

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Midazolam hameln 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Midazolam hameln 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Midazolam hameln 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml Midazolam hameln 1 mg/ml otopine za injekciju/infuziju sadrži:
1,11 mg midazolamklorida, što odgovara 1 mg midazolama.
Svaka bočica/ampula od 2 ml, 5 ml, 10 ml i 50 ml sadrži 2 mg, 5 mg, 10 mg i 50 mg midazolama.

1 ml Midazolam hameln 2 mg/ml otopine za injekciju/infuziju sadrži:
2,22 mg midazolamklorida, što odgovara 2 mg midazolama.
Svaka bočica/ampula od 5 ml, 25 ml i 50 ml sadrži 10 mg, 50 mg i 100 mg midazolama.

1 ml Midazolam hameln 5 mg/ml otopine za injekciju/infuziju sadrži:
5,56 mg midazolamklorida, što odgovara 5 mg midazolama.
Svaka ampula od 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml i 18 ml sadrži 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg i 90 mg midazolama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Lijek je bistra, bezbojna otopina.
pH 2.9 – 3.7
Osmolalnost 275 – 305 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Midazolam hameln je lijek za uspjavanje kratkoga djelovanja koji je indiciran u:

Odraslih

- 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

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

- SEDACIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE NJEGE

Djece

- 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 INTEZIVNE NJEGE

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

STANDARDNO DOZIRANJE

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

Indikacija	Odrasli < 60 godina	Odrasli ≥ 60 godina / oslabljeni ili kronični bolesnici	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 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 u bolesnika > 6 mjeseci 0,3-0,5 mg/kg i.m. u bolesnika 1-15 godina 0,05-0,15 mg/kg
Anestezija premedikacija	i.v. 1 - 2 mg ponavljano i.m. 0,07 - 0,1 mg/kg	i.v. početna doza: 0,5 mg spora titracija po potrebi i.m.	rektalno u bolesnika > 6 mj. 0,3 - 0,5 mg/kg i.m. u bolesnika 1-15 godina

		0,025 - 0,05 mg/kg	0,08 - 0,2 mg/kg
Anestezija uvođenje	i.v. 0,15 - 0,20 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. intermitentne doze od 0,03 - 0,1 mg/kg ili kontinuirana infuzija od 0,03 - 0,1 mg/kg/sat	i.v. niže doze od onih preporučenih za odrasle < 60 godina	
Sedacija u jedinicama intenzivne njege	i.v. Udarna doza: 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.v. u novorođenčadi gestacijske dobi ≤ 32 tjedna 0,03 mg/kg/sat i.v. u novorođenčadi > 32 tjedna i djece do 6 mj. 0,06 mg/kg/sat i.v. u djece > 6 mj. Udarna doza: 0,05 - 0,2 mg/kg Doza održavanja: 0,06 - 0,12 mg/kg/sat

Način primjene

DOZIRANJE U SVJESNOJ SEDACIJI

U svjesnoj sedaciji prije dijagnostičkih ili kirurških postupaka midazolam se primjenjuje intravenski. Doza mora biti individualizirana i titrirana te se ne smije davati brzo ili jednokratnom bolusnom injekcijom. Početak sedacije može se razlikovati od bolesnika do bolesnika ovisno o tjelesnom stanju i pojedinostima vezanim za doziranje (primjerice, brzina primjene, veličina doze). Ukoliko se za to ukaže potreba, naknadno se mogu dati dodatne doze prema individualnim potrebama. Djelovanje nastupa otprilike 2 minute nakon davanja injekcije. Najveći učinak postiže se za otprilike 5 do 10 minuta.

Odrasli

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

Bolesnicima starijima od 60 godina, onesposobljenim bolesnicima 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 postupka. 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 se dodatne doze midazolama moraju titrirati vrlo sporo i oprezno. Ukupna doza veća od 3,5 mg obično nije potrebna.

Pedijatrijska populacija

Intravenska primjena: Midazolam se mora titrirati polagano do željenoga kliničkog učinka. Početnu dozu midazolama se mora primijeniti tijekom 2 do 3 minute. Prije započinjanja postupka ili ponavljanja doze, potrebno je pričekati još 2 do 5 minuta kako bi se pravilno procijenio sedativni učinak. Ako je potrebna daljnja sedacija, treba nastaviti povećavati dozu u malim koracima dok se

odgovarajuća razina sedacije. Djeci mlađoj od 5 godina mogu biti potrebne znatno veće doze (mg/kg) nego starijoj djeci ili adolescentima.

