

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Midazolam B. Braun, 5 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju
INN: midazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 5 mg midazolama (u obliku midazolam-hidrohlorida, 5,56 mg)
Jedna ampula od 3 mL sadrži 15 mg midazolama (u obliku midazolam-hidrohlorida, 16,68 mg)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum 2,2 mg/mL

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor gotovo bez čestica.

pH: 2,9 – 3,7

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Midazolam B. Braun je lek za uvođenje u san sa kratkotrajnim dejstvom koji je indikovao:

Kod odraslih

- **Sedacija uz očuvanje svesti** pre i tokom dijagnostičkih ili terapijskih postupaka sa lokalnom anestezijom ili bez nje
- **Anestezija**
 - premedikacija pre uvođenja u anesteziju
 - uvođenje u anesteziju
 - kao sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji
- **Sedacija u jedinicama intenzivne nege**

Kod dece

- **Sedacija uz očuvanje svesti** pre i tokom dijagnostičkih ili terapijskih postupaka sa lokalnom anestezijom ili bez nje
- **Anestezija**
 - za premedikaciju pre uvođenja u anesteziju
- **Sedacija u jedinicama intenzivne nege**

4.2. Doziranje i način primene

Midazolam je lek sa snažnim sedativnim dejstvom koje zahteva titraciju i sporu primenu. Titracija se strogo preporučuje za bezbedno postizanje željenog nivoa sedacije u skladu sa kliničkim potrebama, fizičkim stanjem, starošću pacijenta i lekovima koji se istovremeno primenjuju. Kod odraslih osoba starijih od 60 godina, iscrpljenih ili hronično obolelih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata, dozu treba pažljivo odrediti i uz uzimanje u obzir faktora rizika za svakog pacijenta pojedinačno. Uobičajeno doziranje je navedeno u tabeli u nastavku. Dodatni detalji su navedeni u tekstu ispod tabele.

Indikacija	Odrasli < 60 god.	Odrasli ≥ 60 god. / iscrpljeni ili hronično oboleli	Deca
Sedacija uz očuvanje svesti	<i>i.v.</i> Početna doza: 2 – 2,5 mg Doze titracije: 1 mg Ukupna doza: 3,5 – 7,5 mg	<i>i.v.</i> Početna doza: 0,5 – 1 mg Doze titracije: 0,5 – 1 mg Ukupna doza: < 3,5 mg	<i>i.v. kod pacijenata 6 meseci – 5 godina</i> Početna doza: 0,05 – 0,1 mg/kg Ukupna doza: < 6 mg <i>i.v. kod pacijenata 6 – 12 godina</i> Početna doza: 0,025 – 0,05 mg/kg Ukupna doza: < 10 mg <i>rektalno kod dece > 6 meseci</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>i.m. kod dece 1 – 15 godina</i> 0,05 – 0,15 mg/kg
Premedikacija pre uvođenja u anesteziju	<i>i.v.</i> 1 – 2 mg, ponovljeno <i>i.m.</i> 0,07 – 0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Početna doza: 0,5 mg Polako postepeno povećanje doze po potrebi uz posmatranje dejstva <i>i.m.</i> 0,025 – 0,05 mg/kg	<i>rektalno kod dece > 6 meseci</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>i.m. kod dece 1 – 15 godina</i> 0,08 – 0,2 mg/kg
Uvođenje u anesteziju	<i>i.v.</i> 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg bez premedikacije)	<i>i.v.</i> 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 mg/kg bez premedikacije)	
Sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji	<i>i.v.</i> doze s prekidima od 0,03 – 0,1 mg/kg ili neprekidna infuzija od 0,03 – 0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> niže doze od preporučenih za odrasle < 60 godina	
Sedacija u jedinicama intenzivne nege	<i>i.v.</i> udarna doza: 0,03 – 0,3 mg/kg sa povećanjem po 1 – 2,5 mg Doza održavanja: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		<i>i.v. kod novorođenčadi gestacione starosti < 32 nedelje</i> 0,03 mg/kg/h <i>i.v. kod novorođenčadi gestacione starosti > 32 nedelje do 6 meseci</i> 0,06 mg/kg/h <i>i.v. kod pacijenata starosti > 6 meseci</i> udarna doza: 0,05 – 0,2 mg/kg Doza održavanja: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

DOZIRANJE KOD SEDACIJE UZ OČUVANJE SVESTI

Za sedaciju uz očuvanje svesti pre dijagnostičkih ili hirurških intervencija, midazolam se primenjuje intravenski. Doza mora da bude prilagođena pojedincu i titrirana i ne sme se primenjivati brzo ili pojedinačnom bolus injekcijom. Razvoj sedacije može da se razlikuje individualno u zavisnosti od fizičkog stanja pacijenta i detalja vezanih za doziranje (npr. brzina davanja, veličina doze). Ukoliko je potrebno, naredne doze se mogu primenjivati u skladu sa individualnim potrebama. Dejstvo nastupa približno 2 minuta nakon injekcije. Maksimalni efekat se postiže za oko 5 do 10 minuta.

Odrasli

Intravensku (i.v.) injekciju midazolama treba dati polako brzinom od približno 1 mg za 30 sekundi.

Kod **odraslih pacijenata mlađih od 60 godina**, početna doza je 2 do 2,5 mg i primenjuje se 5 do 10 minuta pre početka zahvata. Dodatne doze od po 1 mg se mogu primenjivati po potrebi.

Utvrđeno je da se srednja vrednost ukupne doze kreće između 3,5 do 7,5 mg. Ukupna doza veća od 5 mg obično nije potrebna.

Kod **odraslih pacijenata starijih od 60 godina, iscrpljenih ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima**, potrebno je početi davanjem doze od 0,5 do 1 mg. Dodatne doze od po 0,5 do 1 mg se mogu primenjivati po potrebi. S obzirom na to da se kod ovih pacijenata najveći efekat može postići sporije, dodatnu dozu midazolama treba primenjivati veoma sporo i pažljivo. Ukupna doza veća od 3,5 mg obično nije potrebna.

