ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20210241/42/43
Разрешение №
BG/MA/MP - 61766-8 26-10-2023
Одобрение № -43361/68/65/ 26-10-2023

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мидазолам хамелн 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Midazolam hameln 1 mg/ml solution for injection/infusion

Мидазолам хамелн 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Midazolam hameln 2 mg/ml solution for injection/infusion

Мидазолам хамелн 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Midazolam hameln 5 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml Мидазолам хамелн 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа:
Мидазолам хидрохлорид 1,11 mg, еквивалентни на 1 mg мидазолам (*midazolam*).
Всяка ампула/флакон от 2 ml, 5 ml, 10 ml и 50 ml съдържа 2 mg, 5 mg, 10 mg и 50 mg мидазолам.

1 ml Мидазолам хамелн 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа:
Мидазолам хидрохлорид 2,22 mg, еквивалентни на 2 mg мидазолам (*midazolam*).
Всяка ампула/флакон от 5 ml, 25 ml и 50 ml съдържа 10 mg, 50, 100 mg мидазолам.

1 ml Мидазолам хамелн 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа:
Мидазолам хидрохлорид 5,56 mg, еквивалентни на 5 mg мидазолам (*midazolam*).
Всяка ампула от 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml и 18 ml съдържа 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg и 90 mg мидазолам.

Помощно вещество с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на ml, т.е., практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.
Лекарственият продукт е бистър и безцветен разтвор.
pH 2,9 – 3,7
Осмолалитет 275 – 305 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мидазолам хамелн е сънотворно лекарство с кратко действие, което е показано:

При възрастни

- СЕДАЦИЯ ПРИ ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични или терапевтични процедури със или без локална анестезия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- АНЕСТЕЗИЯ

  - Премедикация преди увод в анестезия,
  - Увод в анестезия,
  - Като седативен компонент при комбинирана анестезия.

- СЕДАЦИЯ В ИНТЕНЗИВНИ ОТДЕЛЕНИЯ.

При деца

- СЕДАЦИЯ ПРИ ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични или терапевтични процедури със или без локална анестезия.

- АНЕСТЕЗИЯ

  - Премедикация преди увод в анестезия.

- СЕДАЦИЯ В ИНТЕНЗИВНИ ОТДЕЛЕНИЯ.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

СТАНДАРТНА ДОЗИРОВКА

Мидазолам е мощно седативно лекарство, което изисква титриране на дозата и бавно приложение. Титрирането е силно препоръчително за безопасно получаване на желаното ниво на седация според клиничната нужда, физическото състояние, възрастта и едновременно лечение с други продукти. При възрастни над 60-годишна възраст, изтощени или хронично болни пациенти и педиатрични пациенти дозата трябва да се определя внимателно, като се вземат предвид рисковите фактори, свързани с всеки отделен пациент. Стандартните дозировки са дадени в таблицата по-долу. Допълнителни подробности са дадени в текста след таблицата.

Показание	**Възрастни <60 години**	**Възрастни ≥ 60 години / изтощени или хронично болни**	**Деца**
Седиране при запазено съзнание	**i.v.** Начална доза: 2-2,5 mg Титриране на дозите: 1 mg Обща доза: 3,5-7,5 mg	**i.v.** Начална доза: 0,5-1 mg Титриране на дозите: 0,5-1 mg Обща доза: <3,5 mg	**i.v. при пациенти 6 месеца - 5 години** Начална доза: 0,05-0,1 mg/kg Обща доза: <6 mg **i.v. при пациенти 6-12 години** Начална доза: 0,025-0,05 mg/kg Обща доза: <10 mg **ректално >6 месеца** 0,3-0,5 mg/kg **i.v. 1-15 години** 0,05-0,15 mg/kg
Анестезия Премедикация	**i.v.** 1-2 mg повторно **i.m.** 0,07-0,1 mg/kg	**i.v.** Начална доза: 0,5 mg	**ректално >6 месеца** 0,3-0,5 mg/kg **i.m. 1-15 години** 0,08-0,2 mg/kg

		Бавно постепенно повишаване на дозата според нуждите **i.m.** 0,025-0,05 mg/kg	
Анестезия Увод	**i.v.** 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 без премедикация)	**i.v.** 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 без премедикация)	
Седативна компонента при комбинирана анестезия	**i.v.** интермитентни дози от 0,03-0,1 mg/kg или непрекъсната инфузия от 0,03-0,1 mg/kg/h	**i.v.** По-ниски дози от препоръчителните за възрастни <60 години	
Седиране в интензивно отделение	**i.v.** Натоварваща доза: 0,03-0,3 mg/kg с повишения от 1-2,5 mg Поддържаща доза: 0,03-0,2 mg/kg/h		**i.v. новородени <32 гестационни седмици** 0,03 mg/kg/h **i.v. in новородени >32 седмици и деца до 6 месеца** 0,06 mg/kg/h **i.v. при пациенти >6 месеца** Натоварваща доза: 0,05-0,2 mg/kg Поддържаща доза: 0,06-0,12 mg/kg/h

Начин на приложение

ДОЗИРОВКА ПРИ СЕДИРАНЕ СЪС ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ

За седиране при запазено съзнание преди диагностична или хирургична интервенция мидазолам се прилага интравенозно (i.v.). Дозата трябва да се съобрази с индивидуалните нужди и да се титрира, а не трябва да се прилага чрез бърза или еднократна болус инжекция. Началото на седирането може да варира индивидуално в зависимост от физическото състояние на пациента и обстоятелствата при дозирането (като например скорост на приложение, количество на дозата). Ако е необходимо, могат да се прилагат последващи дози в зависимост от индивидуалните нужди. Началото на действие е около 2 минути след инжектирането. Максимален ефект се постига за около 5 до 10 минути.

Възрастни:

Интравенозното инжектиране на мидазолам трябва да се прави бавно, със скорост приблизително 1 mg за 30 секунди.

При възрастни под 60 години началната доза е 2 до 2,5 mg, приложена 5 до 10 минути преди началото на процедурата. При необходимост може да се приложат допълнителни дози от 1 mg. Установено е, че средните общи дози са в границите от 3, 5 до 7, 5 mg. Обща доза над 5 mg обикновено не е необходима.

При възрастни над 60 години, изтощени или хронично болни пациенти началната доза трябва да се намали до 0,5-1,0 mg и да се приложи 5-10 минути преди началото на процедурата. При необходимост може да се приложат допълнителни дози от 0,5 до 1 mg. Тъй като при тези пациенти максималният ефект може да се достигне по-бавно, допълнителните дози мидазолам трябва да се титрират много бавно и внимателно. Обща доза, по-висока от 3,5 mg, обикновено не е необходима.

Педиатрична популация
Интравенозно приложение: Мидазолам трябва да се титрира бавно до получаване на желания клиничен ефект. Началната доза мидазолам трябва да се прилага в продължение на 2 до 3 минути. Допълнително трябва да се изчакат 2 до 5 минути, за да се оцени напълно седативният ефект преди началото на процедурата или преди дозата да се повтори. Ако е необходимо допълнително седиране, дозата продължава да се титрира с малки покачвания, докато се постигне подходящо ниво на седиране. Кърмачета и малки деца под 5-годишна възраст може да се нуждаят от значително по-високи дози (mg/kg) в сравнение с по-големите деца и юношите.