- *Pedijatrijski bolesnici mlađi od 6 mjeseci:* pedijatrijski bolesnici mlađi od 6 mjeseci posebno su osjetljivi na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju. Stoga se toj skupini uporaba midazolama u svrhu svjesne sedacije ne preporučuje.
- *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina:* Početna doza je 0,05 - 0,1 mg/kg. Primjena ukupne doze do 0,6 mg/kg možda će biti potrebna za postizanje željenog učinka, ali ukupna doza ne smije prijeći 6 mg. S višim je dozama povezana produljena sedacija i opasnost od hipoventilacije.
- *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 12 godina:* početna doza je 0,025 do 0,05 mg/kg. Možda bude potrebno primijeniti ukupnu dozu od 0,4 mg/kg, ali ne smije prijeći najviše dopuštenih 10 mg. Primjena većih doza povezana je s opasnošću od produljene sedacije i rizikom od hipoventilacije.
- *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 do 16 godina:* moraju se primijeniti 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/bočice 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 se mora dati odjednom, a ponovnu 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 smije se primjenjivati samo u iznimnim slučajevima. Mora se 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 postupka, izaziva sedaciju (pospanost ili omamljenost i suženje svijesti) i preoperativno oštećenje pamćenja. Midazolam se može primijeniti i u kombinaciji s antikolinergicima. U tom slučaju midazolam se mora 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 premedikacije, bolesnika se mora pažljivo i kontinuirano pratiti, jer je individualna osjetljivost na lijek različita i može doći do pojave simptoma predoziranja.

Odrasli

Za postizanje preoperativne sedacije, te kako bi se oslabilo pamćenje događaja u preoperativnoj 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, ponavljano po potrebi, ili 0,07 do 0,1 mg/kg intramuskularno. Doza se mora smanjiti i individualizirati kada se midazolam daje bolesnicima starijim od 60 godina, onespoblijenim ili kroničnim bolesnicima. Preporučena intravenska početna doza je 0,5 mg, i mora se polako povećavati po potrebi. Preporučena intramuskularna početna doza je 0,025 do 0,05 mg/kg. U slučaju istodobne primjene narkotika, doza midazolama se mora smanjiti. Uobičajena doza iznosi 2 do 3 mg.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad i djeca do 6 mjeseci starosti:

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

Djeca starija od 6 mjeseci:

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

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/bočice se primjenjuje rektalno pomoću plastičnog aplikatora pričvršćenog na vrhu štrcaljke. Ako je volumen koji se 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 se mora dati rektalnoj primjeni. Međutim, intramuskularne doze midazolama u rasponu od 0,08 do 0,2 mg/kg pokazale su se učinkovitima i sigurnim. Djeci u dobi 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 otopina 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 u skladu s bolesnikovom dobi i kliničkim stanjem. Kada se midazolam primjenjuje prije ili u kombinaciji s drugim intravenskim ili inhalacijskim sredstvima za uvođenje u anesteziju, početna doza svakog lijeka mora se značajno umanjiti, ponekad čak do 25% uobičajene početne doze pojedinog lijeka. Željena razina anestezije postiže se postupnim titriranjem. Intravensku dozu midazolama za uvođenje anestezije se mora davati polako, s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje, ne veće od 5 mg, mora se ubrizgati 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. U odraslih mlađih od 60 godina koji nisu primili premedikaciju mogu se dati veće doze (0,3-0,35 mg/kg intravenski). Ako je potrebno, 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 trajanje oporavka.
- U bolesnika starijih od 60 godina koji su primili premedikaciju, onesposobljenih ili kroničnih bolesnika doza se mora značajno smanjiti, na primjer sve do 0,05-0,15 mg/kg primijenjenih i.v. tijekom 20 - 30 sekundi i pričekati 2 minute za početak učinka.

Bolesnicima starijima od 60 godina koji nisu primili premedikaciju obično su za uvođenje u anesteziju potrebne veće doze midazolama. Preporučuje se početna doza od 0,15-0,3 mg/kg. Bolesnicima s ozbiljnom sistemskom bolešću ili onesposobljenim 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 komponenta u kombiniranoj anesteziji i to intermitentnim dodavanjem malih i.v. doza (u rasponu između 0,03 i 0,1 mg/kg) ili kontinuiranom i.v. infuzijom (u rasponu 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, onesposobljenih ili kronično bolesnih, bit će potrebne manje doze održavanja.