Pedijatrijska populacija

i.v. primena:

Midazolam treba titrirati polako do postizanja željenog kliničkog dejstva. Inicijalnu dozu midazolama treba primeniti u trajanju od 2 do 3 minuta. Pre početka zahvata ili primene ponovljene doze treba sačekati dodatnih 2 do 5 minuta da bi se u potpunosti procenio sedativni efekat.

Ukoliko je neophodna dodatna sedacija, nastavite sa titracijom uz postepeno povećanje doze sve dok ne bude postignut odgovarajući nivo sedacije.

Kod odojčadi i male dece mlađe od 6 godina mogu biti potrebne značajno veće doze (mg/kg) nego kod starije dece i adolescenata.

- **Pedijatrijski pacijenti mlađi od 6 meseci:** Pedijatrijski pacijenti mlađi od 6 meseci posebno su osetljivi na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju. Iz tog razloga se kod dece mlađe od 6 meseci ne preporučuje korišćenje sedacije uz očuvanje svesti.

- **Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 meseci do 5 godina:** Početna doza 0,05 do 0,1 mg/kg. Za postizanje željenog krajnjeg efekta može biti neophodna ukupna doza od najviše 0,6 mg/kg, ali ukupna doza ne sme da pređe 6 mg. Veće doze može da prati produžena sedacija i rizik od hipoventilacije.

- **Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 do 12 godina:** Početna doza od 0,025 do 0,05 mg/kg. Može biti potrebna ukupna doza od najviše 0,4 mg/kg do maksimalno 10 mg. Veće doze može da prati produžena sedacija i rizik od hipoventilacije.

- **Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 12 do 16 godina:** lek treba dozirati kao kod odraslih pacijenata.

Rektalna primena:

Ukupna doza midazolama se obično kreće od 0,3 do 0,5 mg/kg. Rektalna primena rastvora iz ampule se vrši uz pomoć plastičnog aplikatora koji je fiksiran na kraju šprica. Ukoliko je volumen koji treba dati suviše mali,

može se dodati voda do ukupnog volumena od 10 mL. Ukupnu dozu treba dati odjednom i izbegavati ponovljenu rektalnu primenu. Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 6 meseci, jer su dostupni podaci kod ove populacije ograničeni.

Intramuskularna (i.m.) primena:

Doze koje se koriste se kreću između 0,05 i 0,15 mg/kg. Obično nije potrebna ukupna doza veća od 10,0 mg. Ovaj način primene treba koristiti samo u izuzetnim slučajevima. Rektalna primena ima prednost, jer je i.m. primena leka bolna.

Kod **dece telesne mase ispod 15 kg** ne preporučuju se rastvori midazolama koncentracije veće od 1 mg/mL. Veće koncentracije treba razblažiti na do 1 mg/mL.

DOZIRANJE KOD ANESTEZIJE

Premedikacija

Premedikacija midazolamom koji se daje neposredno pre zahvata dovodi do sedacije (izaziva pospanost ili ošamućenost i eliminiše zabrinutost), opuštanja mišića i anterogradne amnezije.

Midazolam se takođe može primenjivati u kombinaciji sa antiholinergicima.

Kod ove indikacije midazolam treba primeniti i.v. ili i.m. duboko u veliku mišićnu masu, 20 do 60 minuta pre uvođenja u anesteziju, ili bolje rektalnim putem kod dece (videti u nastavku).

Obavezno je adekvatno praćenje stanja pacijenata posle primene premedikacije s obzirom na to da osetljivost kod različitih osoba varira i može doći do pojave simptoma predoziranja.

Odrasli

Za preoperativnu sedaciju i smanjenje sećanja na preoperativne događaje, preporučena doza za odrasle sa ASA skorom I i II i mlađih od 60 godina je 1 – 2 mg i.v., ponovljeno po potrebi, ili 0,07 do 0,1 mg/kg datih i.m.

Kada se midazolam primenjuje kod **odraslih starijih od 60 godina, iscrpljenih ili hronično obolelih pacijenata** ova doza se mora smanjiti i prilagoditi pacijentu. Preporučena i.v. doza iznosi 0,5 mg i treba je lagano povećavati po potrebi. Preporučuje se i.m. primena doza od 0,025 do 0,05 mg/kg. Uobičajena doza je 2 do 3 mg.

Pedijatrijska populacija

Rektalna primena:

Ukupnu dozu midazolama, koja se obično kreće od 0,3 do 0,5 mg/kg treba dati 15 do 30 minuta pre uvođenja u anesteziju.

Rektalna primena rastvora iz ampule se vrši pomoću plastičnog aplikatora koji je fiksiran na kraju šprica. Ukoliko je volumen koji treba ubrizgati suviše mali, može se dodati voda do ukupnog volumena od 10 mL.

i.m. primena:

S obzirom na to da je i.m. injekcija bolna, ovaj način primene treba koristiti samo u izuzetnim slučajevima. Prednost treba dati rektalnoj primeni. Međutim, pokazalo se da je i.m. primenjena doza midazolama u rasponu od 0,08 do 0,2 mg/kg efikasna i bezbedna.

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta između godinu dana i 15 godina, potrebne su srazmerno veće doze nego kod odraslih u odnosu na telesnu masu.

Upotreba kod **odgojčadi mlađih od 6 meseci** se ne preporučuje, jer su dostupni podaci ograničeni.

Kod **pedijatrijskih pacijenata telesne mase manje od 15 kg**, ne preporučuju se rastvori midazolama koncentracije veće od 1 mg/mL. Veće koncentracije treba razblažiti do 1 mg/mL.

Uvođenje u anesteziju

Odrasli

Ako se midazolom koristi za uvođenje u anesteziju pre primene dugih anestetika, individualni odgovor je različit. Dozu treba titrirati do postizanja željenog efekta u skladu sa starošću i kliničkim stanjem pacijenta.

