

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Dormicum[®], rastvor za injekciju, 5 mg/5mL

▲
Dormicum[®], rastvor za injekciju, 15 mg/3mL

INN: midazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dormicum 5mg/5mL: jedna ampula (5mL) sadrži 5mg midazolama.
Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 1 mg midazolama (u obliku midazolam-hlorida koji se formira *in situ*)

Dormicum 15mg/3mL: jedna ampula (3mL) sadrži 15mg midazolama.
Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 5 mg midazolama (u obliku midazolam-hlorida koji se formira *in situ*)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Dormicum 5mg/5mL
Bistar, bezbojan do bledo žut rastvor, bez mirisa ili slabog mirisa.

Dormicum 15mg/3mL
Bistar rastvor bez vidljivih čestica, bez mirisa ili slabog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dormicum je lek za uspavljivanje sa kratkotrajnim dejstvom koji je indikovao:

Kod odraslih:

- **Sedacija** dok je pacijent svestan pre i tokom dijagnostičkih ili terapijskih procedura sa lokalnom anestezijom ili bez nje.
- **Anestezija**
 - Premedikacija pre indukcije anestezije
 - Indukcija anestezije
 - Kao sedativna komponenta kod kombinovane anestezije.
- **Sedacija u jedinicama intenzivne nege**

Kod dece:

- **Sedacija dok je pacijent svestan** pre i tokom dijagnostičkih ili terapijskih procedura sa ili bez lokalne anestezije.

- **Anestezija**
- Premedikacija pre indukcije anestezije
- **Sedacija u jedinicama intenzivne nege**

4.2. Doziranje i način primene

STANDARDNO DOZIRANJE

Midazolam je lek sa snažnim sedativnim dejstvom koji zahteva titraciju i sporu primenu. Titracija se strogo preporučuje kako bi se bezbedno postigao željeni nivo sedacije u skladu sa kliničkim potrebama, fizičkim stanjem, starošću pacijenta i lekovima koji se istovremeno primenjuju. Kod odraslih osoba starijih od 60 godina, slabih - iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima i pedijatrijskih pacijenata, dozu treba pažljivo odrediti, a faktore rizika vezane za svakog pacijenta pojedinačno treba uzeti u obzir. Standardno doziranje je navedeno u tabeli u nastavku.

Indikacija	Odrasli <60	Odrasli ≥60 /iscrpljeni ili hronično oboleli	Deca
Sedacija dok je pacijent svestan	i.v. Inicijalna doza: 2-2,5 mg Doze titriranja: 1 mg Ukupna doza: 3,5-7,5 mg	i.v. Inicijalna doza: 0,5-1 mg Doze titriranja: 0,5-1 mg Ukupna doza: <3,5 mg	i.v. kod pacijenata od 6 meseci do 5 godina Inicijalna doza: 0,05-0,1 mg/kg Ukupna doza: <6mg i.v. kod pacijenata od 6-12 godina Inicijalna doza: 0,025-0,05 mg/kg Ukupna doza: <10mg Rektalno kod dece > 6 meseci 0,3-0,5 mg/kg i.m. kod dece 1-15 godina 0,05-0,15 mg/kg
Premedikacija u anesteziji	i.v. 1-2 mg ponovljeno i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Početna doza: 0,5 mg Spora titracija ako je potrebno i.m. 0,025-0,05 mg/kg	Rektalno kod dece > 6 meseci 0,3-0,5mg/kg i.m. kod dece 1-15 godina 0,08-0,2mg/kg
Indukcija anestezije	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 bez premedikacije)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 bez premedikacije)	
Sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji	i.v. intermitentne doze od 0,03-0,1mg/kg ili kontinuirana infuzija od 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. doze niže od preporučenih kod odraslih < 60 godina	
Sedacija u jedinici intenzivne nege	i.v. Udarana doza: 0,03-0,3 mg/kg sa povećanjem za po 1-2,5 mg Doza održavanja: 0,03-0,2 mg/kg/h		i.v. kod novorođenčadi < 32 nedelje gestacione starosti 0,03 mg/kg/h i.v. kod novorođenčadi > 32 nedelje i dece uzrasta

		do 6 meseci 0,06 mg/kg/h i.v. kod dece > 6 meseci Udarna doza: 0,05 – 0,2 mg/kg Doza održavanja: 0,06-0,12 mg/kg/h
--	--	---

Doziranje kod sedacije svesnih pacijenata

Za postizanje sedacije uz očuvanu svest pre dijagnostičkih ili hirurških intervencija, midazolam se primenjuje intravenski (i.v.). Doza mora da bude individualno određena 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 primene, veličina doze). Ukoliko je potrebno, naredne doze se mogu primenjivati prema individualnim potrebama. Dejstvo nastupa približno 2 minuta posle 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 u 30 sekundi.

Kod odraslih osoba, mlađih od 60 godina, inicijalna doza je 2 do 2,5 mg i ona se primenjuje 5 do 10 minuta pre početka procedure. Dodatne doze od 1 mg se mogu primenjivati po potrebi. Utvrđeno je da se srednja vrednost ukupne doze kreće između 3,5 i 7,5 mg. Ukupna doza veća od 5 mg obično nije neophodna.

Kod odraslih osoba, starijih od 60 godina, iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima, početna doza treba biti smanjena na 0,5 - 1 mg i primenjena 5-10 minuta pre započinjanja procedure. Dalje doze od 0,5 do 1 mg se mogu primeniti po potrebi. S obzirom na to da se maksimalni efekat kod ovih pacijenata postiže sporije, dodatne doze midazolama treba titrirati vrlo sporo i pažljivo. Ukupna doza veća od 3,5 mg obično nije potrebna.