SEDACIJA U JEDINICAMA INTENZIVNE NJEGE

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

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

Odrasli

Udarnu intravensku dozu od 0,03-0,3 mg/kg se mora davati polagano, s postupnim dodavanjem. Svako dodavanje od 1 - 2,5 mg se mora ubrizgati tijekom 20 - 30 sekundi, s razmakom od 2 minute između dva davanja. U bolesnika s hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom, udarnu dozu se mora smanjiti ili izostaviti. Kad se midazolam daje s potentnim analgetikom, analgetik se mora primijeniti prije kako bi se sedativni učinci midazolama mogli pouzdano titrirati povrh sedacije koju izaziva analgetik.

Intravenska doza održavanja: može varirati u rasponu od 0,03-0,2 mg/kg/sat. U bolesnika s hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom dozu održavanja se mora smanjiti. Razina sedacije se mora redovito procjenjivati. S dugotrajnom sedacijom može se razviti tolerancija, što može uvjetovati povećanje doze.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad i djeca u dobi do 6 mjeseci starosti:

Midazolam se mora 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 u dobi do 6 mjeseci.

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

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

Potrebno je pažljivo praćenje brzine disanja i saturacije kisikom.

Djeca starija od 6 mjeseci:

U intubiranih i ventiliranih pedijatrijskih bolesnika, udarnu i.v. dozu od 0,05-0,2 mg/kg midazolama se mora primjenjivati polako tijekom barem 2 do 3 minute kako bi se uspostavio željeni klinički učinak. Midazolam se ne smije intravenski davati brzo.

Nakon udarne doze midazolam se daje kontinuiranom i.v. infuzijom i to u dozi od 0,06-0,12 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 željenog učinka sedacije.

Kad se započinje infuzija s midazolamom u hemodinamski kompromitiranih bolesnika, uobičajena udarna doza mora se titrirati u malim koracima, a bolesnika se mora nadzirati zbog moguće pojave hemodinamske nestabilnosti, primjerice hipotenzije. Ti su bolesnici osjetljiviji na depresivne učinke midazolama na disanje, pa zahtijevaju pomni 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 do 1 mg/ml.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 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 se midazolam mora pažljivo dozirati i titrirati kako bi se postigao željeni učinak (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika sa 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, 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 jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije smanjuje klirens i.v. primijenjenog midazolama, s posljedičnim povećanjem terminalnog poluvijeka eliminacije. Stoga klinički učinci mogu biti jači i produljeni u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Potrebna doza midazolama se može smanjiti, te je nužno uvesti odgovarajuće praćenje vitalnih znakova (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad i dio 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena lijeka u svrhu svijesne sedacije bolesnika s teškim respiratornim zatajenjem ili akutnom respiratornom depresijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Midazolam smiju primjenjivati samo iskusni liječnici u prostoru potpuno opremljenom za motrenje i potporu kardiovaskularne i respiratorne funkcije i uz osoblje educirano za prepoznavanje i zbrinjavanje očekivanih štetnih događaja uključujući kardiopulmonalnu resuscitaciju. Prijavljeni su teški kardiorespiratorni štetni događaji. Ovo uključuje respiratornu depresiju, apneju, zastoj disanja 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 poremećaja.

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

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 6 mjeseci posebno su osjetljivi na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju, stoga je u tih bolesnika ključno dozu titrirati u malim koracima do postizanja kliničkoga učinka te pažljivo nadzirati brzinu disanja i zasićenost kisikom.

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

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

- odrasli starijih od 60 godina
- onesposobljeni ili kronični bolesnici, 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 jetrene funkcije)
 - bolesnici s oštećenom funkcijom srca,
 - pedijatrijski bolesnici, posebno oni koji su kardiovaskularno nestabilni.

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

H A L M E D
24 - 10 - 2023
O D O B R E N O

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

Tolerancija

Zapaženo je izvjesno smanjenje djelotvornosti midazolama pri uporabi za dugotrajnu sedaciju u jedinicama intenzivne njege.

Ovisnost

Kad se midazolam daje za dugotrajnu sedaciju u jedinicama intenzivne njege, nužno je imati na umu da se može razviti tjelesna ovisnost. Rizik od razvoja ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja, a veći je i u bolesnika s anamnezom zlouporabe alkohola i/ili lijekova (vidjeti dio 4.8).

Simptomi ustezanja

Tijekom dulje primjene midazolama u jedinicama intenzivne njege, bolesnici mogu razviti tjelesnu ovisnost. Stoga, nagli prekid liječenja može izazvati pojavu simptoma ustezanja. Mogu se pojaviti sljedeći simptomi: glavobolja, proljev, bol u mišićima, izrazita anksioznost, napetost, nemir, konfuzija, razdražljivost, poremećaji 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 ako se liječenje prekine naglo, preporučuje se postupno smanjivati dozu.