- Педиатрични пациенти под 6-месечна възраст: педиатричните пациенти под 6-месечна възраст са особено уязвими при обструкция на дихателните пътища и хиповентилация. Поради тази причина прилагането на седиране при запазено съзнание при деца под 6 месеца не се препоръчва.
- Педиатрични пациенти между 6-месечна и 5-годишна възраст: начална доза от 0,05 до 0,1 mg/kg. Обща доза до 0,6 mg/kg може да е необходима за постигане на желания ефект, но тя не трябва да превишава 6 mg. По-високите дози могат да доведат до удължена седация и риск от хиповентилация.
- Педиатрични пациенти от 6 до 12-годишна възраст: начална доза от 0,025 до 0,05 mg/kg. Може да е необходима обща доза до 0,4 mg/kg, до максимална доза от 10 mg. По-високите дози могат да доведат до удължена седация и риск от хиповентилация.
- Педиатрични пациенти от 12 до 16-годишна възраст: дозировката е като при възрастни.

Ректално приложение: Общата доза мидазолам обикновено варира от 0,3 до 0,5 mg/kg. Ректалното приложение на разтвора от ампулата/флакона се навърша посредством пластмасов апликатор, прикрепен към края на спринцовката. Ако обемът, който трябва да се приложи, е много малък, до достигане на общия обем от 10 ml може да се прибави вода. Общата доза трябва да се приложи наведнъж и да се избягва повторно ректално приложение. Употребата при деца под 6-месечна възраст не се препоръчва, тъй като наличните данни при тази популация са ограничени.

Интрамускулно приложение: използваните дози варират между 0,05 до 0,15 mg/kg. Обща доза над 10,0 mg обикновено не е необходима. Този път на въвеждане трябва да се прилага само в изключителни случаи. Ректалното приложение трябва да се предпочита, тъй като интрамускулното приложение е болезнено.

При деца с телесно тегло под 15 kg не се препоръчват разтвори на мидазолам с концентрации над 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да се разредят до 1 mg/ml.

ДОЗИРОВКА ПРИ АНЕСТЕЗИЯ

ПРЕМЕДИКАЦИЯ

Премедикацията с мидазолам, приложен непосредствено преди процедурата, води до седиране (индукция на сънливост или замайване и облекчаване на страна) и предоперативно повлияване на паметта. Мидазолам може също да се прилага в комбинация с антихолинергични средства. При това показание мидазолам трябва да бъде прилаган интравенозно или дълбоко интрамускулно в голям мускул, 20 до 60 минути преди увода в анестезия или за предпочитане чрез ректален път на въвеждане при деца (вж. по-долу). Стриктното и непрекъснато наблюдение на пациентите след прилагане на премедикацията е задължително, тъй като индивидуалната чувствителност варира и може да се появят симптоми на предозиране.

Възрастни:

За предоперативно седиране и предоперативно повлияване на паметта препоръчителната доза при възрастни с физикален статус ASA I и II и на възраст под 60 години е 1-2 mg интравенозно, повторена при необходимост, или 0,07 до 0,1 mg/kg, приложена интрамускулно. Дозата трябва да бъде намалена и съобразена с индивидуалните нужди, когато мидазолам се прилага при възрастни над 60-годишна възраст, изтощени или хронично болни пациенти. Препоръчителната начална i.v. доза е 0,5 mg и тя трябва да се титрира бавно според нуждите. Препоръчва се доза от 0,025 до 0,05 mg/kg, приложена интрамускулно. При едновременно приложение на наркотични вещества дозата на мидазолам трябва да се намали. Обичайната доза е 2 до 3 mg.

Педиатрична популация:
Новородени и деца до 6-месечна възраст:
Употребата при деца под 6-месечна възраст не се препоръчва, тъй като наличните данни са ограничени.

Деца над 6-месечна възраст:
Ректално приложение: общата доза мидазолам, обикновено вариращa от 0,3 до 0,5 mg/kg, трябва да се приложи 15 до 30 минути преди увода в анестезия.

Ректалното приложение на разтвора от ампулата/флакона се извършва посредством пластмасов апликатор, прикрепен към края на спринцовката. Ако обемът, който трябва да се приложи, е много малък, може да се прибави вода до получаване на общ обем от 10 ml.

Интрамускулно приложение: тъй като интрамускулното приложение е болезнено, този път на въвеждане трябва да се използва само в изключителни случаи. Ректалното приложение трябва да бъде предпочитаният път на въвеждане. Установено е, обаче, че доза в границите от 0,08 до 0,2 mg/kg мидазолам, приложена интрамускулно, е ефективна и безопасна. При деца на възраст между 1 и 15 години са необходими пропорционално по-високи дози в сравнение с възрастните на базата на телесното тегло.

При деца с телесно тегло под 15 kg не се препоръчват разтвори на мидазолам с концентрации над 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да се разредят до 1 mg/ml.

ВЪВЕЖДАНЕ

Възрастни:
Ако мидазолам се използва за въвеждане в анестезия, преди да са приложени други анестетици, индивидуалният отговор варира. Дозата трябва да бъде титрирана до желания ефект в зависимост от възрастта на пациента и клиничното състояние. Когато мидазолам се използва преди или в комбинация с други продукти за интравенозно или инхалаторно приложение за въвеждане в анестезия, началната доза на всяко лекарство трябва да бъде значително намалена, понякога до 25% от началната доза на отделния лекарствен продукт. Желаното ниво на анестезия се постига чрез стъпаловидно титриране. Интравенозната въвеждаща доза мидазолам трябва да бъде приложена бавно, с постепенно повишаване. Всяко повишаване не повече от 5 mg трябва да се инжектира в продължение на 20 до 30 секунди, като се осигуряват 2 минути между отделните последователни повишавания.

- При премедикирани възрастни пациенти под 60-годишна възраст обикновено е достатъчна доза от 0,15 до 0,2 mg/kg, приложена интравенозно. При възрастни пациенти под 60-годишна възраст без премедикация дозата може да бъде по-висока (0,3 до 0,35 mg/kg i.v.). Ако е необходимо да се завърши индукцията, може да се използват повишавания с приблизително 25% от началната доза на пациента. Вместо това въвеждането в анестезията може да продължи с инхалаторни анестетици. При

резистентни случаи обща доза от до 0,6 mg/kg може да бъде използвана за индукция, но високите дози могат да удължат възстановяването.

- При премедикирани възрастни над 60-годишна възраст, изтощени или хронично болни пациенти дозата трябва да се намали значително, напр. до 0,05 - 0,15 mg/kg, приложени i.v.. в продължение на 20 - 30 секунди, като се изчаква 2 минути за проявяване на ефекта. Възрастни над 60-годишна възраст без премедикация обикновено се нуждаят от повече мидазолам за въвеждане. Препоръчва се начална доза от 0,15 до 0,3 mg/kg. Пациентите без премедикация с тежко системно заболяване или друго увреждане обикновено се нуждаят от по-малко мидазолам за въвеждане. Обикновено е достатъчна начална доза от 0,15 до 0,25 mg/kg.