Deca

Intravenska (i.v.) primena: midazolam treba lagano titrirati do željenog kliničkog dejstva. Inicijalnu dozu midazolama treba primeniti tokom 2-3 minuta. Treba sačekati dodatnih 2 do 5 minuta kako bi se u potpunosti procenilo sedativno dejstvo pre nego što se započne postupak primene ponovljene doze. Ukoliko je neophodna dodatna sedacija, nastaviti sa titracijom uz postepeno povećavanje doze sve dok se ne dostigne potreban nivo sedacije. Kod novorođenčadi i male dece mlađe od 5 godina, mogu biti potrebne značajno veće doze (mg/kg) nego kod starije dece i adolescenata.

- *Pedijatrijski pacijenti mlađi od 6 meseci:* deca mlađa od 6 meseci su posebno osetljiva na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju. Iz tog razloga se upotreba sedacije, dok je dete svesno, ne preporučuje kod dece mlađe od 6 meseci.
- *Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 meseci do 5 godina:* inicijalna doza od 0,05 do 0,1 mg/kg. Da bi se postigao željeni efekat može biti neophodna ukupna doza do 0,6 mg/kg, ali ukupna doza ne sme da prelazi 6 mg. Veće doze mogu biti povezane sa produženom sedacijom i rizikom od hipoventilacije.
- *Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 do 12 godina:* inicijalna doza je 0,025 do 0,05 mg/kg. Može biti potrebna ukupna doza do 0,4 mg/kg do maksimalno 10 mg. Produžena sedacija i rizik od hipoventilacije mogu nastati posle primene većih doza.
- *Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 12 do 16 godina:* doziranje treba da bude kao i kod odraslih pacijenata.

Rektalna primena: ukupna doza midazolama se obično kreće od 0,3 do 0,5 mg/kg. Rektalna primena rastvora u ampuli 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, a ponovljenu rektalnu primenu treba izbegavati.

Upotreba kod dece mlađe od 6 meseci se ne preporučuje, pošto su dostupni podaci o primeni kod ove populacije ograničeni.

Intramuskularna (i.m.) primena: doze se primenjuju u opsegu od 0,05 do 0,15 mg/kg. Obično nije potrebna ukupna doza veća od 10 mg. Ovaj vid primene treba koristiti samo u izuzetnim slučajevima. Rektalna primena je bolja, jer je i.m. injekcija leka bolna.

Kod dece čija je telesna masa manja od 15 kg se ne preporučuju rastvori midazolama čija je koncentracija veća od 1 mg/mL. Veće koncentracije treba razblažiti do 1 mg/mL.

DOZIRANJE KOD ANESTEZIJE

Premedikacija

Premedikacija midazolamom koji se daje neposredno pre neke procedure dovodi do sedacije (indukcija pospanosti ili ošamućenosti i smanjenje zabrinutosti) i preoperativnog slabljenja pamćenja. Midazolam se takođe može primeniti 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 indukcije anestezije, ili još bolje, rektalnim putem kod dece (videti u nastavku). Konstantno praćenje stanja ovih pacijenata posle primene premedikacije je obavezno s obzirom na to da osetljivost kod različitih osoba varira i može doći do pojave simptoma predoziranja.

Odrasli

Za preoperativnu sedaciju i slabljenje sećanja na preoperativne događaje, preporučena doza za odrasle sa ASA skorom I i II koji su mlađi od 60 godina je 1-2 mg i.v. ponoviti po potrebi, ili 0,07 do 0,1 mg/kg i.m. Ova doza se mora smanjiti i individualno odrediti ukoliko se midazolam primenjuje kod osoba starijih od 60 godina, iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima. Preporučuje se početna i.v. doza od 0,5 mg i po potrebi se mora polako titrirati. Preporučuje se i.m. primena doza od 0,025 do 0,05 mg/kg. U slučaju istovremene primene narkotika doza midazolama treba biti smanjena. Uobičajena doza je 2 do 3 mg.

Pedijatrijski pacijenti

Novorođenčad i deca uzrasta do 6 meseci:

Upotreba kod dece mlađe od 6 meseci se ne preporučuje s obzirom na to da su dostupni podaci o primeni kod ove populacije ograničeni.

Deca uzrasta preko 6 meseci

Rektalna primena: ukupnu dozu midazolama koja se obično kreće od 0,3 do 0,5 mg/kg treba primeniti 15 do 30 minuta pre indukcije anestezije. Rektalna primena rastvora u ampulama se vrši uz pomoć plastičnog aplikatora koji je fiksiran na vrhu šprica. Ukoliko je volumen koji treba ubrizgati suviše mali, može se dodati voda do ukupnog volumena od 10 mL.

Intramuskularna (i.m.) primena: s obzirom na to da je i.m. injekcija bolna, ovaj način primene treba koristiti samo u izuzetnim slučajevima. Preporučuje se rektalna primena. Međutim, pokazalo se da je i.m. primenjena doza midazolama od 0,08 do 0,2 mg/kg efikasna i bezbedna. Kod dece uzrasta između godinu dana i 15 godina, potrebne su srazmerno veće doze nego kod odraslih u odnosu na telesnu masu.

Kod dece čija je telesna masa manja od 15 kg, rastvori midazolama čija je koncentracija viša od 1 mg/mL se ne preporučuju. Veće koncentracije treba razblažiti do 1 mg/mL.

Indukcija

Odrasli

Ukoliko se midazolam koristi za indukciju anestezije pre nego što se primene drugi anestetici, individualni odgovor se razlikuje. Dozu treba titrirati dok se ne postigne željeni efekat u skladu sa starošću pacijenta i kliničkim stanjem. Kada se midazolam koristi pre ili u kombinaciji sa drugim intravenskim ili inhalacionim

lekovima za indukciju anestezije, inicijalnu dozu svakog od ovih lekova treba značajno smanjiti, ponekad i na 25% uobičajene početne doze pojedinih lekova. Željeni nivo anestezije se postiže postepenom titracijom. Intravenska doza midazolama za indukciju treba da se daje polako i postepeno. Svako dodavanje, ne veće od 5 mg, treba ubrizgavati tokom 20 do 30 sekundi, ostavljajući interval od 2 minuta između svakog dodavanja.