Amnezija

Anterogradna amnezija može nastupiti kod primjene terapijskih doza (često je taj učinak izrazito poželjan u situacijama prije ili za vrijeme kirurških i dijagnostičkih postupaka), čije trajanje izravno ovisi o primijenjenoj dozi, a rizik se povećava primjenom viših doza. Produljena amnezija može stvarati probleme ambulantnim 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 (uključujući tonično/kloničke konvulzije i tremor mišića), hiperaktivnost, neprijateljsko ponašanje, deluzije, ljutnja, agresivnost, anksioznost, noćne more, halucinacije, psihoze, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje, paroksizmalno uzbuđenje i napadi. Reakcije se mogu javiti prilikom primjene visokih doza i/ili kada se lijek primjenjuje prebrzo. Najveća incidencija tih reakcija zabilježena je u djece i starijih bolesnika. Dođe li do takvih reakcija, mora se razmotriti prekid primjene lijeka.

Promjenjena eliminacija midazolama

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

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

Apneja u snu

Midazolam se mora primijenjivati uz krajnji oprez u bolesnika sa sindromom apneje u snu i takve bolesnike se mora 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. Potrebno je pomno nadzirati brzinu disanja i zasićenost kisikom. U novorođenačkoj populaciji mora se izbjegavati brzo ubrizgavanje lijeka.

Novorođenčad ima smanjenu i/ili nedovoljno razvijenu funkcija organa te su također osjetljivi na jake i/ili produljene respiratorne učinke midazolama.

Štetni hemodinamski događaji zabilježeni su u kardiovaskularno nestabilne djece; u tih bolesnika mora se izbjegavati brza intravenska primjena lijeka.

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 6 mjeseci:

U ovoj populaciji midazolam je indiciran samo za sedaciju u jedinici intenzivne njege.

Pedijatrijski bolesnici mlađi od 6 mjeseci su posebno osjetljivi na opstrukciju dišnih putova i hipoventilaciju, stoga je neophodna titracija s malim povećanjem sve dok se ne postigne klinički učinak i pomno praćenje brzine disanja i zasićenosti kisikom (vidjeti i prethodni odlomak „*Nedonošćad i novorođenčad*“).

Istodobna primjena alkohola / depresora SŽS-a:

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

Prethodna zlouporaba alkohola ili lijekova:

Midazolam, kao i ostale benzodiazepine, se mora izbjegavati u bolesnika s anamnezom zlouporabe alkohola ili lijekova.

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 Midazolam, s opioidima se mora rezervirati za bolesnike u kojih zamjenske metode liječenja nisu moguće. Donese li se odluka o istodobnom propisivanju midazolama i opioida, mora se primijeniti najmanja učinkovita doza, a trajanje liječenja svesti na najkraće moguće (vidjeti i općenite preporuke za doziranje u dijelu 4.2).

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

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 (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Midazolam se metabolizira putem CYP3A4 i CYP3A5.

Inhibitori i induktori CYP3A mogu povećati odnosno smanjiti koncentraciju midazolama u plazmi, te posljedično i njegove učinke, zbog čega je potrebno prilagoditi dozu midazolama.

Farmakokinetičke interakcije s inhibitorima ili induktorima CYP3A4 puno su izraženije kod peroralne primjene u usporedbi s i.v. primjenom midazolama, posebice jer je CYP3A4 prisutan i u gornjem dijelu probavnog sustava. Kod peroralne primjene će se promijeniti i sistemski klirens i bioraspoloživost, dok se parenteralnom primjenom utječe samo na sistemski klirens.

Nakon jedne i.v. doze midazolama, promjena najvećeg kliničkog učinka bit će manja zbog inhibicije CYP3A4, ali se trajanje učinka može produžiti. Međutim, nakon dugotrajne primjene midazolama, i veličina i trajanje učinka će se povećati u prisutnosti inhibicije CYP3A4.

Nema dostupnih ispitivanja o učincima modulacije CYP3A4 na farmakokinetiku midazolama nakon rektalne i intramuskularne primjene. Očekuje se da će ove interakcije biti manje izražene kod rektalne

H A A M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

nego kod peroralne primjene, jer je zaobiđen probavni trakt, dok se nakon intramuskularne primjene učinci CYP3A4 ne smiju bitno razlikovati od onih koji su vidljivi kod intravenske primjene.