СЕДАТИВНА КОМПОНЕНТА ПРИ КОМБИНИРАНА АНЕСТЕЗИЯ

Възрастни:
Мидазолам може да се прилага като седативна компонента при комбинирана анестезия чрез интермитентни малки интравенозни дози (в границите между 0,03 и 0,1 mg/kg) или като непрекъсната интравенозна инфузия (в границите между 0,03 и 0,1 mg/kg), обикновено в комбинация с аналгетици. Дозата и интервалите между дозите варират в зависимост от индивидуалната реакция на пациента.
При възрастни над 60 години, изтощени или хронично болни пациенти ще са необходими по-ниски поддържащи дози.

СЕДИРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИ ОТДЕЛЕНИЯ

Желаното ниво на седиране се постига чрез стъпаловидно титриране на мидазолам, последвано от непрекъсната инфузия или интермитентни болус инжекции, в зависимост от клиничната нужда, физикалния статус, възрастта и съпътстващото медикаментозно лечение (вж. точка 4.5).

Възрастни:
Интравенозна натоварваща доза: 0,03 до 0,3 mg/kg трябва да се прилага бавно с постепенно повишаване. Всяко повишаване от 1 до 2,5 mg трябва да се инжектира в продължение на 20 до 30 секунди, като между последователите повишавания се оставят 2 минути. При пациенти с хиповолемия, съдов спазъм или хипотермия натоварващата доза трябва да се намали или да се пропусне. Когато мидазолам се прилага със силно действащи аналгетици, те трябва да се приложат в началото, така че седативните ефекти на мидазолам да могат безопасно да се титрират на фона на седирането, предизвикано от аналгетиците.

Интравенозна поддържаща доза: дозите може да варират от 0,03 до 0,2 mg/kg/h. При пациенти с хиповолемия, съдов спазъм или хипотермия поддържащата доза трябва да бъде намалена. Нивото на седиране трябва да бъде оценявано редовно. При продължително седиране може да се развие поносимост и да се наложи дозата да се увеличи.

Педиатрична популация
Новородени и деца до 6-месечна възраст:
Мидазолам трябва да се прилага под формата на непрекъсната интравенозна инфузия, като се започне с 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) при новородени с гестационна възраст <32 седмици или 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) при новородени с гестационна възраст >32 седмици и деца до 6 месеца.
Не се препоръчват интравенозни натоварваща дози при недоносени кърмачета, новородени и деца до 6 месеца. По-скоро инфузията може да се пусне да тече по-бързо през първите няколко часа, за да се установят терапевтични плазмени нива. Трябва внимателно и често да се прави преоценка на скоростта на инфузията, особено след първите 24 часа, така че да се прилага най-ниската възможна ефективна доза и да се. намали възможността за кумулиране на лекарството.
Необходимо е внимателно наблюдение на честотата на дишане и кислородната сатурация.

Деца над 6-месечна възраст:
При интубирани и вентилирани педиатрични пациенти натоварващата доза от 0,05 до 0,2 mg/kg, приложена интравенозно, трябва да се прилага бавно в продължение най-малко на 2 до 3 минути, за да се получи желаният клиничен ефект. Мидазолам не трябва да се прилага като бърза интравенозна инжекция.

Натоварващата доза се последва от непрекъсната интравенозна инфузия с 0,06 до 0,12 mg/kg/h (1 до 2 µg/kg/min). Скоростта на инфузията може да бъде повишена или понижена (обикновено е 25% от началната или следващата инфузионна скорост) според нуждите, или може да се приложат допълнителни интравенозни дози мидазолам, за да се засили или поддържа желаният ефект.

Когато се започва инфузия с мидазолам при пациенти с нарушена хемодинамика, обичайната натоварваща доза трябва да бъде титрирана с малки повишавания и пациентът трябва да се мониторира за хемодинамична нестабилност, напр. хипотония. Тези пациенти са чувствителни също и към потискащите ефекти на мидазолам върху дихателната система и изискват внимателно мониториране на дихателната честота и кислородната сатурация.

При недоносени кърмачета, новородени и деца с телесно тегло под 15 kg не се препоръчват разтвори на мидазолам с концентрации над 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да се разредят до 1 mg/ml.

Специални популации
Бъбречно увреждане:
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) мидазолам може да бъде придружен от по-изразена и продължителна седация, включително клинично значима респираторна и сърдечно-съдова депресия. Поради това мидазолам трябва да се дозира внимателно при тази популация пациенти и да се титрира за желания ефект (вж. точка 4.4). При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min) фармакокинетиката на несвързания мидазолам след еднократна интравенозна доза е подобна на тази, съобщавана при здрави доброволци. След продължителна инфузия при пациенти в интензивно отделение, обаче, средната продължителност на седативния ефект при популацията с бъбречна недостатъчност е била значително повишена най-вероятно поради кумулиране на 1'-хидроксимидазолан глюкуронид (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане:
Чернодробното увреждане намалява клирънса на интравенозно приложен мидазолам с последващо увеличение на терминалния полуживот. Поради това клиничните ефекти може да бъдат по-изразени и продължителни. Необходимата доза мидазолам може да бъде намалена и трябва да се осигури подходящо проследяване на жизнените признаци (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Вижте по-горе и точка 4.4.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към бензодиазепини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Седиране със запазване на съзнанието при пациенти с тежка респираторна недостатъчност или остро потискане на дишането.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Мидазолам трябва да се прилага само от лекари с опит, при напълно осигурено наблюдение и поддържане на дихателната и сърдечносъдовата функция, и от лица, специално обучени за разпознаване и лечение на очакваните нежелани събития, включително дихателна и сърдечна ресуситация. Има съобщения за тежки нежелани събития от страна на сърдечната и дихателната система. Те са включвали потискане на дишането, апнея, дихателен арест и/или сърдечен арест. Тези животозастрашаващи инциденти е по-вероятно да се появят, когато инжекцията се поставя твърде бързо или когато се прилага висока доза (виж. точка 4.8).

Бензодиазепините не се препоръчват за основно лечение на психотични разстройства.

Специално внимание е необходимо при показанието седация със запазване на съзнанието при пациенти с увредена дихателна функция.

Педиатричните пациенти под 6-месечна възраст са особено чувствителни към обструкция на дихателните пътища и хиповентилация и поради това титрирането с малки покачвания до постигане на клиничен ефект и внимателното наблюдение на честотата на дишане и насищането с кислород са особено важни.

Когато мидазолам се използва за премедикация, задължително е адекватното наблюдение на пациента след приложението, тъй като индивидуалната чувствителност варира и може да възникнат симптоми на предозиране.