- U premedikaciji odraslih osoba mlađih od 60 godina, obično je dovoljna i.v. doza od 0,15 do 0,2 mg/kg.
- Kod odraslih osoba mlađih od 60 godina koje nisu podvrgnute premedikaciji, ova doza može biti viša (0,3 do 0,35 mg/kg i.v.). Ukoliko je to potrebno za završetak indukcije, mogu se koristiti povećanja od približno 25% inicijalne doze koja je primenjena kod datog pacijenta. Umesto toga, indukcija se može završiti inhalacionim anestetima. U rezistentnim slučajevima se može upotrebiti ukupna doza do 0,6 mg/kg za indukciju, ali tako velike doze mogu da produže oporavak.
- U premedikaciji odraslih osoba starijih od 60 godina, iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima, dozu treba značajno smanjiti, npr. do 0,05 – 0,15 mg/kg datu i.v. tokom 20-30 sekundi i pustiti 2 minuta do postizanja efekta.
- Kod odraslih osoba starijih od 60 godina kod kojih nije primenjena premedikacija obično su potrebne veće doze midazolama za indukciju: preporučuje se inicijalna doza od 0,15 do 0,3 mg/kg. Kod pacijenata sa teškim sistemskim oboljenjima ili drugim oboljenjima kod kojih nije vršena premedikacija obično je potrebna niža doza midazolama za indukciju. Obično je dovoljna početna doza od 0,15 do 0,25 mg/kg.

Sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji

Odrasli

Midazolam se može primeniti kao sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji bilo u vidu dodatnih intermitentnih malih i.v. doza (opseg između 0,03 i 0,1 mg/kg) ili u vidu kontinuirane infuzije i.v. midazolama (opseg između 0,03 i 0,1 mg/kg) obično u kombinaciji sa analgeticima. Doze i intervali između doza se razlikuju u zavisnosti od individualne reakcije pacijenta.

Kod odraslih osoba starijih od 60 godina, slabih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima, potrebne su niže doze održavanja.

Sedacija u jedinici intenzivne nege

Željeni nivo sedacije se postiže postepenom titracijom midazolama posle čega sledi kontinuirana infuzija ili intermitentni bolus, u zavisnosti od kliničkih potreba, fizičkog stanja, starosti 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 ubrizgavati tokom 20 do 30 sekundi, a između treba pustiti da prođe 2 minuta. Kod pacijenata sa hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom, udarnu dozu treba smanjiti ili izostaviti. Kada se midazolam primenjuje sa jakim analgetikom, treba prvo primeniti analgetik, tako da se sedativni efekat midazolama bezbedno titrira počev od maksimalnog intenziteta sedacije izazvane analgetikom.

Intravenska (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 dugotrajne sedacije može se razviti tolerancija, pa se doze moraju povećati.

Novorođenčad i deca uzrasta do 6 meseci

Midazolam treba primeniti u vidu 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 mikrogram /kg/min) kod novorođenčadi gestacione starosti > 32 nedelje, i dece do 6 meseci.

Intravenske udarne doze se ne preporučuju kod prevremeno rođene dece, novorođenčadi i dece uzrasta do 6 meseci, već umesto toga infuzija može da bude brža tokom prvih nekoliko sati kako bi se postigla terapijska

koncentracija u plazmi. Brzinu infuzije treba pažljivo i više puta procenjivati, posebno posle prvih 24 sata tako da može da se primeni najniža efektivna doza i smanji mogućnost akumulacije leka.

Potrebno je pažljivo praćenje brzine respiracije i saturacije kiseonikom.

Deca starija od 6 meseci

Kod intubiranih pedijatrijskih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, inicijalnu dozu od 0,05 do 0,2 mg/kg i.v. treba primeniti polako tokom najmanje 2-3 minuta kako bi se postigao željeni klinički efekat. Midazolam se ne sme primenjivati u vidu brzih intravenskih doza. Posle udarne doze sledi kontinuirana i.v. infuzija u dozi od 0,06 do 0,12 mg/kg/h (1 do 2 mikrograma/kg/min). Brzina infuzije se može povećati ili smanjiti (generalno za 25% inicijalne ili svake sledeće brzine infuzije), po potrebi, ili se može primeniti dopunska i.v. doza midazolama kako bi se pojačao ili održao željeni efekat.

Pri započinjanju infuzije midazolama 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 dejstvo midazolama na respiratornu depresiju, i oni iziskuju pažljivo praćenje brzine respiracije i zasićenosti kiseonikom.

Kod prevremeno rođene dece, novorođenčadi i dece čija je telesna masa manja od 15 kg, rastvori midazolama u koncentracijama višim od 1 mg/mL se ne preporučuju. Veće koncentracije treba razblažiti do 1 mg/mL.

Primena kod posebnih grupa pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <10 mL/min) farmakokinetika slobodnog midazolama nakon jedne i.v. doze slična je kao kod zdravih dobrovoljaca. Međutim, nakon produžene infuzije u jedinicama intenzivne nege, srednje vreme trajanja sedativnog dejstva kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom je bila značajno veća, najverovatnije zbog nagomilavanja alfa hidroksimidazolam glukuronida.

Ne postoje posebni podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30mL/min) koji su primali midazolam za indukciju anestezije.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre smanjuje klirens i.v. midazolama sa posledičnim povećanjem terminalnog poluvremena eliminacije. Zbog toga klinički efekti mogu biti jači i produženi. Potrebnu dozu treba smanjiti i uspostaviti stalno praćenje vitalnih znakova (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Videti prethodno, kao i odeljak 4.4.