Kod istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorom, klinički učinci midazolama mogu biti jači i trajati duže te mogu biti potrebne niže doze. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti kliničke učinke i vitalne znakove tijekom primjene midazolama, uzimajući u obzir da klinički učinci mogu biti jači i trajati duže nakon istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4, čak i ako se primijeni samo jednom. Primjena viših doza ili dugotrajnih infuzija midazolama u bolesnika koji istodobno primaju potentne inhibitore CYP3A4, primjerice tijekom intenzivne njege, mogu rezultirati produljenjem hipnotičkog učinka, odgodom oporavka i depresijom disanja, što zahtjeva prilagodbu doze. Učinak midazolama može biti slabiji i trajati kraće ako se primjenjuje istodobno s CYP3A-induktorom i može biti potrebna veća doza.

Kod induktora, mora se uzeti u obzir da procesu indukcije treba nekoliko dana da bi postigao najveći 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, za jake induktore ne može se isključiti značajna indukcija, čak i nakon kratkotrajnog liječenja.

Nije poznato da midazolam mijenja farmakokinetiku drugih lijekova.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A:

Azolski antimikotici:

- Ketokonazol je povećao koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi 5 puta, dok se njegov terminalni poluvijek eliminacije povećao oko 3 puta. Ako se parenteralni midazolam primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A ketokonazolom, mora ga se davati u jedinici intenzivne njege ili sličnom okruženju koje omogućuje pomno kliničko praćenje i prikladno liječenje u slučaju depresije disanja i/ili produljene sedacije. Mora se razmotriti postupno doziranje i prilagodba doza, posebno ako se primjenjuje više od jedne i.v. doze midazolama. Ista se preporuka odnosi i na druge azolske antimikotike (vidjeti u nastavku), budući da je, iako u manjoj mjeri, prijavljeno povećanje sedativnog učinka intravenski primijenjenog midazolama.
- Vorikonazol je povećao izloženost (koncentraciju u plazmi) intravenski primijenjenog midazolama u plazmi 3 puta, dok je poluvrijeme eliminacije također povećao približno 3 puta.
- Flukonazol i itrakonazol su povećali koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi 2 - 3 puta, uz produljenje njegova terminalnog poluvijeka 2,4 puta uz itrakonazol i 1,5 puta uz flukonazol.
- Posakonazol povećava koncentraciju intravenski primijenjenog midazolama u plazmi približno 2 puta.
- Mora se imati na umu, ako se midazolam daje peroralno, njegova izloženost će biti značajno veća od gore spomenutih, osobito s ketokonazolom, itrakonazolom i vorikonazolom.

Midazolam ampule/bočice 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 razine midazolama primijenjenog peroralno 6 puta
- Roksitromicin: Iako nema raspoloživih podataka o primjeni roksitromicina s i.v. midazolamom, blagi učinak na terminalni poluvijek peroralno primijenjene midazolam tablete, koji je povećan za 30%, ukazuje na to da učinak roksitromicina na intravenski primijenjen midazolam može biti mali.

Intravenski anestetici

- Intravenski primjenjen propofol promijenio je bioraspoloživost intravenski primjenjenog 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 ritonavirovom, koncentracija intravenski primijenjenog midazolama u plazmi povećala se 5,4 puta, uz slično produljenje terminalnog poluvijeka eliminacije. Ako se parenteralni midazolam primjenjuje istodobno s inhibitorima proteaze HIV-a, protokol liječenja mora pratiti upute iz dijela o azolskim antimikoticima, ketokonazolom.
- 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 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 za peroralni midazolam

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

Drugi lijekovi/biljni preparati

- Atorvastatin je povećao koncentraciju i.v. primijenjenog midazolama u plazmi 1,4 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Intravenski primijenjen fentanil slabi 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 povećava koncentraciju peroralno primijenjenog midazolama u plazmi 4,6 puta, s produženjem terminalnog poluvijeka eliminacije 1,6 puta.
- Aprepitant ovisno o dozi povećava koncentraciju peroralno primijenjenog midazolama u plazmi 3,3 puta (nakon 80 mg/dan), uz povećanje terminalnog poluvijeka eliminacije oko 2 puta.

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 slabi 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 razina midazolama u bolesnika oboljelih od raka. 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 srednje vrijednosti smanjenja izloženosti peroralnom 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% što je povezano sa smanjenjem terminalnog poluvijeka od oko 15-17%. Ovisno o specifičnom ekstraktu gospine trave, učinak indukcije CYP3A4 može varirati.

Dodatne informacije za peroralni midazolam

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

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

Alkohol može znatno povećati sedativni 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 ili njima srodni lijekovi poput Midazolama i opioida, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti uslijed aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene se mora ograničiti (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka za procjenu sigurnosti midazolama tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogene učinke, ali je primijećena fetotoksičnost, kao i kod ostalih benzodiazepina.