Специално внимание трябва да се отдели, когато мидазолам се прилага при пациенти с висок риск:

- възрастни над 60-годишна възраст;
- хронично болни или изтощени пациенти, като например.
  - пациенти с хронична дихателна недостатъчност;
  - пациенти с хронична бъбречна недостатъчност;
  - пациенти с увредена чернодробна функция (бензодиазепините могат да се утаяват или да обострят енцефалопатията при пациенти с тежко чернодробно увреждане);
  - пациенти с увредена сърдечна функция;
  - педиатрични пациенти, особено тези с нестабилна сърдечносъдова функция.

Тези високорискови пациенти изискват по-ниски дози (вж. точка 4.2) и трябва непрекъснато да бъдат мониторирани за ранни признаци на промени в жизнените функции.

Както при всички вещества с потискащ ефект върху ЦНС и/или с мускулно-релаксиращи свойства, особено внимание трябва да се отдели, когато мидазолам се прилага при пациенти с миастения гравис.

Поносимост

Има съобщения за известна загуба на ефикасност, когато мидазолам се използва за продължително седиране в интензивните отделения.

Зависимости

Когато мидазолам се използва за продължително седиране в интензивните отделения, трябва да се има предвид, че може да се развие физическа зависимост към него. Рискът от зависимост се увеличава с дозата и продължителността на лечението; той е по-висок и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или лекарства (вж. точка 4.8).

Симптоми на отнемане

По време на продължително лечение с мидазолам в интензивните отделения може да се развие физическа зависимост. Поради това внезапното прекъсване на лечението ще се съпровожда от симптоми на отнемане. Може да се появят следните симптоми: главоболие, диария, мускулна болка, екстремна тревожност, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност, нарушения на съня, промени в настроението, халюцинации и гърчове. Тъй като рискът от симптомите на отнемане е по-голям след внезапно прекъсване на лечението, препоръчва се дозата да се намалява постепенно.

Амнезия
Мидазолам може да причини антероградна амнезия (често този ефект е много желан при ситуации преди и по време на хирургични и диагностични процедури), чиято продължителност е директно свързана с приложената доза, като рискът се увеличава при по-високи дози. Продължителната амнезия може да представлява проблем при амбулаторните пациенти, които се изписват след интервенцията. След парентерално приложение на мидазолам, пациентите трябва да се изпишат от болницата или лекарския кабинет само ако са с придружител.

Парадоксални реакции
Има съобщения за парадоксални реакции като безпокойство, ажитация, раздразнителност, неволеви движения (включително тонично/клонични гърчове и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, делюзии, реакция на ярост, агресивност, тревожност, кошмари, халюцинации, психози, неподходящо поведение и други нежелани поведенчески реакции, пароксизмална възбуда и физическо насилие, появяващи се след употреба на мидазолам. Тези реакции може да възникнат при приложение на високи дози и/или при бързо инжектиране. Най-висока честота на такива реакции е съобщена при деца и пациенти в старчески възраст. В случай на поява на такива реакции, трябва да се обмисли прекратяване на лекарството.

Променено елиминиране на мидазолам
Елиминирането на мидазолам може да бъде променено при пациенти, получаващи вещества, които инхибират или индуцират CYP3A4 и може да се наложи дозата на мидазолам съответно да се коригира (вж. точка 4.5).

Елиминирането на мидазолам може също да бъде забавено при пациенти с увредена чернодробна функция, малък сърдечен дебит и при новородени (вж. точка 5.2).

Сънна апнея
Мидазолам трябва да се използва изключително внимателно при пациенти със синдром на сънна апнея и пациентите трябва редовно да се наблюдават.

Недоносени кърмачета и новородени
Поради повишения риск от апнея се препоръчва изключително внимание, когато се седират недоносени новородени и недоносени неинтубирани кърмачета. Необходимо е внимателно наблюдение на честотата на дишане и кислородната сатурация. Бързото инжектиране трябва да се избягва при новородени.
Новородените притежават намалена и/или незряла органна функция и също така са чувствителни към дълбоките и продължителни ефекти на мидазолам върху дихателната система.
Има съобщения за нежелани хемодинамични събития при педиатрични пациенти с нестабилна сърдечносъдова функция; при тази популация трябва да се избягва бързото интравенозно приложение.

Педиатрични пациенти под 6-месечна възраст
При тази популация мидазолам е показан за седация само в интензивни отделения.
Педиатричните пациенти под 6-месечна възраст са особено чувствителни към обструкция на дихателните пътища и хиповентилация, поради това титрирането с малки увеличения на дозата

до получаване на клиничен ефект и внимателното наблюдение на честотата на дишане и кислородната сатурация са особено важни (вж. също точка „Недоносени кърмачета и новородени“ по-горе).

Едновременна употреба с алкохол / депресанти на ЦНС
Едновременната употреба на мидазолам с алкохол и/или депресанти на ЦНС трябва да се избягва. Такова едновременно приложение може да засили клиничните ефекти на мидазолам, което може да включва тежка седация, която може да доведе до кома или смърт, или клинично значима респираторни депресия (вж. точка 4.5).

Анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства
Както при другите бензодиазепини, приложението на мидазолам трябва да се избягва при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства.

Риск от едновременна употреба на опиоиди
Едновременната употреба на мидазолам и опиоиди може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване на успокоителни лекарства като бензодиазепини или свързани лекарства като мидазолам с опиоиди трябва да бъде запазено за пациенти, за които не са възможни алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение за предписване на мидазолам едновременно с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението да бъде възможно най-кратка (вж. също общите препоръки за дозиране в точка 4.2).
Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. В това отношение силно се препоръчва пациентите и техните болногледачи (където е приложимо) да бъдат информирани да следят за тези симптоми (вж. точка 4.5).

Критерии за изписване
След получаване на мидазолам, пациентите трябва да бъдат изписвани от болницата или лекарския кабинет само когато това е препоръчано от лекуващия лекар и ако пациентът е с придружител. Препоръчва се пациентите да бъдат придружавани, когато се връщат вкъщи след изписване.

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol (23 mg) натрий на 1 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия
Мидазолам се метаболизира от CYP3A4 и CYP3A5.

Инхибитори и индуктори на CYP3A могат съответно да повишат и намалят плазмените концентрации, а оттам и ефектите на мидазолам, като това изисква съответно коригиране на дозата.

Фармакокинетичните взаимодействия с инхибитори или индуктори на CYP3A4 са по-изразени след перорално приложение в сравнение с интравенозно приложение на мидазолам, особено поради наличието на CYP3A4 в горните отдели на стомашно-чревни тракт. При пероралния път на въвеждане се променя и системния клирънс, и бионаличността, докато при парентералния път на приложение се проявяват само промените в системния клирънс.

След интравенозно приложение на еднократна доза мидазолам последствията върху максималния клиничен ефект, дължащи се на инхибиране на CYP3A4, ще бъдат малки, докато продължителността на ефекта може да бъде увеличена. След продължително приложение на

мидазолам, обаче, при наличие на инхибиране на CYP3A4 ще се увеличат величината и продължителността на ефекта.