4.3. Kontraindikacije

Primena ovog leka kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na benzodiazepine ili bilo koju pomoćnu supstancu leka.

Primena ovog leka za sedaciju svesnih pacijenata sa teškom respiratornom insuficijencijom ili akutnom respiratornom depresijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Midazolam mora biti primenjen isključivo od strane iskusnih lekara, u jedinicama potpuno opremljenim za praćenje i podršku respiratornih i kardiovaskularnih funkcija, i osoba posebno obučeni za prepoznavanje i saniranje očekivanih neželjenih događaja, uključujući respiratornu i srčanu reanimaciju.

Prijavljeni su slučajevi teških kardiopulmonalnih neželjenih događaja, uključujući respiratornu depresiju, apneju, respiratorni zastoje i/ili srčani zastoje. Postoji veća verovatnoća za javljanje tih po život opasnih događaja ukoliko se injekcija da suviše brzo ili ukoliko se primeni visoka doza. (videti odeljak 4.8).

Poseban oprez je potreban za postizanje sedacije kod svesnih pacijenata sa oštećenom respiratornom funkcijom.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta ispod 6 meseci su posebno osetljivi na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju, pa je stoga titracija sa malim povećanjima do postizanja kliničkog efekta kao i pažljivo praćenje brzine respiracije i saturacije kiseonikom od suštinskog značaja.

Kada se midazolam koristi za premedikaciju, obavezna je adekvatna opservacija pacijenta posle primene leka obzirom da se osetljivost razlikuje od osobe do osobe, a mogu se javiti i simptomi predoziranja.

Treba biti posebno oprezan kada se midazolam daje pacijentima sa visokim rizikom:

- odrasli starosti preko 60 godina
- hronično oboleli ili slabi pacijenti, npr.
- pacijenti sa hroničnom respiratornom insuficijencijom
- pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, oštećenom funkcijom jetre ili srca.
- pedijatrijski pacijenti, posebno oni sa kardiovaskularnom nestabilnošću.

Pacijenti sa visokim rizikom zahtevaju primenu nižih doza (videti odeljak 4.2) i stalno praćenje stanja radi otkrivanja ranih znakova promene vitalnih funkcija.

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

Tolerancija

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

Zavisnost

Ukoliko se midazolam koristi za dugoročnu sedaciju u jedinicama intenzivne nege, treba imati u vidu da može doći do razvoja fizičke zavisnosti od midazolama. Rizik od zavisnosti se povećava sa dozom i trajanjem lečenja; takođe, rizik je veći kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola i/ili droga (videti odeljak 4.8).

Simptomi obustave

Tokom produžene terapije midazolamom u jedinicama intenzivne nege može doći do razvoja fizičke zavisnosti. Iz tog razloga će nagli prekid terapije biti praćen simptomima obustave. Može doći do sledećih simptoma: glavobolja, bol u mišićima, anksioznost, napetost, uznemirenost, konfuzija, razdražljivost, nesаница sa povratnim efektom (rebound efekat), promene raspoloženja, halucinacije i konvulzije. S obzirom na to da je rizik od simptoma obustave veći posle naglog prekidalečenja, 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 i dijagnostičkih procedura), čije trajanje je direktno povezano sa primenjenom dozom. Produžena amnezija može da predstavlja problem kod ambulantnih pacijenata koji treba da budu otpušteni posle intervencije. Posle parenteralne primene midazolama, pacijente treba otpustiti iz bolnice ili ordinacije samo ukoliko imaju pratnju.

Paradoksalne reakcije

Paradoksalne reakcije, kao što su agitacija, nevoljni pokreti (uključujući tonusne/klonusne konvulzije i mišićni tremor), hiperaktivnost, nasilnost, bes, agresivnost, paroksizmalna ekscitacija i napadi, zabeleženi su

pri primeni midazolama. Ove reakcije mogu da se jave pri primeni visokih doza i/ili ukoliko se injekcija primeni brzo. Najveća incidencija takvih reakcija je zabeležena kod dece i osoba starijeg životnog doba.

Izmenjena eliminacija midazolama

Eliminacija midazolama može biti izmenjena kod pacijenata koji primaju jedinjenja koja inhibiraju ili indukuju CYP3A4, pa prema tome treba prilagoditi dozu midazolama (videti odeljak 4.5).

Eliminacija midazolama takođe može biti odložena kod pacijenata sa disfunkcijom jetre, malim minutnim volumenom kao i kod novorođenčadi (videti odeljak 5.2).

Prevrmeno rođena deca i novorođenčad

Zbog povećanog rizika od apneje, savetuje se izuzetan oprez pri sedaciji prevremeno rođene novorođenčadi i neintubiranih nedonoščadi. Potrebno je pažljivo praćenje brzine respiracije i saturacije kiseonikom.

Brzu injekciju midazolama treba izbegavati kod novorođenčadi.

Novorođenčad imaju smanjenu i/ili nezrelu funkciju organa i takođe su osetljivi na duboke i/ili produžene respiratorne efekte midazolama.

Neželjeni hemodinamski događaji su zabeleženi kod pedijatrijskih pacijenata sa kardiovaskularnom nestabilnošću i kod ove populacije treba izbegavati brzu intravensku primenu.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta do 6 meseci

U ovoj populaciji, midazolam je indikovano za sedaciju isključivo u jedinicama intenzivne nege.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta do 6 meseci su posebno osetljivi na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju, zbog toga je titracija uz postepeno povećanje do postizanja terapijskog dejstva i pažljivo praćenje brzine disanja i saturacije kiseonikom od suštinske važnosti (videti prethodni odeljak *Prevrmeno rođena deca*).