Nema podataka o djelovanju ovog lijeka u prva dva tromjesečja trudnoće. Podaci ukazuju na povećan rizik od prirodnih malformacija povezanih s primjenom benzodiazepina tijekom prvog tromjesečja trudnoće

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

Štoviše, djeca majki koje su tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće stalno kronično uzimale benzodiazepine mogu razviti fizičku ovisnost i imati određen rizik od pojave simptoma ustezanja u poslijeporođajnom razdoblju.

Stoga se midazolam ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno. Preporučuje se izbjegavati uporabu midazolama za carski rez.

Rizik za novorođenče se mora uzeti u obzir kod primjene midazolama za bilo koji kirurški zahvat u blizini termina poroda.

Dojenje

Midazolam u malim količinama prelazi u majčino mlijeko. Dojiljama se mora 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 se mora upozoriti da ne smije voziti niti upravljati strojevima sve dok se potpuno ne oporavi. Liječnik mora odlučiti kad se s takvim aktivnostima može opet započeti. Preporučuje se da bolesnik nakon zahvata pri 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

Prijavljeni su sljedeći neželjeni učinci nakon ubrizgavanja midazolama:

Učestalost nuspojava klasificirana je u sljedeće kategorije:

vrlo često	$\geq 1/10$
često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
nepoznato	Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
učestalost nepoznata	Preosjetljivost, angioedem, anafilaktični šok
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	

učestalost nepoznata	Stanje konfuzije, dezorijentiranost, emocionalni poremećaji i poremećaji raspoloženja, promjene libida Fizička ovisnost o lijeku, sindrom ustezanja Zloupotreba Paradokсне reakcije* uključujući: nemir, agitacija, razdražljivost, nervoza, neprijateljsko ponašanje, ljutnja, agresivnost, anksioznost, noćne more, abnormalni snovi, halucinacije, psihoze, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje, paroksizmalno uzbuđenje
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
učestalost nepoznata	Nevoljni pokreti (uključujući toničko/kloničke pokrete i mišićni tremor)*, hiperaktivnost* Sedacija (produljena i postoperativna), smanjena pozornost, somnolencija, glavobolja, omaglica, ataksija, anterogradna amnezija**, čije trajanje je direktno povezano sa primijenjenom dozom Konvulzije su zabilježene u nedonoščadi i novorođenčadi Konvulzije kao simptom ustezanja
<i>Srčani poremećaji</i>	
učestalost nepoznata	Srčani arrest, bradikardija, Kounisov sindrom****
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
učestalost nepoznata	Hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
učestalost nepoznata	Respiratorna depresija, apneja, zastoj disanja, dispneja, laringospazam, štucavica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
učestalost nepoznata	Mučnina, povraćanje, konstipacija, suha usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
učestalost nepoznata	Osip, urtikarija, pruritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
učestalost nepoznata	Umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
učestalost nepoznata	Padovi, frakture***
<i>Socijalne okolnosti</i>	
učestalost nepoznata	Napad*

* Ovakve paradokсне reakcije prijavljene su osobito među djecom i osobama starije životne dobi (vidjeti dio 4.4).

** Anterogradna amnezija može trajati do kraja postupka, a kod nekoliko izoliranih slučajeva zabilježena je produljena amnezija (vidjeti dio 4.4).

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

****osobito nakon parenteralne primjene

Ovisnost:

Uporaba midazolama, čak i u terapijskim dozama, može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti. Nakon produljene iv. primjene, prekid primjene lijeka, a naročito nagli, mogu pratiti simptomi ustezanja, uključujući konvulzije (vidjeti dio 4.4.). Prijavljeni su slučajevi zlouporabe.

Javili su se teški kardiorespiratorni štetni događaji. Vjerojatnije je da će do incidenata opasnih po život doći u bolesnika starijih od 60 godina i u bolesnika s već postojećom respiratornom insuficijencijom ili kod oštećene srčane funkcije, osobito u slučajevima prebrzog injektiranja ili primjene visoke doze lijeka (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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Poput ostalih benzodiazepina, midazolam često 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. Koma, ukoliko 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 respiratornim bolestima.

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

Liječenje

Moraju se pratiti vitalni znakovi bolesnika i primijeniti potporne mjere u skladu s kliničkim stanjem bolesnika. U nekim slučajevima stanje bolesnika može zahtijevati simptomatsko liječenje zbog kardiorespiratornih učinaka ili učinaka na središnji živčani sustav.

Ako je lijek primijenjen peroralno, daljnju apsorpciju se mora spriječiti odgovarajućom metodom, na primjer liječenje aktivnim ugljenom 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 ne kao rutinska mjera.