Няма проучвания на промяната на фармакокинетиката на мидазолам под влияние на CYP3A4 след ректално и интрамускулно приложение. Очаква се, че тези взаимодействия ще са по-слабо изразени при ректален в сравнение с перорален път на въвеждане поради заобикаляне на стомашно-чревния тракт, докато след интрамускулно приложение ефектите на изменението под въздействие на CYP3A4 не би трябвало да са значително по-различни от наблюдаваните след интравенозно приложение на мидазолам.

При едновременно приложение с инхибитор на CYP3A4 клиничните ефекти на мидазолам могат да бъдат по-силни, а също и по-дълготрайни и може да се наложи по-ниска доза. Поради това се препоръчва внимателно проследяване на клиничните ефекти и жизнените признаци при употреба на мидазолам, като се има предвид, че те може да са по-изразени и да продължат по-дълго при едновременно приложение на инхибитор на CYP3A4, дори и ако той е даден само веднъж. Трябва да се отбележи, че приложението на високи дози или продължителна инфузия на мидазолам при пациенти, получаващи мощни инхибитори на CYP3A4, напр. при интензивни грижи, може да доведе до продължителни хипнотични ефекти, забавено възстановяване и респираторна депресия, като поради това се налага коригиране на дозата. При едновременно приложение с индуктор на CYP3A4 клиничните ефекти на мидазолам могат да бъдат по-слаби, а също и по-краткосрочни и може да се наложи по-висока доза.

По отношение на индукцията трябва да се има предвид, че за процеса на индукция са необходими няколко дни, за да се достигне максималният ефект и също така няколко дни, за да отзвучи. За разлика от няколкодневно лечение с индуктор, краткотрайното лечение се очаква да доведе до по-слабо изразени взаимодействия тип „лекарство-лекарство" с мидазолам. При мощните индуктори, обаче, не може да се изключи клинично значима индукция дори и след краткотрайно лечение.

Не е известно мидазолам да променя фармакокинетиката на други лекарства

<u>Лекарствени продукти, които инхибират CYP3A:</u>

<u>*Азолови антимикотици:*</u>

- Кетоконазол повишава плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам 5 пъти, като терминалният полуживот се увеличава около 3 пъти. Ако парентерален мидазолам се приложи едновременно с кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A, това трябва да се извърши в интензивно отделение или при подобни условия с осигурени възможности за стриктно клинично наблюдение и за подходящо медицинско лечение при респираторна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се имат предвид внимателно дозиране и коригиране на дозата, особено при интравенозно приложение на повече от една доза мидазолам. Същите препоръки може да се отнасят и до други азолови антимикотици (вж. по-нататък), тъй като има съобщения за засилени, макар и в по-малка степен, седативни ефекти при интравенозно приложение на мидазолам.
- Вориконазол повишава експозицията (плазмената концентрация) на интравенозен мидазолам 3 пъти, като елиминационният му полуживот се увеличава около 3 пъти.
- Флуконазол и итраконазол повишават плазмените концентрации на интравенозен мидазолам 2-3 пъти, с едновременно увеличение на терминалния полуживот съответно 2,4 пъти за итраконазол и 1,5 пъти за флуконазол.
- Позаконазол повишава плазмените концентрации на интравенозен мидазолам около 2 пъти.

- Трябва да се има предвид, че ако мидазолам се прилага перорално, експозицията му ще бъде драстично по-голяма от споменатите по-горе, особено при кетоконазол, итраконазол, вориконазол.

Ампулите/флаконите мидазолам не са показани за перорално приложение.

Макролидни антибиотици

- Еритромицин води до повишаване на плазмените концентрации на интравенозен мидазолам около 1,6-2 пъти и на терминалния полуживот на мидазолам 1,5-1,8 пъти.
- Кларитромицин повишава плазмените концентрации на мидазолам с до 2,5 пъти и на терминалния полуживот - 1,5-2 пъти.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Телитромицин повишава плазмените нива на пероралния мидазолам 6 пъти.
- Рокситромицин: въпреки че няма информация за приложение на рокситромицин с мидазолам интравенозно, слабият ефект върху терминалния полуживот на перорално приложен мидазолам таблетки, водещ до повишение с 30%, показва, че ефектите на рокситромицин върху интравенозно приложен мидазолам може да са малки.

Интравенозни анестетици

- Пропофол, приложен интравенозно, увеличава площта под кривата (AUC) и полуживота на интравенозния мидазолам 1,6 пъти.

Протеазни инхибитори

- Саквинавир и други протеазни инхибитори на човешки имуннодефицитни вируси (HIV): едновременното приложение с протеазни инхибитори може да предизвика голямо увеличение на концентрацията на мидазолам. При едновременно приложение с лопинавир, подсилващ ефекта на ритонавир, плазмените концентрации на интравенозен мидазолам се повишават около 5,4 пъти, свързано с подобно повишаване на терминалния полуживот. При едновременно приложение на парентерален мидазолам с HIV протеазни инхибитори лечението трябва да се навърша при условия, подобни на описаните по-горе в раздела за азолови антимикотици, кетоконазол.
- Протеазни инхибитори на вируса на хепатит С (HCV): боцепревир и телапревир намаляват клирънса на мидазолам. Този ефект води до 3,4-кратно увеличение на AUC на мидазолам след интравенозно приложение и удължава полуживота 4 пъти.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам
Въз основа на данни от други инхибитори на CYP3A4 се очаква плазмените концентрации на мидазолам да са значимо по-високи, когато мидазолам се прилага перорално. Поради това протеазните инхибитори не трябва да се прилагат едновременно с перорално приложен мидазолам.

Блокери на калциевите канали (калциеви антагонисти)

- Дилтиазем: еднократна доза дилтиазем, прилаган на пациенти, подложени на байпас на коронарна артерия, повишава плазмената концентрация на интравенозен мидазолам с около 25%, а терминалният полуживот се удължава с 43%. Това е по-малко от 4-кратното увеличение, което се наблюдава след перорално приложение на мидазолам.

Допълнителна информация от перорален мидазолам
Верапамил повишава плазмената концентрация на перорален мидазолам 3 пъти. Терминалният полуживот на мидазолам се удължава с 41%.

Други лекарства/растителни продукти

- Аторвастатин показва 1,4-кратно повишаване на плазмените концентрации на интравенозен мидазолам в сравнение с контролната група.
- Интравенозният фентанил е слаб инхибитор на елиминирането на мидазолам: AUC и полуживотът на интравенозния мидазолам се увеличават 1,5 пъти при наличие на фентанил.

Допълнителна информация от перорален мидазолам

- Нефазодон повишава плазмените концентрации на перорален мидазолам 4,6 пъти и удължава терминалния му полуживот 1,6 пъти.
- Апрепитант 80 mg дневно предизвиква доза-зависимо повишаване на плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам 3,3 пъти и удължава терминалния полуживот около 2 пъти.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP3A

- След приложение на рифампицин 600 mg веднъж дневно за 7 дни плазмените концентрации на интравенозен мидазолам намаляват с около 60%. Терминалният полуживот намалява с около 50-60%.
- Тикагрелор е слаб индуктор на CYP3A и има само слаби ефекти върху експозициите на интравенозно приложените мидазолам (-12%) и 4-хидроксимидазолам (-23%).

Допълнителна информация от перорален мидазолам

- Рифампицин води до намаление на плазмените концентрации на перорален мидазолам с 96% при здрави лица, като психомоторните му ефекти са изчезнали почти напълно.
- Карбамазепин/фенитоин: многократно приложение на карбамазепин или фенитоин води до намаление на плазмените концентрации на перорален мидазолам с до 90% и скъсява терминалния полуживот с 60%.
- Много силната индукция на CYP3A4, наблюдавана след митотан или ензалутамид, води до значително и дълготрайно намаляване на нивата на мидазолам при пациенти с рак. AUC на перорално приложен мидазолам е намален съответно до 5% и 14% от нормалните стойности.
- Клобазам и ефавиренц са слаби индуктори на метаболизма на мидазолам и намаляват AUC на изходното съединение с приблизително 30%. Съответно има 4 -5-кратно увеличение на съотношението на CYP3A генерирания метаболит (1'-хидроксимидазолам) изходното вещество, но клиничното значение на този факт е неизвестно.
- Вермурафениб модулира CYP изоензимите и индуцира леко CYP3A4: прилагането на многократни дози води до средно намаляване на експозицията на пероралния мидазолам с 32% (при до 80% от хората).

Растителни лекарствени продукти и храна

- Жълтият кантарион намалява плазмените концентрации на мидазолам с около 20-40%, което се свързва с намаляване на терминалния полуживот с около 15-17%. В зависимост от конкретния екстракт на жълтия кантарион CYP3A4-индуциращият ефект може да варира.

Допълнителна информация от перорален мидазолам
Кверцетинът (съдържащ се и в гинко билоба) и женшенът имат слаб ензимен ефект и намаляват експозицията на мидазолам след перорално приложение с приблизително 20-30%.

Остро изместване на протеина

- Валпроева киселина: не може да бъде изключена повишена концентрация на свободен мидазолам поради изместване на местата на свързване на плазмените протеини с валпроевата киселина, но клиничното значение на такова взаимодействие е неизвестно.

Фармакодинамични взаимодействия „лекарство – лекарство“
Едновременното приложение на мидазолам с други седативни/сънотворни средства и депресанти на ЦНС, включително алкохол, може да доведе до засилена седация и сърдечна и респираторна депресия.

Примерите включват наркотични производни (независимо дали се използват като аналгетици, средства против кашлица или като заместващо лечение), антипсихотици, други бензодиазепини, използвани като анксиолитици или сънотворни, барбитурати, пропофол, кетамин, етомидат; седативни антидепресанти, H1-антихистамини от по-стари поколения и антихипертензивни лекарства с централно действие.

Алкохолът може значително да засили седативния ефект на мидазолам. Силно се препоръчва приемът на алкохол да се избягва при приложение на мидазолам (вж. точка 4.4).

Мидазолам понижава минималната алвеоларна концентрация (МАК) на инхалаторните анестетици.

Опиоиди:
Едновременната употреба на успокоителни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства като мидазолам с опиоиди увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния ефект на депресанти на ЦНС. Дозировката и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчно данни за оценка на безопасността на мидазолам по време на бременност. Проучванията върху животни не показват тератогенен ефект, но както при другите бензодиазепини е наблюдавана фетотоксичност.

Няма данни за експозиция на бременни жени през първите две тримесечия на бременността. Предполага се, че използването на бензодиазепини през първото тримесечие на бременността се свързва с увеличен риск от вродени аномалии.

Има съобщения, че прилагането на високи дози мидазолам през последното тримесечие от бременността, по време на раждане, или когато се прилага за увод в анестезия при цезарово сечение, предизвиква нежелани реакции при майката и плода (риск от инхалиране при майката, неритмична сърдечна дейност на плода, хипотония, лошо сучене, хипотермия и респираторна депресия при новороденото).

Освен това новородени от майки, които през последния етап от бременността са приемали хронично бензодиазепини, може да са развили физическа зависимост и да са изложени на известен риск от развитие на симптоми на отнемане в постнаталния период.

Следователно, мидазолам не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако това е категорично необходимо. Препоръчително е да се избягва употребата му при извършване на цезарово сечение.

При приложение на мидазолам поради хирургична операция близо до термина трябва да се има предвид риска за новороденото.

Кърмене

Мидазолам прониква в малки количества в кърмата. Майките, които кърмят, трябва да бъдат съветвани да прекъснат кърменето за 24 часа след приложението на мидазолам.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Седиране, амнезия, нарушено внимание и нарушена мускулна функция могат да повлияят неблагоприятно способността за шофиране и работа с машини. Преди да получи мидазолам пациентът трябва да бъде предупреден да не шофира и да не работи с машини, докато не се възстанови напълно. Лекарят трябва да прецени кога може да се възобновят тези дейности. Препоръчва се пациентът да бъде придружаван, когато се връща вкъщи след изписването от болницата.

Вероятността от нарушено внимание се повишава, ако пациентът не е спал достатъчно или е консумирал алкохол (вж. точка 4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани след инжектиране на мидазолам:

Честотата на нежеланите реакции се класифицира в следните категории:

Много чести	≥1/10
Чести	≥1/100 до <1/10
Нечести	≥1/1 000 до <1/100
Редки	≥1/10 000 до <1/1 000
Много редки	<1/10 000
С неизвестна честота	От наличните данни не може да бъде направена оценка

Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, ангиоедем, анафилактичен шок
Психични нарушения	
С неизвестна честота	Състояние на обърканост, дезориентация, емоционални нарушения и нарушения на настроението, промени в либидото Физическа лекарствена зависимост и синдром на отнемане Злоупотреба Парадоксални реакции * включително; неспокойство, възбуда, раздразнителност, нервност, враждебност, гняв, агресивност, безпокойство, кошмари, необичайни сънища, халюцинации, психози, неподходящо поведение и други неблагоприятни поведенчески ефекти, пароксизмално вълнение
Нарушения на нервната система	
С неизвестна честота	Неволни движения (включително тонични / клонични движения и мускулен тремор) *, хиперактивност * Седация (продължителна и следоперативна), намалено внимание, сънливост, главоболие, замаяност, атаксия, антероградна амнезия **, продължителността на която е пряко свързана с приложената доза Съобщава се за конвулсии при недоносени бебета и новородени Конвулсии при отнемане на лекарството

Сърдечни нарушения	
С неизвестна честота	Сърдечен арест, брадикардия, Синдром на Кунис****
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Хипотония, вазодилатация, тромбофлебит, тромбоза
Респираторни нарушения	
С неизвестна честота	Респираторна депресия, апнея, респираторен арест, диспнея, ларингоспазъм, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
С неизвестна честота	Гадене, повръщане, запек, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Обрив, уртикария, пруритус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота	Умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
С неизвестна честота	Падания, фрактури***
Социални предпоставки	
С неизвестна честота	Физическо насилие*

* Тези парадоксални реакции са били съобщавани особено при деца и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).
** Антероградна амнезия може все още да се наблюдава в края на процедурата, а в отделни случаи се съобщава за продължителна амнезия (вж. точка 4.4).
*** Има съобщения за падания и фрактури при ползватели на бензодиазепин. Рискът от падания и фрактури се увеличава при тези, които едновременно приемат успокоителни (включително алкохолни напитки), както и при хора в старческа възраст.
****особено след парентерално приложение
Зависимост:
Употребата на мидазолам, дори в терапевтични дози, може да доведе до развитие на физическа зависимост. След продължително интравенозно приложение прекъсването на приложението на лекарствения продукт, особено рязкото прекъсване, може да доведе до симптоми на отнемане, включително гърчове (вж. точка 4.4). Докладвани са злоупотреби.
Наблюдават се тежки сърдечносъдови нежелани реакции. По-вероятно е животозастрашаващи състояния да настъпят при възрастни над 60-годишна възраст и при тези с предшестваща дихателна недостатъчност или нарушена сърдечна функция, особено когато инжекцията се прави много бързо или когато се прилага висока доза (вж. точка 4.4).
Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София

тел.: +35928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Както другите бензодиазепини, мидазолам обикновено предизвиква сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането на мидазолам рядко е животозастрашаващо, ако лекарството е прието самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, сърдечно-респираторна депресия и в редки случаи до кома. При поява на кома, тя обикновено продължава няколко часа, но може да бъде протрахирана и циклична, особено при пациенти в старчески възраст. Ефектите на респираторна депресия на бензодиазепините са по-сериозни при пациенти с респираторно заболяване.
Бензодиазепините засилват ефектите на другите депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

Лечение
Проследяват се жизнените признаци на пациентите и се предприемат поддържащи мерки според клиничното състояние на пациента. По-специално, пациентите може да имат нужда от симптоматично лечение на сърдечно-респираторните ефекти или ефектите на централната нервна система.

При перорален прием трябва да се предотврати по-нататъшната абсорбция по подходящ начин, като например лечение до 1-2 часа с активен въглен. Ако активният въглен се използва при сънливи пациенти, защитата на дихателните пътища е задължителна. В случай на смесено поглъщане може да се предвиди стомашна промивка, но не като рутинна мярка.

При тежка депресия на ЦНС трябва да се има предвид употребата на флумазенил, бензодиазепинов антагонист.
Това трябва да се извърши само при строго наблюдение на състоянието на пациента. Той има кратък полуживот (около един час), поради това пациентите, на които е приложен флумазенил, се нуждаят от наблюдение след отзвучаване на ефекта му. Флумазенил трябва да се използва изключително внимателно при наличие на лекарства, които намаляват гърчовия праг (като например трициклични антидепресанти). За допълнителна информация относно правилната употреба на това лекарство, направете справка с информацията за предписване на флумазенил.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хипнотици и седативни средства (производни на бензодиазепините),
АТС код: N05CD08

Механизъм на действие
Централното действие на бензодиазепините се медиира чрез усилване на GABA-ергичната невротрансмисия в инхибиторните синапси. В присъствието на бензодиазепини афинитетът на GABA рецептора към невротрансмитера се засилва чрез положителна алостерична модулация, което води до засилено действие на освободената GABA върху постсинаптичния трансмембранен поток на хлорни йони.

Химически мидазолам е дериват на имидазобензодиазепиновата група. Въпреки че свободната основа е липофилно вещество със слаба разтворимост във вода, основният азот в позиция 2 на имидазобензодиазепиновия пръстен дава възможност на активното вещество на мидазолам да образува водоразтворими соли с киселини, като образуват стабилен и добре поносим инжекционен разтвор. Това заедно с бързата метаболитна трансформация е причината за бързото начало и кратката продължителност на действието. Поради ниската си токсичност, мидазолам има широк терапевтичен диапазон.

Фармакодинамични ефекти

Мидазолам има сънотворни и седативни ефекти, характеризиращи се с бързо начало и кратка продължителност. Той също така има анксиолитично, антиконвулсивно и мускулно-релаксиращо действие. Мидазолам нарушава психомоторната функция след еднократна и / или многократна доза, но причинява минимални хемодинамични промени.

След интрамускулно или интравенозно приложение настъпва краткотрайна антероградна амнезия (пациентът не помни събития, настъпили по време на максималната активност на веществото).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбция след интрамускулна инжекция

Абсорбцията на мидазолам от мускулната тъкан е бърза и пълна. Максимални плазмени концентрации се достигат за 30 минути. Абсолютната бионаличност след интрамускулно приложение е над 90%.

Абсорбция след ректално приложение

След ректално приложение мидазолам се абсорбира бързо. Максимални плазмени концентрации се достигат за 30 минути. Абсолютната бионаличност е около 50%.

Разпределение

Когато мидазолам се инжектира интравенозно, кривата плазмена концентрация-време показва една или две ясни фази на разпределение. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 0,7-1,2 l/kg. 96% - 98% от мидазолам се свързва с плазмените протеини. Основната част от свързването с плазмените протеини се пада на албумина. Мидазолам преминава бавно и в незначителни количества в цереброспиналната течност. Доказано е, че при хора мидазолам преминава бавно през плацентата и навлиза във феталното кръвообращение. Малки количества мидазолам са установени в кърмата. Мидазолам не е субстрат за транспортиращи лекарства.

Биотрансформация

Мидазолам се елиминира почти напълно чрез биотрансформация. Установено е, че частта от дозата, екстрахирана от черния дроб, е 30% - 60%. Мидазолам се хидроксилира от изоензимите CYP3A4 и CYP3A5 на цитохром P450 и основният метаболит в урината и плазмата е 1'-хидроксимидазолам (известен също като алфа-хидроксимидазолам). Плазмените концентрации на 1'-хидроксимидазолам са 12% от тези на изходното съединение. 1'-хидроксимидазолам е фармакологично активен, но допринася само минимално (около 10%) за ефектите на мидазолам, приложен интравенозно.

Елиминиране

При здрави доброволци елиминационният полуживот на мидазолам е между 1,5 и 2,5 часа. Елиминационният полуживот на 1'-хидроксимидазолам е по-кратък от 1 час. Следователно след приложение на мидазолам концентрацията на изходното съединение и основния метаболит намаляват паралелно. Плазменият клирънс е в границите на 300-500 ml/min. Метаболитите на

мидазолам се екскретират предимно по бъбречен път (60% - 80% от инжектираната доза) и се открива под формата на глюкуроконюгиран 1'-хидроксимидазолам. Под 1% от дозата се открива в урината като непроменено лекарство. Когато мидазолам се прилага чрез интравенозна инфузия, кинетиката му на елиминиране не се отличава от тази след болусна инжекция. Многократното приложение на мидазолам не индуцира лекарство-метаболизиращи ензими, участващи в биотрансформацията.

Фармакокинетика при специални популации

Пациенти в старческа възраст
При възрастни над 60-годишна възраст елиминационният полуживот може да бъде удължен до четири пъти.

Деца
Степента на ректална абсорбция при децата с подобна на тази при възрастните, но бионаличността с по-ниска (5% - 18%). Елиминационният полуживот след интравенозно и ректално приложение е по-кратък при деца на възраст 3-10 години (1-1,5 часа) в сравнение с възрастните. Разликата е в съответствие с повишения метаболитен клирънс при децата.

Новородени
При новородени елиминационният полуживот е средно 6-12 часа, което вероятно се дължи на незрялостта на черния дроб, а клирънсът е намален. Новородените със свързано с асфиксия чернодробно и бъбречно увреждане са изложени на риск да генерират неочаквано висока серумна концентрация на мидазолам поради значително намален и променлив клирънс (вж. точка 4.4).

Пациенти със затлъстяване
Средното време на полуживот е по-голямо при пациенти със затлъстяване в сравнение с пациенти, при които не се наблюдава затлъстяване (5,9 спрямо 2,3 часа). Това се дължи на увеличаване с приблизително 50% на обема на разпределение, коригиран за общото телесно тегло. Клирънсът не се различава значително при пациенти със затлъстяване и при пациенти без затлъстяване.

Пациенти с чернодробно увреждане
Елиминационният полуживот при циротични пациенти може да бъде удължен, а клирънсът по-малък в сравнение с тези показатели при здрави доброволци (вж. точка 4.4.).

Пациенти с бъбречно увреждане
Фармакокинетиката на несвързания мидазолам не се променя при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Фармакологично леко активният основен метаболит на мидазолам, 1'-хидроксимидазолам глюкуронид, който се екскретира чрез бъбреците, се натрупва при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Това натрупване води до продължителна седация. Следователно мидазолам трябва да се прилага внимателно и да се титрира до желания ефект (вж. точка 4.4).

Критично болни пациенти
Елиминационният полуживот на мидазолам с удължен до 6 пъти при критично болни пациенти.

Пациенти със сърдечна недостатъчност
Елиминационният полуживот е удължен при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност в сравнение със здрави доброволци (вж. точка 4.4.).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма предклинични данни от значение за предписващия лекар освен тези, които вече са включени в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се разрежда с други разтвори, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Съвместимостта трябва да се провери преди приложение, ако се смесва с други лекарства.

Мидазолам се утаява в разтвори, съдържащи бикарбонат. Теоретично разтворът за инжектиране на мидазолам вероятно е нестабилен в разтвори с неутрално или алкално pH. Ако мидазолам се смеси с албумин, амоксицилин натрий, ампицилин натрий, буметанид, дексаметазон натриев фосфат, дименхидринат, флоксацилин натрий, фуроземид, хидрокортизон натриев сукцинат, пентобарбитал натрий, перфеназин, прохлорперазин едизилат, ранитидин или тиопентал натрий или триметоприм-сулфаметоксазол, веднага се образува бяла утайка.
С натриев нафцилин веднага се образува помътняване, последвано от бяла утайка. С цефтазидим се образува помътняване.
С метотрексат натрий се образува жълта утайка. С клонидин хидрохлорид се образува оранжево оцветяване. С омепразол натрий се образува кафяво оцветяване, последвано от кафява утайка. С натриев фоскарнет се получава газ.
Освен това мидазолам не трябва да се смесва с ацикловир, албумин, алтеплаза, динатриев ацетазолам, диазепам, еноксимон, флекаинид ацетат, флуороурацил, имипенем, мезлоцилин натрий, фенобарбитал натрий, фенитоин натрий, калиев канреноат, сулбактам натрий, теофилин, трометамол, урокиназа.

6.3 Срок на годност

Срок на годност преди първото отваряне
3 години.

Срок на годност след първото отваряне
Мидазолам хамели 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор е предназначен за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Срок на годност след разреждане
Разреденият разтвор е химически и физически стабилен в продължение на 72 часа при температура 25°C.
От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте ампулата/флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се съхранява над 25°C.
Да не се замразява.
За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Мидазолам хамелн 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Безцветни стъклени ампули (стъкло тип I), които съдържат 2, 5 или 10 ml разтвор.

Размер на опаковките: Опаковки от 5 ампули от 2 ml
10 ампули от 2 ml
25 ампули от 2 ml
50 ампули от 2 ml
100 ампули от 2 ml
Опаковки от 5 ампули от 5 ml
10 ампули от 5 ml
25 ампули от 5 ml
50 ампули от 5 ml
100 ампули от 5 ml
Опаковки от 5 ампули от 10 ml
10 ампули от 10 ml
25 ампули от 10 ml
50 ампули от 10 ml
100 ампули от 10 ml

Безцветни стъклени флакони (стъкло тип I), които съдържат 50 ml разтвор, затворени с бромобутилова гумена запушалка.

Размер на опаковките: Опаковки от 1 флакон от 50 ml
5 флакони от 50 ml
10 флакони от 50 ml

Мидазолам хамелн 2 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Безцветни стъклени ампули (стъкло тип I), които съдържат 5 или 25 ml разтвор.

Размер на опаковките: Опаковки от 5 ампули от 5 ml
10 ампули от 5 ml
25 ампули от 5 ml
50 ампули от 5 ml
100 ампули от 5 ml
Опаковки от 5 ампули от 25 ml
10 ампули от 25 ml
10x5 ампули от 25 ml
5x10 ампули от 25 ml

Безцветни стъклени флакони (стъкло тип I), които съдържат 50 ml разтвор.

Размер на опаковките: Опаковки от 1 флакон от 50 ml
5 флакони от 50 ml
10 флакони от 50 ml

Мидазолам хамелн 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Безцветни стъклени ампули (стъкло тип I), които съдържат 1, 2, 3, 5, 10 или 18 ml разтвор.

Размер на опаковките: Опаковки от 5 ампули от 1 ml
10 ампули от 1 ml
25 ампули от 1 ml
50 ампули от 1 ml
100 ампули от 1 ml
Опаковки от 5 ампули от 2 ml
10 ампули от 2 ml
25 ампули от 2 ml
50 ампули от 2 ml
100 ампули от 2 ml
Опаковки от 5 ампули от 3 ml
10 ампули от 3 ml
25 ампули от 3 ml
50 ампули от 3 ml
100 ампули от 3 ml
Опаковки от 5 ампули от 5 ml
10 ампули от 5 ml
25 ампули от 5 ml
50 ампули от 5 ml
100 ампули от 5 ml
Опаковки от 5 ампули от 10 ml
10 ампули от 10 ml
25 ампули от 10 ml
50 ампули от 10 ml
100 ампули от 10 ml
Опаковки от 5 ампули от 18 ml
10 ампули от 18 ml
25 ампули от 18 ml
50 ампули от 18 ml
100 ампули от 18 ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съвместимост със следните инфузионни разтвори:
- 0,9% разтвор на натриев хлорид.
- Декстроза 5%.
- Декстроза 10%.
- Разтвор на Рингер.

Тези разтвори остават стабилни в продължение на 3 дни на стайна температура.

За да се избегнат несъвместимости с други разтвори, Мидазолам хамелн 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор не трябва да се смесва с други инфузионни разтвори, освен посочените по-горе (вж. точка 6.2. Несъвместимости)

Разтворът трябва да се прегледа визуално преди прилагане. Трябва да се използват само разтвори без видими частици.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln

Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2023 г.