Kada se midazolam koristi pre ili u kombinaciji sa drugim i.v. ili inhalacionim lekovima za uvođenje u anesteziju, početnu dozu svakog leka treba značajno smanjiti.

Željeni nivo anestezije se postiže postepenom titracijom. Intravenska doza midazolama radi uvođenja u anesteziju treba da se daje polako i postepeno. Svako dodavanje doze, ne veće od 5 mg, treba ubrizgati tokom 20 do 30 sekundi uz pauzu od 2 minuta između svakog dodavanja doza.

- Kod **odraslih mlađih od 60 godina**, obično će biti dovoljna i.v. doza od 0,15 do 0,2 mg/kg. Kod odraslih mlađih od 60 godina kojima nije data premedikacija, doza može biti veća (0,3 do 0,35 mg/kg i.v.). Ukoliko je to potrebno za završetak uvođenja u anesteziju, mogu se koristiti povećanja od približno 25% početne doze koja je primenjena kod pacijenta.

Umesto toga, uvođenje u anesteziju se može dovršiti inhalacionim anestetima.

U slučajevim rezistencije, za uvođenje u anesteziju se može koristiti ukupna doza od najviše 0,6 mg/kg, ali tako velike doze mogu da produže oporavak.

- Kod **odraslih starijih od 60 godina, iscrpljenih ili hronično obolelih pacijenata**, doza je 0,05 do 0,15 mg/kg datih intravenski. Kod odraslih pacijenata starijih od 60 godina koji nisu primili premedikaciju obično su potrebne veće doze midazolama za uvođenje u anesteziju; preporučuje se početna doza od 0,15 do 0,3 mg/kg.

Kod pacijenata sa teškom sistemskom bolešću ili drugom bolešću koji nisu primili premedikaciju, obično je potrebna manja doza midazolama za uvođenje u anesteziju. Obično je dovoljna početna doza od 0,15 do 0,25 mg/kg.

SEDATIVNA KOMPONENTA U KOMBINOVANOJ ANESTEZIJI

Odrasli

Midazolam može da se daje kao sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji, bilo u vidu malih dodatnih i.v. doza sa prekidima (raspon od 0,03 do 0,1 mg/kg) ili u vidu kontinuirane i.v. infuzije midazolama (raspon od 0,03 do 0,1 mg/kg/h), obično u kombinaciji sa analgeticima. Doze i intervali između doza se razlikuju u zavisnosti od individualne reakcije pacijenata.

Kod odraslih pacijenata starijih od 60 godina, iscrpljenih ili hronično obolelih pacijenata potrebne su niže doze održavanja.

SEDACIJA U JEDINICI INTENZIVNE NEGE

Željeni nivo sedacije se postiže postepenom titracijom midazolama, posle čega sledi ili kontinuirana infuzija ili intermitentni bolus, u zavisnosti od kliničkih potreba, fizičkog stanja, starosti pacijenta i lekova koji se istovremeno primenjuju (videti odeljak 4.5).

Odrasli

Udarne i.v. doze:

0,03 do 0,3 mg/kg treba davati polako uz postepeno povećanje. Svako povećanje od 1 do 2,5 mg treba ubrizgati u trajanju od 20 do 30 sekundi uz pauzu od 2 minuta između svakog dodavanja doza.

Kod pacijenata sa hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom, početnu dozu treba smanjiti ili izostaviti.

Kada se midazolam primenjuje sa jakim analgeticima, prvo se moraju primeniti analgetici da bi sedativni efekat midazolama mogao bezbedno da se titrira počev od maksimalnog intenziteta sedacije izazvane analgeticima.

i.v. doza održavanja:

Doze mogu da se kreću od 0,03 do 0,2 mg/kg/h.

Kod pacijenata sa hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom, dozu održavanja treba smanjiti. Nivo sedacije treba redovno procenjivati.

Kod dugoročne sedacije, može doći do razvoja tolerancije i može biti neophodno povećanje doze.

Deca starija od 6 meseci

Kod intubiranih pedijatrijskih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, početnu dozu od 0,05 do 0,2 mg/kg i.v. treba primenjivati polako tokom najmanje 2 do 3 minuta da bi se postigao željeni klinički efekat. Midazolam se ne sme davati kao brza intravenska doza.

Nakon udarne doze sledi kontinuirana i.v. infuzija brzinom od 0,06 do 0,12 mg/kg/h (1 do 2 mikrograma/kg/min). Brzina infuzije se može povećati ili smanjiti (uobičajeno za 25% početne ili naknadno postignute brzine infuzije), po potrebi, ili se mogu primeniti dodatne i.v. doze midazolama kako bi se pojačao ili smanjio željeni efekat.

Prilikom započinjanja infuzije midazolamom kod hemodinamski kompromitovanih pacijenata, uobičajenu udarnu dozu treba titrirati uz mala postepena povećanja, a pacijenta treba pratiti zbog hemodinamske nestabilnosti, npr. hipotenzije. Ovi pacijenti su takođe osetljivi na dejstva midazolama kao respiratornog depresora i moraju se pažljivo nadgledati u pogledu brzine disanja i zasićenosti kiseonikom.

Novorođenčad i deca uzrasta do 6 meseci

Midazolam treba davati u obliku kontinuirane i.v. infuzije, počevši sa 0,03 mg/kg/h (0,5 mikrograma/kg/min) kod novorođenčadi gestacione starosti < 32 nedelje ili 0,06 mg/kg/h (1 mikrograma/kg/min) kod novorođenčadi gestacione starosti > 32 nedelje i dece uzrasta do 6 meseci.

Intravenske udarne doze se ne preporučuju kod prevremeno rođenih beba, novorođenčadi i dece uzrasta do 6 meseci, već umesto toga, infuzija može da teče brže tokom prvih nekoliko sati kako bi se uspostavili terapijski nivoi u plazmi.