Ako se radi o teškoj depresiji SŽS-a, treba razmotriti primjenu flumazenila, antagonista benzodiazepina. On se smije davati 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). Pogledajte upute za propisivanje flumazenila, za više informacija o pravilnoj uporabi flumazenila.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hipnotici i sedativi (derivati benzodiazepina),

ATK oznaka: N05CD08

Mehanizam djelovanja

Učinci benzodiazepina na središnji živčani sustav posredovani su pojačanjem neuroprijenosa putem gama-aminomaslačne kiseline (GABA; engl. *Gamma-AminoButyric Acid*) 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, stvarajući stabilnu injekcijsku otopinu koja se dobro podnosi. To, zajedno sa brzom metaboličkom transformacijom, razlozi su brzog nastupa i kratkog trajanja učinka. Zahvaljujući niskoj razini toksičnosti, midazolam ima širok terapijski raspon.

Farmakodinamički učinci

Midazolam ima hipnotičke i sedativne učinke karakterizirane brzim nastupom i kratkim trajanjem. Također ima anksiolitičke, antikonvulzivne i mišićno-relaksirajuće učinke. Nakon jednokratnih i/ili ponovljenih doza 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 najveće aktivnosti lijeka).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija nakon i.m. injekcije

Apsorpcija midazolama iz mišićnog tkiva brza je i potpuna. Najveća koncentracija u plazmi postiže se unutar 30 minuta. Apsolutna bioraspoloživost nakon im. injekcije iznosi preko 90%.

Apsorpcija nakon rektalne primjene

Nakon rektalne primjene midazolam se brzo apsorpira. Najveća koncentracija u plazmi postiže se za 30 minuta. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 50%.

Distribucija

Kad se midazolam primjenjuje intravenski, krivulja odnosa koncentracija u plazmi-vrijeme pokazuje jednu ili dvije različite faze raspodjele. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,7-1,2 l/kg. 96-98% midazolama veže se za proteine u plazmi. Midazolam se u najvećoj mjeri veže za albumin. Mala i neznčajna količina midazolama prelazi u cerebrospinalnu tekućinu. U ljudi, midazolam polako prolazi posteljicu barijeru i ulazi u krvotok ploda. 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 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

U zdravih dobrovoljaca, poluvijek eliminacije midazolama je u rasponu 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 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. 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.

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starije osobe

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

Djeca

Brzina rektalne apsorpcije u djece slična je onoj u odraslih, ali je bioraspoloživost niža (5-18%). Poluvrijeme eliminacije 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, poluvrijeme eliminacije iznosi prosječno 6-12 sati i smanjen je klirens, vjerojatno zbog nerazvijenosti jetre. 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).

Pretili bolesnici

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije dulja je u pretilih bolesnika nego u bolesnika koji nisu pretili (5,9 naspram 2,3 sata). Uzrok je povećanje volumena distribucije za oko 50%, korigiranog s obzirom na ukupnu tjelesnu težinu. Nema značajnih razlika u klirensu između pretilih i ostalih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s cirozom jetre klirens može biti smanjen, a poluvrijeme eliminacije dulje u usporedbi s vrijednostima u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Farmakokinetika nevezanog midazolama nije promijenjena 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 se midazolam mora pažljivo primjenjivati i titrirati do postizanja željenog učinka (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u kritičnom stanju

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

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom

Poluvrijeme eliminacije dulje je u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem, u usporedbi s vrijednostima zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.4).

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Nema klinički relevantnih podataka za liječnike koji propisuju lijek koji bi pružali dodatne informacije, osim podataka navedenih u drugim odjeljcima Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije
Natrijev klorid
Kloridna kiselina

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

6.2 Inkompatibilnosti

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

Prije primjene mora se provjeriti kompatibilnost, ako se želi miješati s drugim lijekovima.

Midazolam se taloži u otopinama koje sadrže bikarbonate. Teoretski, otopina za injekciju midazolama vjerojatno će biti nestabilna u otopinama neutralog ili alkalnog pH.

Ako se midazolam miješa s albuminom, amoksicilinnatrijem, ampicilinnatrijem, bumetanidom, natrijevim deksametazonfosfatom, dimenhidrinatom, floksacilinnatrijem, furosemidom, natrijevim hidrokortizonsukcinatom, fenobarbitalnatrijem, perfenazinom, proklorperazinedisilatom, ranitidinom, tiopentalnatrijem ili trimetoprim-sulfametoksazolom, odmah se formira bijeli talog.