Istovremena upotreba alkohola /CNS depresora

Treba izbegavati istovremenu primenu midazolama sa alkoholom i /ili depresorima CNS-a. Takva istovremena primena ima potencijal da uveća terapijsko dejstvo midazolama uključujući tešku sedaciju ili klinički značajnu respiratornu depresiju (videti odeljak 4.5).

Medicinska istorija alkoholizma ili zloupotrebe droga

Midazolam kao i ostale benzodiazepine treba izbegavati kod pacijenata sa istorijom alkoholizma ili zloupotrebe droga.

Kriterijumi za otpust pacijenata

Nakon primanja midazolama, pacijente treba otpustiti iz bolnice ili konsultantske sobe samo na preporuku lekara koji je učestvovao u lečenju, kao i uz pratnju druge osobe.

Preporučuje se da nakon otpuštanja iz bolnice ili ordinacije pacijent odlazi kući u pratnji druge osobe.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23mg) po ampuli, tj. u suštini je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Midazolam se metaboliše preko CYP3A4.

Inibitori i induktori CYP3A4 imaju potencijal da povećaju, odnosno smanje koncentraciju leka u plazmi, što posledično utiče i na dejstvomidazolama, te je u skladu sa tim potrebno prilagođavanje doze.

Farmakokinetička interakcija sa CYP3A4 inhibitorima i induktorima su intezivnije sa oralnim u poređenju sa i.v. midazolamom, jer CYP3A4 postoji i u gornjem delu gastrointestinalnog trakta. To se događa zbog toga što će se peroralnim putem menjati oboje, i sistemski klirens i raspoloživost, dok se pri parenteralnoj primeni menja samo sitemski klirens.

Nakon jedne doze i.v. primenjenog midazolama, posledice maksimalnog kliničkog efekta zbog CYP3A4 inhibicije biće minorne, dok će trajanje efekata biti produženo. Međutim, nakon produženog doziranja midazolama, i veličina i trajanje dejstva biće produženo u prisustvu inhibitora CYP3A4.

Nema dostupnih podataka o efektima CYP3A4 na promenu farmakokinetike midazolama nakon rektalne i intramuskularne primene. Očekivano je da su ove interakcije manje naglašene kod rektalne nego kod oralne primene zato što se gastrointestinalni trakt zaobilazi, a nakon intramuskularne primene efekti CYP3A4 promene ne bi trebalo da se bitno razlikuju od onih zapaženih sa i.v. primenom midazolama.

Stoga se preporučuje da se pažljivo prate klinički odgovor i vitalni znaci tokom upotrebe midazolama, uzimajući u obzir da oni mogu biti jači i dugotrajniji, nakon istovremene primene inhibitora CYP3A4, bilo da je dat samo jednom. Naime, primena visokih doza ili dugotrajne infuzije midazolama kod pacijenata koji primaju jake CYP3A4 inhibitore, npr. tokom lečenja u jedinicama intenzivne nege, može da dovede do dugotrajnih hipnotičkih efekata, odloženog oporavka i respiratorne depresije, što iziskuje prilagođavanje doze.

Što se tiče indukcije, treba uzeti u obzir da je procesu indukcije potrebno nekoliko dana da bi se postiglo maksimalno dejstvo i nekoliko dana da dejstvo prestane. Suprotno lečenju od nekoliko dana sa induktorom, kratkoročno lečenje induktorom uz primenu midazolama očekivano rezultira manjim međusobnim interakcijama. Međutim, kod kratkotrajne primene jakih induktora ne može se isključiti značajna indukcija.

Nije poznato da Midazolam menja farmakokinetiku drugih lekova.

Lekovi koji inhibiraju CYP3A

Azolni antifungicidi

- Ketokonazol povećava koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi 5 puta, dok je terminalno poluvreme eliminacije povećano oko 3 puta. Ako se parenteralni midazolam primenjuje istovremeno sa jakim CYP3A inhibitorima ketokonazola, treba ih primeniti u jedinicama intenzivne nege ili gde je obezbeđeno stalno praćenje i adekvatna medicinska pomoć u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Treba razmotriti smanjenje i prilagođavanje doze, naročito ako se primenjuje više od jedne i.v. doze midazolama. Ista preporuka važi i za druge azolne antifungicide (videti u nastavku teksta), pošto su prijavljeni slučajevi povećanog sedativnog dejstva i.v. midazolama, samo manji.
- Vorikonazol povećava izloženost intravenskom midazolamu 3 puta, dok se njegovo poluvreme eliminacije povećava oko 3 puta.
- Flukonazol i itraconazol povećavaju koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi 2-3 puta, zajedno sa povećanjem poluvremena eliminacije 2,4 puta za itraconazol odnosno 1,5 puta za flukonazol.
- Posakonazol povećava koncentraciju intravenskog midazolama oko 2 puta.
- Treba uzeti u obzir da ako se midazolam primeni oralno, izloženost će drastično biti veća od prethodno pomenutih, posebno sa ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom.

Ampule midazolama nisu namenjene za oralnu primenu.

Makrolodni antibiotici

- Eritromicin dovodi do povećanja koncentracije intravenskog midazolama u plazmi oko 1,6 -2 puta zajedno sa povećanjem poluvremena eliminacije 1,5-1,8 puta.
- Klaritromicin povećava koncentraciju midazolama do 2,5 puta zajedno sa povećanjem poluvremena eliminacije 1,5-2 puta.

Dodatne informacije za oralno primenjeni midazolam

- Roksitromicin: dok informacije za roksitromicin sa i.v. midazolamom nisu dostupne, njegov blagi efekat na poluvreme eliminacije oralnog midazolama, povećavajući ga za 30%, dovodi do zaključka da su efekti roksitromicina na intravenski midazolam minorni.

Inhibitori HIV proteaze

- Sakvinavir i drugi inhibitori HIV proteaze: istovremena primena inhibitora proteaze može dovesti do velikog povećanja koncentracije midazolama. Nakon istovremene primene sa ritonavinom pojačanim lopinavirom, koncentracija intravenskog midazolama u plazmi povećana je 5,4 puta, sa sličnim povećanjem i

u terminalnom poluvremenu eliminacije. Ako se parenteralni midazolam istovremeno primeni sa inhibitorima HIV proteaza, šema lečenja je ista kao prethodno pomenuta sa azolnim antifungicidima, ketokonazolom.

Dodatne informacije za oralni midazolam

Na osnovu podataka za druge CYP3A4 inhibitore, očekuje se da koncentracija midazolama u plazmi bude značajno veća nego kada se midazolam primenjuje oralno. Stoga, inhibitore proteaze ne treba primenjivati istovremeno sa oralno primenjenim midazolamom.

Blokatori kalcijumovih kanala

- Diltiazem: Jedna doza diltiazema povećava koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi za oko 25% i terminalno poluvreme eliminacije se produžava za 43%.

Dodatne informacije za oralni midazolam

- Verapamil/diltiazem povećava koncentraciju oralnog midazolama u plazmi za oko 3, odnosno 4 puta. Terminalno poluvreme eliminacije midazolama se povećalo za 41% odnosno 49%.

Drugi lekovi/biljni preparati

- Atorvastatin pokazuje povećanje koncentracije i.v. midazolama za 1,4 puta u plazmi u odnosu na kontrolnu grupu.

Dodatne informacije za oralni midazolam

- Nefazodon povećava koncentraciju oralnog midazolama u plazmi 4,6 puta zajedno sa povećanjem terminalnog poluvremena eliminacije 1,6 puta.
- Aprepitant dozno zavisno povećava koncentraciju oralnog midazolama u plazmi 3,3 puta nakon 80 mg/dan zajedno sa povećanjem terminalnog poluvremena eliminacije 2 puta.

Lekovi koji indukuju CYP3A

- Rifampicin smanjuje koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi za oko 60% nakon 7 dana primene rifampicina od 600 mg. Terminalno poluvreme eliminacije se smanjuje za oko 50-60%.

Dodatne informacije za oralni midazolam

- Rifampicin smanjuje koncentraciju oralnog midazolama u plazmi za 96% kod zdravih osoba, dok je psihomotorni efekat skoro u potpunosti izgubljen.
- Karbamazepin/ fenitoin: Ponovljene doze karbamazepina ili fenitoina dovode do smanjena koncentracije oralnog midazolama u plazmi do 90% i skraćuju terminalno poluvreme eliminacije za 60%.
- Efavirenz: odnos CYP3A4 metabolita alfa-hidroksi-midazolama povećan je 5 puta u odnosu na midazolam, što potvrđuje indukciono delovanje efavirenza na CYP3A4.

Biljni lekovi i hrana

- Kantarion smanjuje koncentraciju midazolama za oko 20-40% zajedno sa smanjenjem terminalnog poluvremena eliminacije za oko 15-17%. Zavisno od specifičnosti ekstrakta kantariona, indukciono delovanje CYP3A4 može varirati.

Farmakodinamska lek-lek interakcija

Istovremena primena midazolama sa drugim sedativima/hipnotičkim lekovima i lekovima koji dovode do depresije CNS, uključujući alkohol, dovodi do povećane sedacije i respiratorne depresije.

Primeri uključuju opijadne derivate (koji se mogu koristiti kao analgetici, antitusici ili supstitutivna terapija) antipsihotike, druge benzodiazepine koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, barbiturate, propofol, ketamin, etomidat, sedativne antidepressive, H1 antihistaminike starije generacije i antihipertenzive sa centralnim delovanjem.

Alkohol može znatno poboljšati sedativno dejstvo midazolama. Unos alkohola treba izbegavati u slučaju primene midazolama (videti odeljak 4.4).

Midazolam smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju (MAK) inhalacionih anestetika

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dovoljno podataka o midazolamu kako bi se procenila njegova bezbednost tokom trudnoće. Studije na životinjama ne ukazuju na teratogeno dejstvo, ali je zabeležena fetalna toksičnost kao i sa drugim benzodiazepinima. Nema podataka o izlaganju tokom prva dva trimestra trudnoće.

Davanje visokih doza midazolama u poslednjem trimestru trudnoće, tokom porođaja ili kada se koristi kao lek za indukciju anestezije kod carskog reza izaziva, kako je zabeleženo, neželjena dejstva kako kod majke tako i kod fetusa (inhalacioni rizik kod majke, nepravilni srčani otkucaji kod fetusa, hipotonija, nedovoljno sisanje, hipotermija i respiratorna depresija kod novorođenčeta).

Takođe, odojčad majki koje su dobijale benzodiazepine hronično tokom poslednje faze trudnoće mogu da razviju fizičku zavisnost i mogu da budu izložena istom riziku od nastanka simptoma obustave u postnatalnom periodu.

Posledično, midazolam se može koristiti tokom trudnoće ukoliko je izričito neophodno. Njegovu primenu treba izbegavati kod carskog reza.

Rizik kome se izlaže novorođenče treba uzeti u obzir pri primeni midazolama tokom bilo kog hirurškog zahvata neposredno pred porođaj.

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sedacija, amnezija, oslabljena pažnja i oslabljena mišićna funkcija mogu negativno da utiču na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama. Pre dobijanja midazolama, pacijenta treba upozoriti da ne upravlja vozilom, niti da rukuje mašinama sve dok se potpuno ne oporavi. Lekar treba da odluči o tome kada pacijent može da nastavi sa ovim aktivnostima. Preporučuje se da posle otpuštanja ovi pacijenti imaju pratioca pri odlasku kući.

4.8. Neželjena dejstva

Zabeležena je pojava sledećih neželjenih dejstava (učestalost nepoznata, ne može biti procenjena na osnovu dostupnih podataka) posle injekcije midazolama:

Kategorije učestalosti neželjenih dejstava su sledeće:

Veoma česta $\geq 1/10$;

Česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

Povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;

Retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$;

Veoma retka <1/10000;

Nepoznata učestalost (ne može biti procenjena na osnovu dostupnih podataka).

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
nepoznata učestalost	Preosetljivost, angioedem, anafilaktički šok
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije Agitacija*, nasilnost*, bes*, agresivnost*, uzbuđenost* Fizička zavisnost i sindrom obustave Zloupotreba
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
nepoznata učestalost	Nevoljni pokreti (uključujući tonusne/klonusne pokrete i mišićni tremor)*, hiperaktivnost* Sedacija (produžena i postoperativna), smanjena budnost, somnolencija, glavobolja, vrtoglavica, ataksija, anterogradna amnezija**, čije je trajanje direktno povezano sa primenjenom dozom Prijavljene su konvulzije kod prevremeno rođene odojčadi i novorođenčadi Konvulzije nakon obustave leka
<i>Kardiološki poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Srčani zastoj, bradikardija
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Depresija disanja, apneja, zastoj disanja, dispneja, laringospazam, štucanje
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Mučnina, povraćanje, opstipacija, suvoća usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
nepoznata učestalost	Osip, urtikarija, svrab

<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
nepoznata učestalost	Zamor, eritem i bol na mestu injekcije
<i>Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije</i>	
nepoznata učestalost	Padovi, frakture***
<i>Socijalne okolnosti</i>	
nepoznata učestalost	Uvrede*

*Prijavljene su paradoksalne reakcije na lek, posebno među decom i starijim osobama (videti odeljak 4.4).

**Anterogradna amnezija može i dalje da bude prisutna na kraju postupka, a u izolovanim slučajevima je zabeležena produžena amnezija (videti odeljak 4.4).

*** Prijavljene su padovi i frakture kod pacijenata koji uzimaju benzodiazepine. Rizik od padova i frakture je povećan u slučaju istovremene primene sedativa (uključujući alkoholna pića) i kod pacijenata starije životne dobi.

Zavisnost: Upotreba midazolama, čak i u terapijskim dozama, može da dovede do fizičke zavisnosti. Posle produžene i.v.primene, prekid, posebno nagli prekid primene može da bude praćen simptomima obustave uključujući i konvulzije (videti odeljak 4.4). Prijavljene su slučajevi zloupotrebe.

Zapažena su ozbiljna kardiorespiratorna neželjena dejstva.

Do incidenata koji ugrožavaju život pacijenta će verovatnije doći kod odraslih osoba starijih od 60 godina kao i kod onih kod kojih je prethodno postojala respiratorna insuficijencija ili oslabljena srčana funkcija, posebno ukoliko se injekcija da suviše brzo ili ukoliko se primeni suviše 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

Kao i drugi benzodiazepini, midazolam često uzrokuje ošamućenost, ataksiju, dizartriju i nistagmus. Predoziranje midazolamom retko je životno ugrožavajuće ako se lek uzme sam, ali može dovesti do arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije, i u retkim slučajevima do kome. Koma, ako se dogodi, uobičajeno traje nekoliko časova, ali može biti dugotrajna i ciklična, naročito kod starijih pacijenata. Efekat benzodiazepina na depresiju disanja je ozbiljniji kod pacijenata sa respiratornim oboljenjima. Benzodiazepini pojačavaju dejstvo drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol.

Lečenje

Pratiti vitalne znake pacijenta i sprovesti suportivne mere u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta. U posebnim slučajevima, pacijenti mogu zahtevati simptomatsko lečenje kardiorespiratornih simptoma i simptoma centralnog nervnog sistema.

U slučaju oralne primene, dalju resorpciju treba sprečiti adekvatnim metodom, npr. lečenje unutar 1-2 sata aktivnim ugljem. Zaštita disajnih puteva je nužna prilikom primene aktivnog uglja kod pospanih pacijenata. U slučaju mešane ingestije može biti potrebno ispiranje želuca, ali ne kao uobičajena metoda.

Ako je depresija CNS teška, treba razmotriti upotrebu flumazenila, antagonista benzodiazepina. Ovo treba primeniti samo u uslovima gde je moguć stalni nadzor pacijenta. Zbog kratkog poluvremena eliminacije (oko 1 sat), pacijenti kojima je primenjen flumazenil će zahtevati praćenje nakon što njegovo dejstvo prođe. Flumazenil treba da se koristi sa velikim oprezom, u prisustvu lekova koji smanjuju prag epileptičkih napada (npr. tricikličnih antidepresiva). Za više informacija o pravilnoj upotrebi leka, pogledati informacije o propisivanju flumazenila.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hipnotici i sedativi. Derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05CD08

Midazolam je derivat iz grupe imidazobenzodiazepina. Ova slobodna baza je lipofilna supstanca sa slabom rastvorljivošću u vodi.

Bazni azot na položaju 2 imidazobenzodiazepinskog prstena omogućava aktivnoj supstanci midazolama da sa kiselinama formira soli rastvorljive u vodi. Time se dobija stabilan rastvor za injekciju koji se dobro podnosi.

Za farmakološku aktivnost midazolama je karakteristično kratko dejstvo usled brze metaboličke transformacije. Midazolam ispoljava sedativno i uspavljujuće dejstvo izraženog intenziteta. Takođe ispoljava i anksiolitičko, antikonvulzivno i miorelaksantno dejstvo.

Nakon i.m. ili i.v. primene dolazi do kratkotrajne anterogradne amnezije (pacijent se ne seća događaja koji su se desili tokom maksimalnog dejstva leka).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija nakon i.m. injekcije

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

Resorpcija nakon rektalne primene

Nakon 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

Nakon i.v. primene midazolama, kriva koja opisuje odnos koncentracije u plazmi i vremena, pokazuje jednu ili dve različite faze distribucije. Volumen distribucije u ravnotežnom stanju je 0,7 – 1,2 L/kg.

Midazolam se vezuje za proteine plazme 96 – 98 %. Albumin čini najveći deo proteina plazme za vezivanje midazolama. Prolazak midazolama u cerebrospinalnu tečnost je spor i u zanemarljivoj količini. Kod ljudi je dokazan spor prolazak midazolama kroz placentu i prelazak u cirkulaciju fetusa. Male količine midazolama su nađene u humanom mleku.

Metabolizam

Midazolam se skoro u potpunosti eliminiše biotransformacijom. Procenjuje se da frakcija doze koja se izlučuje putem jetre iznosi 30 - 60%. Hidroksilacija midazolama vrši se putem izoenzima citohroma P4503A4, i glavni metabolit koji se nalazi u urinu i plazmi je alfa-hidroksimidazolam. Koncentracije alfa-hidroksimidazolama u plazmi iznose 12% koncentracije osnovnog jedinjenja. Alfa-hidroksimidazolam je farmakološki aktivan, ali njegov doprinos dejstvima intravenski primenjenog midazolama je minimalan (oko 10%).

Eliminacija

Kod zdravih dobrovoljaca poluvreme eliminacije midazolama je između 1,5 i 2,5 sata. Klirens iz plazme je u opsegu od 300 - 500 mL/min. Midazolam se pretežno izlučuje putem bubrega (60-80% primenjene doze), u obliku glukuronid konjugata alfa-hidroksimidazolama. Manje od 1% primenjene doze se nalazi u urinu u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije alfa-hidroksi-midazolama je kraće od 1 sata. Kada se midazolam primenjuje putem i.v. infuzije, kinetika njegove eliminacije se ne razlikuje od one posle primene bolus injekcije.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Osobe starijeg životnog doba

Kod odraslih osoba starijih od 60 godina, poluvreme eliminacije može biti produženo do četiri puta.

Deca

Brzina resorpcije leka nakon rektalne primene kod dece je slična kao kod odraslih, ali je biološka raspoloživost manja (5-18%). Poluvreme eliminacije posle i.v. i rektalne primene je kraće kod dece uzrasta 3-10 godina (1 – 1,5 sat) u poređenju sa odraslim osobama. Ova razlika je u skladu sa povećanim metaboličkim klirensom kod dece.

Novorođenčad

Kod novorođenčadi poluvreme eliminacije iznosi u proseku 6-12 sati, verovatno zbog nezrelosti enzimskog sistema jetre, a i klirens je smanjen (videti odeljak 4.4).

Gojazne osobe

Srednja vrednost polu-vremena eliminacije je duža kod pacijenata koji su gojazni nego kod onih koji nisu (5,9 prema 2,3 sata). Ovo je posledica povećanja volumena distribucije za približno 50% koji je korigovan za ukupnu telesnu masu. Klirens se ne razlikuje značajno kod pacijenata koji su gojazni i pacijenata koji nisu gojazni.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa cirozom jetre poluvreme eliminacije može biti duže, a klirens smanjen u poređenju sa vrednostima kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom poluvreme eliminacije je slično onom kod zdravih dobrovoljaca.

Kritično oboleli pacijenti

Kod pacijenata koji se nalaze u kritičnom stanju poluvreme eliminacije midazolama je produženo do šest puta.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom poluvreme eliminacije je duže u odnosu na zdrave ispitanike (videti odeljak 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema relevantnih pretkliničkih podataka, osim onih koji su već opisani u drugim odeljcima *Sažetka karakteristika leka*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;

Hlorovodonična kiselina 37%;

Natrijum-hidroksid;

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ne razblaživati Dormicum ampule sa proizvodom Macrodex 6% u glukozi.

Ne mešati sadržaj Dormicum ampula sa alkalnim injekcijama. Midazolam se taloži u prisustvu natrijum-bikarbonata.

Dormicum ampule se ne smeju mešati sa ostalim rastvorima, osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

Pripremljeni rastvor ostaje fizički i hemijski stabilan tokom 24 sata na sobnoj temperaturi ili 3 dana na 5 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba primeniti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ako je rastvaranje/razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima (videti odeljak 6.6).

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Dormicum 5mg/5mL

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (hidrolitičke otpornosti tip I, Ph. Eur).

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

Dormicum 15mg/3mL

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (hidrolitičke otpornosti tip I, Ph. Eur).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 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)

Potvrđena je kompatibilnost sa sledećim infuzionim rastvorima:

- Natrijum-hlorid 0,9%
- Glukoza 5%
- Glukoza 10%
- Levuloza 5%
- Ringerov rastvor
- Hartmanov rastvor

Pripremljeni rastvor ostaje fizički i hemijski stabilan tokom 24 sata na sobnoj temperaturi ili 3 dana na 5°C.

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba primeniti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako je rastvaranje/razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Dormicum ampule su za jednokratnu upotrebu. Pre upotrebe ampule je potrebno vizuelno proveriti.

Upotrebiti samo bistar rastvor bez prisustva čestica.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD, Milutina Milankovića 11a, Beograd

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

Dormicum 5mg/5 mL: 515-01-05233-16-001

Dormicum 15mg/3mL: 515-01-05234-16-001

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

Dormicum 5mg/5 mL

Datum prve dozvole: 06.03.2001.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.08.2017.

Dormicum 15mg/3mL

Datum prve dozvole: 06.03.2001.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.08.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust 2017.

Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00502-2017-8-002 od 10.01.2018.