Brzinu infuzije treba pažljivo i često iznova procenjivati, pogotovo posle prva 24 sata kako bi se dala najniža moguća efektivna doza i smanjio potencijal za akumulaciju leka.

Neophodno je pažljivo praćenje brzine disanja i zasićenosti kiseonikom.

Kod **prevremeno rođenih beba, novorođenčadi i dece telesne mase manje od 15 kg**, ne preporučuju se rastvori midazolama koncentracije veće od 1 mg/mL. Veće koncentracije treba razblažiti na koncentraciju od 1 mg/mL.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min.) farmakokinetika slobodnog midazolama nakon pojedinačne i.v. doze slična je dozi koja je zabeležena kod zdravih dobrovoljaca. Međutim, nakon produžene infuzije kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege, srednje vreme trajanja sedativnog efekta kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom značajno je povećano, najverovatnije usled nakupljanja α -hidroksimidazolam glukuronida.

Nema posebnih podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina niži od 30 mL/min.) koji primaju midazolam zbog indukcije anestezije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre smanjuje klirens i.v. primenjenog midazolama sa posledičnim povećanjem poluvremena eliminacije. Zbog toga klinički efekti mogu biti jači i duži. Potrebna doza midazolama može biti smanjena i potrebno je uspostaviti odgovarajući nadzor vitalnih parametara (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na midazolam, benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Sedacija uz očuvanje svesti kod pacijenata sa teškom respiratornom insuficijencijom ili akutnom respiratornom depresijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Midazolam treba da daju samo iskusni lekari, obučeni za prepoznavanje i upravljanje očekivanim neželjenim događajima kada su dostupna sredstva za reanimaciju odgovarajuća za starost i telesnu građu pacijenta jer i.v. primena midazolama može da smanji kontraktilnost miokarda i dovede do apneje.

U retkim slučajevima je došlo do ozbiljnih kardiorespiratornih neželjenih događaja. Oni su uključivali respiratornu depresiju, apneju, zastoj u disanju i/ili srčani zastoj. Postoji veća verovatnoća pojave tih životno ugrožavajućih događaja ukoliko je injekcija data suviše brzo ili ukoliko se primeni velika doza.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta do 6 meseci su posebno osetljivi na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju, zbog čega je od suštinskog značaja titracija malih zapremina do postizanja kliničkog efekta kao i pažljivo praćenje brzine disanja i saturacije kiseonikom.

Treba biti posebno oprezan kada se midazolam daje visoko rizičnim pacijentima:

- odrasli stariji od 60 godina
- hronično oboleli ili iscrpljeni pacijenti, npr.
 - pacijenti sa hroničnom respiratornom insuficijencijom,
 - pacijenti sa hroničnim bubrežnom insuficijencijom, oštećenom funkcijom jetre ili srca,
 - pedijatrijski pacijenti, posebno oni sa kardiovaskularnom nestabilnošću.

Kod ovih visoko rizičnih pacijenata su potrebne manje doze (videti odeljak 4.2) i njihovo stanje treba neprekidno pratiti radi otkrivanja ranih znakova promene vitalnih funkcija.

Benzodiazepine treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola ili narkotika.

Kao i kod svih supstanci koje izazivaju depresiju CNS-a i/ili izazivaju relaksaciju mišića, pri primeni midazolama, treba biti posebno oprezan kod pacijenata sa *mijastenijom gravis*.

Tolerancija

Zabeležen je određeni gubitak efikasnosti ukoliko je midazolam korišćen za dugoročnu sedaciju u jedinicama intenzivne nege.

Zavisnost

Ukoliko se midazolam koristi za dugoročnu sedaciju kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege, treba imati u vidu da može da nastane fizička zavisnost od midazolama. Rizik od zavisnosti se povećava sa dozom i trajanjem terapije; takođe, rizik je veći kod pacijenata koji su u prošlosti konzumirali alkohol i/ili opijate (videti odeljak 4.8).

Simptomi obustave

Tokom produžene terapije midazolamom na odeljenjima intenzivne nege, može da nastane fizička zavisnost. Iz tog razloga će nagli prekid terapije biti praćen simptomima obustave. Mogu da se jave sledeći simptomi: glavobolje, bol u mišićima, anksioznost, napetost, uznemirenost, konfuzija, razdražljivost, nesanica sa povratnim efektom (rebound efekat), promene raspoloženja, halucijancije i konvulzije.

S obzirom na to da je rizik od simptoma obustave veći posle naglog prekida terapije, preporučuje se postepeno smanjenje doze.

Amnezija

Midazolam izaziva anterogradnu amneziju (ovaj efekat je često veoma poželjan u situacijama kao što su one pre i tokom hirurških ili dijagnostičkih zahvata), čije trajanje je direktno povezano sa datom dozom.

Produžena amnezija može da bude problem kod ambulantnih pacijenata koji se otpuštaju posle zahvata.

Posle parenteralne primene midazolama, pacijente treba otpustiti iz bolnice ili ordinacije samo ako imaju pratioca.

Paradoksalne reakcije

Prijavljeno je da se uz midazolam javljaju paradoksalne reakcije kao što su uzmenirenost, nevoljni pokreti (uključujući tonično-klonične konvulzije i mišićni tremor), hiperaktivnost, nasilnost, izlivi besa, agresivnost, paroksizmalno uzbuđenje i uvrede. Ove reakcije mogu da se jave kod velikih doza i/ili kod brze primene injekcije. Najveća učestalost ovakvih reakcija prijavljena je kod dece i starijih osoba.

Odložena eliminacija midazolama

Eliminacija midazolama može da bude izmenjena kod pacijenata koji primaju jedinjenja koja inhibiraju ili indukuju CYP3A4, a dozu midazolama možda treba prilagoditi u skladu sa tim (videti odeljak 4.5).

Eliminacija midazolama takođe može da bude odložena kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre, malim minutnim volumenom srca i kod novorođenčadi (videti odeljak 5.2).

Prevrmeno rođene bebe i novorođenčad

Zbog povećanog rizika od apneje, prilikom sedacije prevremeno rođenih beba i pacijenata koji su bili prevremeno rođeni savetuje se izuzetan oprez. Neophodno je pažljivo nadgledanje brzine disanja i zasićenosti kiseonikom. Kod neonatalne populacije treba izbegavati brzu injekciju. Novorođenčad imaju smanjenu i/ili nezrelu funkciju organa i takođe su osetljivi na duboke i/ili produžene respiratorne efekte midazolama.

Ovaj lek sadrži 2,2 mg natrijuma po mililitru, što je ekvivalentno 0,1% maksimalnom dnevnom unosu natrijuma od 2 g kod odraslih osoba koji preporučuje SZO.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Midazolama se gotovo isključivo metaboliše izoenzima CYP3A4 citohroma P450 (CYP450). CYP3A4 inhibitori (videti odeljak 4.4) i induktori, ali i druge aktivne supstance (videti u nastavku), mogu da dovedu do interakcija leka sa midazolamom. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

Budući da midazolam podleže znatnom efektu prvog prolaska, parenteralno dati midazolam će teoretski pretrpeti manji uticaj metaboličnih interakcija i klinički relevantne posledice bi trebalo da budu ograničene. Nakon jednokratne i.v. primenjene doze midazolama, posledice po maksimalan klinički efekat usled inhibicije CYP3A4 biće neznatne, dok se trajanje efekta može produžiti. Međutim, nakon dužeg doziranja midazolama, i magnituda i trajanje dejstva će se povećati u prisustvu inhibicije CYP3A4.

Nema dostupnih studija o modulaciji CYP3A4 u farmakokinetici midazolama nakon rektalne i intramuskularne primene. Očekuje se da će ove interakcije biti manje izražene kod rektalne nego kod oralne primene, jer se gastrointestinalni trakt zaobilazi, dok posle i.m. primene efekti CYP3A4 modulacije ne bi trebalo suštinski da se razlikuju od modulacija opaženih kod i.v. primene midazolama.

Nije poznato da midazolam menja farmakokinetiku drugih lekova.

Inhibitori CYP3A4

Azolni antimikotici

Istovremena oralna primena midazolama i nekih azolnih antimikotika (itakonazol, flukonazol, ketakonazol) znatno povećava nivo midazolama u plazmi i produžava njegovo poluvreme eliminacije, što dovodi do velikog pogoršanja psihosedativnih testova. Nakon i.v. konkomitantne primene midazolama, poluvreme eliminacije nije bio toliko dugo kao kod oralne primene, ali se produžilo sa 3 na približno 8 sati.

Kada se doza jednog bolusa midazolama daje radi kratkoročne sedacije, efekat midazolama nije pojačan ili produžen itakonazolom u klinički značajnoj meri, te zato smanjenje doze nije potrebno.

Međutim, primena velikih doza ili dugoročne infuzije midazolama kod pacijenata koji primaju azolne antimikotike, kao što su itakonazol, flukonazol, a naročito ketokonazol, npr. tokom terapije na intenzivnoj nezi, može da dovede do dugotrajnih hipnotičkih dejstava, verovatno produženog oporavka i verovatne respiratorne depresije, zbog čega je potrebno prilagođavanje doze i pažljivo praćenje.

Blokatori kalcijumovih kanala

Jednokratna doza diltiazema povećala je koncentraciju intravenski primenjenog midazolama u plazmi za oko 25%, a terminalno poluvreme eliminacije produženo je za 43%.

Međutim, kao što je očekivano, farmakokinetika oralno primenjenog midazolama se razlikovala u znatnoj meri kada je kombinovan sa verapamilom i diltiazemom, pogotovo uz skoro udvostručavanje vrednosti poluravremena eliminacije i maksimalne koncentracije u plazmi, što je dovelo do jako smanjenog učinka u koordinaciji testova kognitivne funkcije uz izazivanje duboke sedacije. Kada se midazolam koristi u oralnom obliku, obično se preporučuje prilagođavanje doze.

Iako se ne očekuje klinički značajna interakcija sa midazolamom koji se koristi za kratkoročnu sedaciju, neophodan je oprez ako se midazolam daje intravenski u kombinaciji sa verapamilom ili diltiazemom.

Makrolidni antibiotici: eritromicin i klaritromicin

Istovremena oralna primena midazolama i eritromicima ili klaritromicina znatno povećava PIK midazolama približno četiri puta i više nego udvostručava poluvreme eliminacije midazolama, u zavisnosti od studije. Uočene su izrazite promene u psihomotornim testovima i zato se savetuje prilagođavanje doze midazolama, ako se daje oralno, zbog znatno produženog oporavka.

Kada se pojedinačne doze bolusa midazolama daju radi kratkoročne sedacije, efekat midazolama nije pojačan ili produžen eritromicinom u klinički značajnoj meri, mada je zabeleženo znatno smanjenje eliminacije iz plazme.

Ako se midazolam daje intravenski istovremeno sa eritromicinom ili klaritromicinom, neophodan je oprez. Nije bilo klinički značajnih interakcija sa midazolamom i drugim makrolidnim antibioticima.

Cimetidin i ranitidin

Istovremena primena cimetidina (u dozama od 800 mg/dan ili većim) i intravenskog midazolama je blago povećala koncentraciju midazolama u plazmi u stanju ravnoteže, što je moglo da dovede do produženog oporavka, dok istovremena primena sa ranitidinom nije imala nikakav efekat. Cimetidin i ranitidin nisu imali uticaj na farmakokinetiku oralno datog midazolama. Ovi podaci pokazuju da intravenski midazolam može da se daje u uobičajenim dozama cimetidina (tj. 400 mg/dan) i ranitidina bez prilagođavanja doze.

Inhibitori proteaze

Sakvinavir

Istovremena primena pojedinačne intravenske doze od 0,05 mg/kg midazolama nakon 3 ili 5 dana doziranja sakvinavira (1200 mg tri puta dnevno) kod 12 zdravih dobrovoljaca smanjilo je uklanjanje midazolama za 56% i produžilo poluvreme eliminacije od 4,1 do 9,5 h. Sakvinavir je pojačao samo subjektivno dejstvo na midazolam (vizuelne analogne skale sa stavkom „ukupno dejstvo leka“).

Dakle, pojedinačna doza bolusa intravenskog midazolama se može dati u kombinaciji sa sakvinavirom. Međutim, u slučaju duže infuzije midazolama, preporučuje se smanjenje ukupne doze kako bi se izbegao produžen oporavak (videti odeljak 4.4).

Drugi inhibitori proteaze

Imajući u vidu da sakvinavir ima najslabiju moć inhibicije CYP3A4 među svim inhibitorima proteaze, doziranje midazolama treba sistematski smanjivati tokom produžene infuzije ako se daje u kombinaciji sa drugim inhibitorima proteaze. Takođe, stanje pacijenata treba pažljivo pratiti.

Ostali lekovi

Atorvastatin je pokazao 1,4 puta veće koncentracije i.v. primenjenog midazolama u plazmi u poređenju sa kontrolnom grupom.

Induktori CYP3A4

Rifampicin je smanjio koncentraciju intravenski primenjenog midazolama u plazmi za oko 60% nakon 7 dana primene rifampicina od 600 mg jednom dnevno. Terminalno poluvreme eliminacije smanjeno je za oko 50-60%.

Rifampicin je kod zdravih ispitanika smanjio koncentraciju oralno primenjenog midazolama u plazmi za 96%, a njegova psihomotorna dejstva gotovo su u potpunosti nestala.

Karbamazepin/fenitoin: ponavljanje doza karbamezepina ili fenitoina za posledicu su imale smanjenu koncentraciju oralno primenjenog midazolama u plazmi do 90% i skraćeno terminalno poluvreme eliminacije za 60%.

Kantarion

Dugotrajna upotreba biljnih lekova koji sadrže kantarion (*hypericum perforatum*) dovodi do smanjenja koncentracije midazolama u plazmi usled selektivne indukcije CYP3A4, što može prouzrokovati smanjenu terapijsku aktivnost midazolama. Nakon intravenske primene, ovo dejstvo biće znatno manje izraženo nego nakon oralne primene midazolama.

Depresori centralnog nervnog sistema

Drugi sedativni lekovi mogu da pojačaju dejstvo midazolama.

Farmakološke klase CNS depresora uključuju opijate (kada se koriste kao analgetici, antitusici ili kao zamenska terapija), antipsihotike, druge benzodiazepine koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, fenobarbital, sedativne antidepresive, antihistaminike i antihipertenzive sa centralnim delovanjem.

Kada se midazolam kombinuje sa drugim sedativnim lekovima, treba imati u vidu dodatno sedativno dejstvo.

Pored toga, u slučaju istovremene terapije opijatima, fenobarbitalom ili benzodiazepinima, treba posebno nadgledati dodatno povećanje respiratorne depresije.

Alkohol može znatno povećati sedativno dejstvo midazolama. Unos alkohola treba strogo izbegavati u slučaju primene midazolama.

Ostale interakcije

Intravenska primena midazolama smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju (MAC) inhalacionih anestetika neophodnih za opštu anesteziju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primeni midazolama kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na teratogene efekte, ali je zabeležena fetalna toksičnost kao i kod drugih benzodiazepina. Nema dostupnih podataka o trudnoćama koje su bile izložene dejstvu leka u prva dva trimestra trudnoće. Prijavljeno je da primena velikih doza midazolama u poslednjem trimestru trudnoće, tokom porođaja ili kada se koristi kao lek za uvođenje u anesteziju kod carskog reza izaziva neželjena dejstva kod majke ili fetusa (inhalacioni rizik kod majke, nepravilnosti u srčanoj frekvenci kod fetusa, hipotonija, nedovoljno sisanje, hipotermija i respiratorna depresija kod novorođenčeta).

Pored toga, deca majki koje su hronično primale benzodiazepine tokom poslednje faze trudnoće mogu da razviju fizičku zavisnost i mogu da budu izložena riziku od nastanka simptoma obustave u postnatalnom periodu.

Shodno tome, midazolam se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ako nije apsolutno neophodno. Njegovu primenu treba izbegavati kod carskog reza.

U slučaju primene midazolama zbog bilo kog hirurškog zahvata neposredno pred porođaj, treba uzeti u obzir rizik po novorođenče.

Laktacija

Midazolam u malim količinama prolazi u majčino mleko. Majke koje doje treba savetovati da prekinu dojenje tokom perioda od 24 sata posle primene midazolama.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sedacija, amnezija, oslabljena pažnja i oslabljena funkcija mišića mogu negativno da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pre dobijanja midazolama, pacijenta treba upozoriti da ne upravlja vozilima, niti da rukuje mašinama dok se potpuno ne oporavi. Lekar treba da odluči o tome kada pacijent može da nastavi da sa navedenim aktivnostima.

Preporučuje se da pacijenti imaju pratioca pri povratku kući po otpuštanju iz bolnice.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su rangirana u odnosu na njihovu učestalost uz korišćenje sledećih pravila:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Prijavljeno je javljanje sledećih neželjenih dejstava (učestalost nije poznata, ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka) posle injekcije midazolama:

Poremećaji imunskog sistema

Opšte reakcije preosetljivosti: reakcije na koži, kardiovaskularne reakcije, bronhospazam, anafilaktički šok.

Psihijatrijski poremećaji

Stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije

Uznemirenost*, neprijateljska nastrojenost*, bes*, agresivnost* i uzbuđenje*

Fizička zavisnost od leka i sindrom obustave

Poremećaji nervnog sistema

Sedacija (produžena i postoperativna), smanjena budnost, pospanost, glavobolja, vrtoglavica, ataksija, čije je trajanje direktno u vezi sa primenjenom dozom. Anterogradna amnezija može još uvek da bude prisutna na kraju zahvata, a u izolovanim slučajevima prijavljena je produžena amnezija.

Konvulzije su češće prijavljivane kod prevremeno rođenih beba i novorođenčadi.

Konvulzije usled apstinencijalne krize.

Nevoljni pokreti (uključujući tonične/klonične pokrete i tremor mišića*), hiperaktivnost*.

Kardiološki poremećaji

Srčani zastoj, bradikardija

Vaskularni poremećaji

Hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Respiratorna depresija, apneja, zastoj u disanju, dispneja, laringospazam, štućanje.

Gastrointestinalni poremećaji

Mučnina, povraćanje, opstipacija, suva usta.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Kožni osip, urtikarija, svrab.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Zamor, eritem i bol na mestu primene injekcije.

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Padovi, frakture. Rizik od pada i preloma kostiju veći je kod pacijenata koji uzimaju konkomitantne sedative (uključujući alkoholna pića) i kod starijih pacijenata.

Socijalne okolnosti

Uvredljivo ponašanje

*Zabeležene su takve paradoksalne reakcije na lekove, naročito kod dece i starijih osoba (videti odeljak 4.4).

Upotreba midazolama – čak i u terapijskim dozama – može dovesti do razvoja fizičke zavisnosti nakon duže intravenske primene, pa nagli prekid može biti praćen simptomima obustave, uključujući konvulzije usled obustave.

Srčani, vaskularni i respiratorni događaji životno ugrožavajući češće se javljaju kod odraslih osoba starijih od 60 godina i kod osoba koje već imaju respiratornu insuficijenciju ili oslabljenu funkciju srca, naročito kada se injekcija daje prebrzo ili kada se primenjuje velika doza (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja su uglavnom pojačanje farmakoloških efekata: pospanost, mentalna konfuzija, letargija i opuštenost mišića ili paradoksalno uzbuđenje.

Ozbiljniji simptomi su arefleksija, hipotenzija, kardiorespiratorna depresija, apneja i koma. Ukoliko dođe do pojave kome, obično će potrajati nekoliko sati. Dejstvo može biti dugotrajno i klinički značajno, naročito kod starijih pacijenata. Uticaj benzodiazepina na respiratornu depresiju daleko je ozbiljniji kod pacijenata sa bolestima respiratornog sistema.

Lečenje

U većini slučajeva potreban je samo nadzor vitalnih funkcija. Pri zbrinjavanju predoziranja, posebnu pažnju treba obratiti na respiratorne i kardiovaskularne funkcije na odeljenju intenzivne nege. U slučaju ozbiljnog trovanja praćenog komom ili respiratornom depresijom indikovano je antagonist benzodiazepina flumazenil. Ima kratko poluvreme eliminacije, pa će biti potrebno praćenje stanja pacijenata koji primaju flumazenil kada njegovo dejstvo oslabi. Prilikom upotrebe flumazenila mora se obratiti pažnja u slučaju predoziranja mešavinom lekova i kod pacijenata sa epilepsijom koji su već na terapiji benzodiazepinima.

Flumazenil se ne sme primeniti kod pacijenata koji se leče tricikličnim antidepressivima, epileptogeničnim lekovima ili kod pacijenata sa abnormalnostima u EKG-u (produžen QRS ili QT).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hipnotici i sedativi – derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05CD08

Opis

Midazolam je derivat iz grupe imidazobenzodiazepina. Slobodna baza je lipofilna supstanca male rastvorljivosti u vodi.

Bazni azot na položaju 2 sistema prstena imidazobenzodiazepina omogućava da aktivna supstanca midazolama formira sa kiselinama soli koje su rastvorljive u vodi. Time se dobija stabilan rastvor za injekcije koji se dobro podnosi.

Mehanizam delovanja, terapijsko dejstvo

Farmakološko dejstvo midazolama karakteriše kratko dejstvo zbog brze metaboličke transformacije. Midazolam ima sedativno i uspavljujuće dejstvo izrazitog intenziteta. On takođe ispoljava anksiolitičko, antikonvulzivno i miorelaksantno dejstvo.

Druga farmakološka dejstva

Posle i.m. ili i.v. primene dolazi do kratkotrajne anterogradne amnezije (pacijent se ne seća događaja koji su se odigrali tokom maksimalnog efekta leka).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

- *posle i.m. injekcije*

Resorpcija midazolama iz mišićnog tkiva je brza i kompletna. Maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu u roku od 30 minuta. Apsolutna biološka raspoloživost posle i.m. injekcije je preko 90%.

- *posle rektalne primene*

Posle rektalne primene midazolam se brzo resorbuje. Maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže u roku od oko 30 minuta. Apsolutna biološka raspoloživost je oko 50%.

Distribucija

Kada se midazolam primeni i.v., kriva koja opisuje odnos koncentracije u plazmi i vremena pokazuje jednu ili dve različite faze distribucije. Volumen distribucije u stanju ravnoteže je 0,7-1,2 L/kg. 96 – 98% midazolama se vezuje za proteine plazme. Albumin je najvećim delom odgovoran za vezivanje za proteine plazme. Postoji spor i beznačajan prolazak midazolama u cerebrospinalnu tečnost. Kod ljudi je pokazano da midazolam prolazi kroz placentu sporo i ulazi u fetalnu cirkulaciju. Male količine midazolama prelaze u humano mleko.

Metabolizam

Midazolam se skoro u potpunosti eliminiše biotransformacijom. Procenjuje se da je frakcija doze koja se izlučuje preko jetre iznosi 30 – 60%. Hidroksilaciju midazolama vrši izoenzim citohroma P4503A4, a glavni metabolit u urinu i plazmi je alfa-hidroksimidazolam. Koncentracije alfa-hidroksimidazolama u plazmi iznose 12% koncentracije osnovnog jedinjenja. Alfa-hidroksimidazolam je farmakološki aktivan, ali ima samo minimalan doprinos (oko 10%) efektima intravenskog midazolama.

Eliminacija

Kod zdravih dobrovoljaca, poluvreme eliminacije midazolama je između 1,5 i 2,5 sati. Klirens iz plazme je u rasponu od 300 – 500 mL/min. Midazolam se pretežno izlučuje putem bubrega (60-80% primenjene doze), u obliku glukuronid konjugata alfa-hidroksimidazolama. Manje od 1% doze se izbacuje u urinu kao neizmenjeni lek. Poluvreme eliminacije alfa-hidroksimidazolama je kraće od 1 sat. Kada se midazolam daje i.v. infuzijom, njegova kinetika pri eliminaciji se ne razlikuje od kinetike posle ubrizgavanja bolusa.

Farmakokinetika kod drugih posebnih populacija

Starije osobe

Kod osoba starijih od 60 godina, poluvreme eliminacije može da bude produženo do četiri puta.

Gojazni pacijenti

Srednja vrednost poluvremena eliminacije je duže kod gojaznih nego kod osoba koje to nisu (5,9 u odnosu na 2,3 sata). Ovo je posledica povećanja volumena distribucije za približno 50% koji je korigovan za ukupnu telesnu masu. Klirens midazolama takođe je smanjen kod gojaznih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Poluvreme eliminacije kod pacijenata sa cirozom jetre može da bude duže, a klirens smanjen u poređenju sa vrednostima kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Poluvreme eliminacije midazolama kod pacijenata sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega je slično kao kod zdravih dobrovoljaca.

Teško bolesni pacijenti

Kod teško bolesnih pacijenata, poluvreme eliminacije midazolama je produženo do šest puta.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom

Poluvreme eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom je duže nego kod zdravih ispitanika (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Deca

Stopa rektalne resorpcije kod dece slična je kao kod odraslih osoba, ali je bioraspoloživost manja (5-18%). Poluvreme eliminacije posle i.v. i rektalne primene kraće je kod dece uzrasta 3-10 godina (1-1,5 sat) u poređenju sa poluvremenom eliminacije kod odraslih. Ova razlika odgovara povećanom metaboličkom klirensu kod dece.

Novorođenčad

Poluvreme eliminacije kod novorođenčadi u proseku iznosi 6-12 sati, verovatno usled nedovoljno razvijene jetre, a klirens je smanjen (videti odeljak 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, toksičnosti za reprodukciju i razvoj.

Neonatalne studije na miševima ukazuju da midazolam može pokrenuti apoptotsku neurodegeneraciju u razvoju mišijeg mozga, naročito u kombinaciji sa drugim anestheticima. Međutim, ovi efekti nisu reprodukovani kod ljudi, a doza koja je korišćena na miševima bila je veća od preporučene doze midazolama kod neonatalne populacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid,
Hlorovodonična kiselina (10%),
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Midazolam B. Braun može biti nekompatibilan sa alkalnim parenteralnim preparatima, uključujući rastvore za parenteralnu ishranu sa alkalnom pH vrednošću.

Midazolam se ne sme mešati sa rastvorima koji sadrže bikarbonat ili druge alkalne rastvore, aminoglikozide, amoksicilin, aminofilin, fosfate ili fenotijazine zbog hemijske nekompatibilnosti i pojave taloženja.

Ovaj lek se ne sme razblaživati u rastvorima dekstrana.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa lekovima koji su navedeni u odeljku 6.6.

U literaturi je prijavljena nekompatibilnost preparata midazolama sa preparatima sledećih aktivnih supstanci koji se primenjuju putem injekcije:

aciklovir	imipenem
albumin	mezlocilin natrijum
alteplaza (humani plazminogeni aktivator)	omeprazol natrijum
amoksicilin natrijum	fenobarbiton natrijum
acetazolamid natrijum	fenitoin natrijum
bumetanid	perfenazin enantat
deksametazon-21-dihidrogenfosfat	kalijum kanrenoat
diazepam	ranitidin hidrohlorid
dimenhidrinat	natrijum hidrokortizon-21-hidrogensukcinat
dinatrijum metotreksat	sulbaktam natrijum / ampicilin natrijum
enoksimon	teofilin
flekainid acetat	tiopental natrijum
fluorouracil	trimetoprim/sulfametoksazol
folna kiselina	trometamol
foskarnet natrijum	urokinaza
furosemid natrijum	

6.3 Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe leka posle otvaranja ampule: iskoristiti odmah.

Rok upotrebe leka posle razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena za 24 sata na temperaturi do 25°C i za 3 dana na temperaturi do 5°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se ne iskoristi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i rastvor ne treba čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se rastvaranje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja i razblaženja leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla tipa I (3mL)

Spoljašnje pakovanje složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Lek se isporučuje u pakovanju sa jednom dozom. Neiskorišćen sadržaj otvorenih ampula mora se odmah odbaciti.

Midazolam B. Braun može se rastvoriti u:

- 9 mg/mL (0,9%) rastvora natrijum-hlorida
- 50 mg/mL (5%) rastvora glukoze
- Ringerovom rastvoru i
- Hartmanovom rastvoru

do dobijene koncentracije od 15 mg midazolama na 100-1000 mL rastvora za infuziju.

Kompatibilnost sa drugim rastvorima treba proveriti pre mešanja.

Koristiti samo ukoliko je rastvor bistar i bezbojan, a ampula neoštećena.

7. NOSILAC DOZVOLE

B. BRAUN ADRIA RSRB D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11g, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04280-16-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.