S nafcilinnatrijem prvotno nastaje omaglica nakon koje slijedi bijeli talog.

S ceftazidinom nastaje omaglica.

S metotreksatom nastaje žuti talog. S klonidinkloridom nastaje narančasta boja. S omeprazolnatrijem nastaje smeđa boja, praćena smeđim talogom. S foskarnetnatrijem nastaje plin.

Nadalje, midazolam se ne smije miješati sa aciklovirom, albuminom, alteplazom, acetazol dinatrijem, diazepamom, enoksimonom, flekainidacetatom, fluorouracilom, imipenemom, mezlocilinnatrijem, fenobarbitalnatrijem, fenitoinnatrijem, kanrenoatkalijem, sulbaktamnatrijem, teofilinom, trometamolom, urokinazom.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti prije prvog otvaranja

3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja

Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml ili 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju namjenjeni su jednokratnoj upotrebi. Neiskorištenu otopinu treba propisno zbrinuti.

Rok valjanosti nakon razrijeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost razjeđenja u primjeni (vidjeti dio 6.6) dokazana je tijekom 72 sata na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/razrijeđivanja ne isključuje rizik od mikrobne kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Midazolam hameln 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

Bezbojne staklene ampule (staklo tipa I) koje sadrže 2 ml, 5 ml ili 10 ml otopine.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 5 ampula od 2 ml

10 ampula od 2 ml

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

25 ampula od 2 ml
50 ampula od 2 ml
100 ampula od 2 ml
Pakiranje od 5 ampula od 5 ml
10 ampula od 5 ml
25 ampula od 5 ml
50 ampula od 5 ml
100 ampula od 5 ml
Pakiranje od 5 ampula od 10 ml
10 ampula od 10 ml
25 ampula od 10 ml
50 ampula od 10 ml
100 ampula od 10 ml

Bezbojne staklene bočice (staklo tipa I) koje sadrže 50 ml otopine, zatvorene čepom od brombutilne gume.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 1 bočica od 50 ml
5 bočica od 50 ml
10 bočica od 50 ml

Midazolam hameln 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

Bezbojne staklene ampule (staklo tipa I) koje sadrže 5 ml ili 25 ml otopine.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 5 ampula od 5 ml
10 ampula od 5 ml
25 ampula od 5 ml
50 ampula od 5 ml
100 ampula od 5 ml
Pakiranje od 5 ampula od 25 ml
10 ampula od 25 ml
10x5 ampula od 25 ml
5x10 ampula od 25 ml

Bezbojne staklene bočice (staklo tipa I) koje sadrže 50 ml otopine.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 1 bočica od 50 ml
5 bočica od 50 ml
10 bočica od 50 ml

Midazolam hameln 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

Bezbojne staklene ampule (staklo tipa I) koje sadrže 1, 2, 3, 5, 10 ili 18 ml otopine.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 5 ampula od 1 ml
10 ampula od 1 ml
25 ampula od 1 ml
50 ampula od 1 ml
100 ampula od 1 ml
Pakiranje od 5 ampula od 2 ml
10 ampula od 2 ml

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

25 ampula od 2 ml
50 ampula od 2 ml
100 ampula od 2 ml
Pakiranje od 5 ampula od 3 ml
10 ampula od 3 ml
25 ampula od 3 ml
50 ampula od 3 ml
100 ampula od 3 ml
Pakiranje od 5 ampula od 5 ml
10 ampula od 5 ml
25 ampula od 5 ml
50 ampula od 5 ml
100 ampula od 5 ml
Pakiranje od 5 ampula od 10 ml
10 ampula od 10 ml
25 ampula od 10 ml
50 ampula od 10 ml
100 ampula od 10 ml
Pakiranje od 5 ampula od 18 ml
10 ampula od 18 ml
25 ampula od 18 ml
50 ampula od 18 ml
100 ampula od 18 ml

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kompatibilno sa sljedećim otopinama za infuziju

- 0,9 %-tna otopina natrijeva klorida
- 5 %-tna otopina glukoze
- 10 %-tna otopina glukoze
- Ringerova otopina

Ove otopine ostaju stabilne 3 dana na sobnoj temperaturi.

Kako bi se izbjegla moguća inkompatibilnost s drugim otopinama, Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml i 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju ne smije se miješati s otopinama koje nisu gore navedene (vidjeti dio 6.2 Inkompatibilnosti).

Otopinu za injekciju mora se vizualno provjeriti prije uporabe. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Midazolam hameln 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-759940390
Midazolam hameln 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-139324339
Midazolam hameln 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-799453923

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. 7. 2023.

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO