o istodobnom propisivanju midazolama 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 upozoriti bolesnike i njihove negovatelje (ako je primjenjivo) na moguću pojavu tih simptoma (vidjeti 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.

Uvjeti za otpust bolesnika

Nakon primjene midazolama, bolesnici se otpuštaju iz bolnice ili ordinacije samo po preporuci nadležnog liječnika te uz pratnju druge osobe. Preporučuje se da nakon otpuštanja iz bolnice ili ordinacije bolesnik odlazi kući u pratnji druge osobe.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

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

Farmakokinetičke interakcije s inhibitorima ili induktorima CYP3A4 puno su izraženije kod peroralne primjene u usporedbi s i.v. primjenom midazolama, osobito stoga što je CYP3A prisutan i u gornjem dijelu probavnog sustava, pa će se kod peroralne primjene promijeniti i sistemski klirens i bioraspoloživost dok se pri parenteralnom putu primjene mijenja samo sistemski klirens.

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

Nema ispitivanja o učincima CYP3A4 na promjenu farmakokinetike midazolama nakon rektalne i intramuskularne primjene. Za očekivati je da će te reakcije biti manje izražene kod rektalne nego kod peroralne primjene, jer je zaobiden probavni trakt, dok se učinak CYP3A4 na promjenu farmakokinetike nakon i.m. primjene ne bi trebao znatno razlikovati od onoga nakon i.v. primjene midazolama.

Stoga se preporučuje pažljivo pratiti klinički odgovor i vitalne znakove tijekom primjene midazolama, uzimajući u obzir da klinički odgovor može biti jači i trajati duže nakon istodobne primjene CYP3A4 inhibitora, čak i ako se primijeni samo jedanput. Primjena viših doza ili dugotrajnih infuzija midazolama bolesnicima koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A4, primjerice tijekom intenzivnog liječenja, mogu rezultirati produljenjem hipnotičkog djelovanja, odgodom oporavka i depresijom disanja, pa je potrebna prilagodba doze.

Kod induktora, treba uzeti u obzir da procesu indukcije treba nekoliko dana da bi postigao maksimalan učinak i također nekoliko dana da učinak nestane. Za razliku od liječenja induktorom tijekom nekoliko dana, očekuje se da će kratkotrajna primjena induktora istodobno s midazolamom dovesti do manje izraženih interakcija. Međutim, kod kratkotrajne primjene snažnih induktora ne može se isključiti značajna indukcija. Midazolam ne mijenja farmakokinetiku drugih lijekova.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A:

Azolski antimikotici:

- Ketokonazol je 5 puta povećao koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi, dok se njegov terminalni poluvijek eliminacije povećao oko 3 puta. Ako se parenteralni midazolam primjenjuje sa snažnim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom, treba ga davati u jedinici intenzivnog liječenja ili sličnom okruženju koje omogućuje pomno kliničko praćenje i odgovarajuće liječenje u slučaju depresije disanja i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti postupno doziranje i prilagodbu doza, posebno ako se primjenjuje više od jedne i.v. doze midazolama.
Ista se preporuka može primijeniti i za druge azolske antimikotike (vidjeti u nastavku), jer je zabilježen pojačan sedativni učinak i.v. midazolama, doduše u manjoj mjeri.
- Vorikonazol povećava izloženost i.v. midazolamu 3 - 4 puta, dok je njegovo poluvijek eliminacije povećano oko 3 puta.
- Flukonazol i itrakonazol povećavaju koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi 2 - 3 puta, uz produljenje njegova terminalnog poluvijeka eliminacije 2,4 puta uz itrakonazol i 1,5 puta uz flukonazol.
- Posakonazol povećava koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi približno dvostruko.

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

Ampule midazolama nisu indicirane za peroralnu primjenu.

Makrolidni antibiotici

- Eritromicin povećava koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi približno 1,6 - 2 puta, uz produljenje terminalnog poluvijeka eliminacije midazolama 1,5 - 1,8 puta.
- Klaritromicin povećava koncentraciju midazolama u plazmi do 2,5 puta, uz produljenje terminalnog poluvijeka eliminacije 1,5 - 2 puta.

Dodatne informacije o peroralno primijenjenom midazolamu

- Telitromicin je šesterostruko povećao plazmatske koncentracije midazolama primijenjenog peroralno.
- Roksitromicin: nisu dostupni podaci o primjeni roksitromicina s i.v. midazolamom, no blagi učinak na terminalni poluvijek eliminacije peroralno primijenjenog midazolama, koji je povećan za 30%, ukazuje na to da bi roksitromicin mogao imati slab učinak na midazolam primijenjen intravenskim putem.

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 proteaze HIV-a: istodobna primjena s inhibitorima proteaze može uzrokovati veliko povećanje koncentracije midazolama. Kod istodobne primjene s lopinavirom pojačanim ritonaviirom, koncentracija intravenski primijenjenog midazolama u plazmi povećala se 5,4 puta, uz slično produljenje terminalnog poluvijeka eliminacije. Ako se parenteralni midazolam primjenjuje s inhibitorima proteaze HIV-a, u protokolu liječenja treba slijediti upute iz dijela 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 poluvrijeme 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 povećala je koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi za oko 25%, dok je terminalni poluvijek eliminacije produljen 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 koncentracije 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, uz produljenje 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 lijekova 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 oko 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 koncentraciju peroralno primijenjenog midazolama u plazmi za 96% u zdravih ispitanika, a njegovi psihomotorički učinci gotovo su u potpunosti izgubljeni.
- Karbamazepin/fenitoin: ponovljene doze karbamazepina ili fenitoina dovode do smanjenja koncentracije peroralno primijenjenog midazolama u plazmi do 90% i skraćuju terminalni poluvijek 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 inhibitor CYP3A4. Ponovljena primjena dovela je do srednjeg smanjenja izloženosti midazolamu za 32% (u pojedinih osoba i do 80%).

Biljni preparati i hrana

- Gospina trava (*Hypericum perforatum*) smanjuje koncentraciju midazolama u plazmi za 20 - 40% i smanjuje terminalni poluvijek eliminacije za 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 pojačane sedacije i kardiorespiratorne depresije.

Primjeri uključuju derivate opijata (kada se koriste kao analgetici, antitusici ili nadomjesna terapija), antipsihotike, druge benzodiazepine koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, barbiturate, propofol, ketamin, etomidat; sedacijske antidepresive, H1-antihistaminike starije generacije i antihipertenzive sa središnjim djelovanjem.

Alkohol može izrazito povećati sedacijski učinak 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 njima srodni lijekovi, 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.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene midazolama tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogene učinke, ali je primijećena fetotoksičnost, kao i u slučaju drugih benzodiazepina.

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

Prijavljeno je da primjena visokih doza midazolama u posljednjem tromjesečju trudnoće, tijekom poroda ili pri carskome rezu, kad se koristi kao sredstvo za uvođenje u anesteziju, izaziva štetne učinke u majke i djeteta (inhalacijski rizik za majku, nepravilnu srčanu frekvenciju ploda, hipotoniju, slabije sisanje, hipotermiju i respiratornu depresiju u novorođenčeta).

Osim toga, djeca majki koje su tijekom kasne trudnoće stalno uzimale benzodiazepine mogu razviti fizičku ovisnost i imati određen rizik od pojave simptoma ustezanja u poslijeporođajnom razdoblju. Midazolam se, stoga, smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to izričito nužno. Preporučuje se izbjegavati uporabu midazolama u slučaju carskoga reza.

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

Dojenje

Male količine midazolama prelaze u majčino mlijeko. Dojiljama je potrebno savjetovati da ne doje 24 sata nakon primjene midazolama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sedacija, amnezija, smanjena koncentracija i oslabljena mišićna funkcija štetno utječu na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Prije davanja midazolama bolesnika je potrebno upozoriti da sve do potpunoga oporavka ne smije voziti niti upravljati strojevima. Odluku o tome kada bolesnik može nastaviti s tim aktivnostima treba donijeti liječnik. Preporučuje se da bolesnik pri povratku kući nakon zahvata ima pratnju.

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

4.8. Nuspojave

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

Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
nepoznata učestalost	preosjetljivost, angioedem, anafilaktični šok
<i>Psihijatrijski 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 napadaje 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, napad (fizički ili verbalni) fizička ovisnost o lijeku, sindrom ustezanja zlouporaba
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
nepoznata učestalost	sedacija (produljena i postoperacijska), smanjena pozornost, somnolencija, glavobolja, omaglica, ataksija, anterogradna amnezija** čije trajanje je 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 sredoprsja</i>	
nepoznata učestalost	respiratorna depresija, apneja, zastoj disanja, dispneja, laringospazam, štućavica
<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

* Ovakve paradokсне reakcije prijavljene su osobito među djecom i odobama 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.).

*** Osobito nakon parenteralne primjene

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

Prijavljeni su teški kardiorespiratorni štetni učinci. Vjerojatnije je da će do incidenata opasnih po život doći u bolesnika starijih od 60 godina i u bolesnika koji imaju podležeću respiratornu insuficijenciju ili oslabljenu srčanu funkciju, osobito u slučajevima prebrzog injektiranja ili visoke doze lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Ovisnost: uporaba midazolama, čak i u terapijskim dozama, može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti. Nakon dulje iv. 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Kao i ostali benzodiazepini, midazolam često uzrokuje omamljenost, ataksiju, dizartriju 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. Koma, ako se pojavi, obično traje nekoliko sati, ali može biti produljena i ciklička, posebno u starijih bolesnika. Učinci benzodiazepina na depresiju disanja puno su ozbiljniji u bolesnika s bolešću dišnog sustava.

Benzodiazepini pojačavaju učinak drugih depresora SŽS-a, uključujući alkohol.

Liječenje:

Pratiti bolesnikove vitalne znakove i primijeniti suportivne mjere u skladu s kliničkim stanjem bolesnika. U nekim slučajevima stanje bolesnika može zahtijevati simptomatsko liječenje zbog učinaka na srce i dišni ili središnji živčani sustav.

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.

Ako se radi o teškoj depresiji SŽS-a, treba razmotriti primjenu flumazenila, antagonista benzodiazepina.

Flumazenil se smije primijeniti samo u strogo kontroliranim uvjetima. Ima kratak poluvijek eliminacije (približno jedan sat) pa bolesnike kod kojih je primijenjen treba pratiti i nakon prestanka učinka flumazenila. Flumazenil treba primjenjivati s velikim oprezom u prisutnosti lijekova koji snižavaju prag za napadaje (na primjer triciklički antidepressivi). Za više informacija o pravilnoj uporabi flumazenila pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, derivati benzodiazepina; ATK oznaka: N05CD08.

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 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.

Kemijski, midazolam je derivat imidazobenzodiazepinske skupine. Iako je slobodna baza lipofilna tvar niske topivosti u vodi, bazični dušik na položaju 2 u imidazobenzodiazepinskom prstenastom sustavu omogućava djelatnom sastojku da s kiselinama tvori soli topive u vodi, što 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 zbivali tijekom vršnog djelovanja tvari).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija nakon i.m. injekcije

Iz mišićnog tkiva midazolam se apsorbira brzo i u potpunosti. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta. Apsolutna bioraspodjelivost nakon im. injekcije iznosi preko 90%.

Apsorpcija nakon rektalne primjene

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

Distribucija

Kad se midazolam primjenjuje intravenski, krivulja odnosa koncentracija-vrijeme u plazmi pokazuje jednu ili dvije izrazite faze raspodjele. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (*steady-state*) iznosi 0,7-1,2 l/kg. 96-98% midazolama veže se za proteine u plazmi. Midazolam se u najvećoj mjeri veže za albumin. U cerebrospinalnu tekućinu prelazi mala i neznatna količina midazolama. U

ljudi, midazolam prolazi posteljicu barijeru i ulazi u fetalnu cirkulaciju. Male količine midazolama pronađene su 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 s pomoću izoenzima CYP3A4 i CYP3A5 citokroma P450, a glavni metabolit u mokraći i plazmi je 1'-hidroksimidazolam (poznat i pod nazivom alfa-hidroksimidazolam). Koncentracije 1'-hidroksimidazolama u plazmi iznose 12% koncentracije ishodišnog spoja. 1'-hidroksimidazolam je farmakološki aktivan, ali minimalno (oko 10%) doprinosi učinku intravenski primijenjenog midazolama.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije midazolama u mladih zdravih ispitanika kreće se između 1,5 i 2,5 sata. Poluvrijeme eliminacije metabolita kraće je od 1 sata pa se nakon primjene midazolama koncentracije ishodišnog spoja i glavnog metabolita smanjuju paralelno. Klirens midazolama iz plazme iznosi 300 - 500 ml/min. Metaboliti midazolama izlučuju se uglavnom putem bubrega: 60 - 80% doze izlučuje se u mokraći u obliku glukuroniziranog konjugata 1'-hidroksimidazolama. Manje od 1% doze izlučuje se mokraćom u neizmijenjenom obliku.

Kad se midazolam daje intravenskom infuzijom, kinetika izlučivanja ne razlikuje se od one nakon primjene u bolusnoj injekciji. Ponovljena primjena midazolama ne inducira enzime koji metaboliziraju lijekove.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

Poluvrijeme eliminacije u bolesnika starijih od 60 godina može biti produljeno i do četiri puta.

Djeca

Brzina rektalne apsorpcije u djece slična je onoj u odraslih, ali je bioraspodjelivost niža (5-18%). Vrijeme polueliminacije nakon i.v. i rektalne primjene kraće je u djece u dobi od 3 do 10 godina (1 - 1,5 sati) nego u odraslih. Razlika je u skladu s povećanim metaboličkim klirensom u djece.

Novorođenčad

U nedonoščadi i novorođenčadi rođene u terminu, vjerojatno zbog nerazvijenosti jetre, poluvrijeme eliminacije iznosi prosječno 6 - 12 sati. Klirens je također 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

Srednje poluvrijeme eliminacije dulje je u pretilih bolesnika nego u bolesnika koji nisu pretili (5,9 naspram 2,3 sata nakon primjene kroz usta, odnosno 8,4 naspram 2,7 sati nakon intravenske primjene). Uzrok je povećanje volumena distribucije za oko 50%, korigiranog prema ukupnoj tjelesnoj težini. Nema značajnih razlika u klirensu između pretilih i ostalih bolesnika.

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s cirozom jetre klirens može biti smanjen, a poluvrijeme eliminacije dulje u usporedbi s vrijednostima u zdravih dobrovoljaca (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

Poluvrijeme eliminacije midazolama produljeno je do 6 puta u bolesnika koji su u kritičnom stanju.

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom

U uspoređi s vrijednostima u zdravih dobrovoljaca, poluvrijeme eliminacije dulje je u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem (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
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Sadržaj ampule lijeka Dormicum otopina za injekciju/infuziju ne smije se razrjeđivati sa 6%-tnom otopinom dekstrana u glukozi.

Sadržaj ampule lijeka Dormicum otopina za injekciju/infuziju ne smije se miješati s injekcijama lužnate pH-vrijednosti. Midazolam se taloži s natrijevim hidrogenkarbonatom (NaHCO_3).

Sadržaj ampule lijeka Dormicum otopina za injekciju/infuziju ne smije se miješati s drugim otopinama osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

Razrijeđena otopina je fizički i kemijski stabilna tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi ili 3 dana na temperaturi od 5°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje izvršeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima (za razrjeđivanje vidjeti i dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ampule čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampule od prozirnog stakla (tip I).

Ampule od 3 ml dostupne su u pakiranju od 5 ampula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kompatibilnost sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- *natrijev klorid 0,9%*
- *glukoza 5%*
- *glukoza 10%*
- *fruktoza 5%*
- *Ringerova otopina*
- *Hartmannova otopina*

Ove otopine su fizički i kemijski stabilne tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi ili 3 dana na temperaturi od 5°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje izvršeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Kako bi se izbjegla moguća inkompatibilnost s drugim otopinama, sadržaj ampule lijeka Dormicum otopina za injekciju/infuziju ne smije se miješati s otopinama koje nisu gore navedene (vidjeti dio 6.2).

Ampule lijeka Dormicum otopina za injekciju/infuziju namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

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

Otopinu prije uporabe treba vizualno provjeriti. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-950365768

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. kolovoza 2023.