

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20220075/2020115

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта	Приложение 1
Към Рег. №	
Разрешение №	63722-3, 12-10-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мидазолам Калцекс 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Мидазолам Калцекс 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

Midazolam Kalceks 1 mg/ml solution for injection/infusion
Midazolam Kalceks 5 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Midazolam Kalceks 1 mg/ml

1 ml от разтвора съдържа 1 mg мидазолам (като хидрохлорид).
Една ампула с 5 ml разтвор съдържа 5 mg мидазолам.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

1 ml от разтвора съдържа 5 mg мидазолам (като хидрохлорид).
Една ампула от 1 ml от разтвора съдържа 5 mg мидазолам.
Една ампула от 3 ml от разтвора съдържа 15 mg мидазолам.
Една ампула от 10 ml от разтвора съдържа 50 mg мидазолам.

Помощно вещество с известно действие

Midazolam Kalceks 1 mg/ml

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 3,5 mg натрий.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 3,15 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор.
pH 2,9-3,7
Осмолалитет: 275-305 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мидазолам Калцекс е краткодействащо сънотворен лекарствен продукт, който се прилага при следните индикации:

Възрастни:

- СЕДИРАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични и терапевтични процедури с или без локална анестезия
- АНЕСТЕЗИЯ
 - Премедикация преди въвеждане в анестезия
 - Въвеждане в анестезия



- Като седативен компонент при комбинирана анестезия
- СЕДИРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИ ОТДЕЛЕНИЯ

Деца:

- СЕДИРАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични или терапевтични процедури с или без локална анестезия
- АНЕСТЕЗИЯ
 - Премедикация преди въвеждане в анестезия
- СЕДИРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИ ОТДЕЛЕНИЯ

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

СТАНДАРТНА ДОЗИРОВКА

Мидазолам е мощно седативно лекарство, което изисква титриране на дозите и бавно приложение. Титрирането на дозите се препоръчва за безопасно постигане на желаното ниво на седиране според клиничното състояние на пациента, физическото състояние, възрастта и съпътстващата терапия. При пациенти над 60 годишна възраст, в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти и деца, дозата трябва да се определи с внимание, като трябва да се имат предвид рисковите фактори, свързани с всеки пациент. Стандартните дозировки са представени в таблицата по-долу. Допълнителна информация е предоставена в текста след таблицата.

Индикация	Възрастни < 60 години	Възрастни ≥ 60 години/в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти	Деца
Седиране при запазено съзнание	i.v. Начална доза: 2-2,5 mg Титриращи дози: 1 mg Обща доза: 3,5-7,5 mg	i.v. Начална доза: 0,5-1 mg Титриращи дози: 0,5-1 mg Обща доза: < 3,5 mg	i.v. при пациенти от 6 мес. – 5 години Начална доза: 0,05-0,1 mg/kg Обща доза: < 6 mg i.v. при пациенти от 6-12 години Начална доза: 0,025-0,05 mg/kg Обща доза: < 10 mg Ректално при деца > 6 месеца 0,3-0,5 mg/kg i.m. при деца от 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 Необходима е бавна титрация на дозата i.m. 0,025-0,05 mg/kg	Ректално при деца > 6 месеца 0,3-0,5 mg/kg i.m. при деца от 1-15 години 0,08-0,2 mg/kg
Анестезия въвеждане	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg без премедикация)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg без премедикация)	
Седативен компонент при комбинирана анестезия	i.v. интермитентни дози от 0,03-0,1 mg/kg или непрекъсната инфузия на 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. по-ниски дози от препоръчаните за възрастни < 60 years	



Седиране в отделения за интензивно лечение (ICU)	i.v. Натоварваща доза: 0,03-0,3 mg/kg с повишение от 1-2,5 mg Поддържаща доза: 0,03-0,2 mg/kg/h	i.v. при недоносени кърмачета < 32 гест. седмици 0,03 mg/kg/h i.v. при недоносени кърмачета > 32 гест. седмици и деца до 6 месеца 0,06 mg/kg/h i.v. при деца > 6 месеца Натоварваща доза: 0,05-0,2 mg/kg Поддържаща доза: 0,06-0,12 mg/kg/h
--	---	---

ДОЗИРАНЕ ПРИ СЕДИРАНЕ СЪС ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ

Мидазолам се прилага интравенозно за седиране при запазено съзнание преди диагностични или хирургични процедури. Подходящата доза се определя индивидуално. Лекарството не трябва да се прилага бързо или като болусна инжекция, а чрез титриране на дозата. Възможно е началото на седирането да варира индивидуално, в зависимост от физическото състояние на пациента и използвания метод на дозиране (напр. скорост на приложение, ниво на дозата). При необходимост, според индивидуалните нужди могат да се прилагат допълнителни дози. Началото на действието е приблизително 2 минути след инжектирането. Средното време за постигане на максимален ефект е приблизително от 5 до 10 минути.

Възрастни

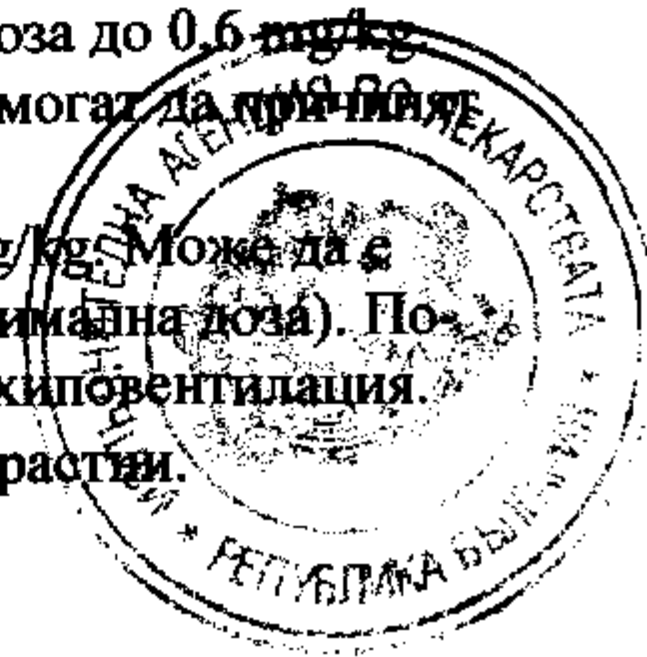
Мидазолам трябва да се прилага бавно венозно, със скорост приблизително 1 mg/30 секунди. При възрастни под 60 години началната доза от 2 до 2,5 mg се прилага около 5 до 10 минути преди началото на процедурата. Ако е необходимо, могат да бъдат приложени допълнителни дози от 1 mg. Средната обща доза е от 3,5 до 7,5 mg. Прилагането на обща доза по-висока от 5 mg обикновено не е необходимо.

Първоначалната доза за пациенти над 60 години, в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти е от 0,5 до 1 mg, приложена от 5 до 10 минути преди началото на процедурата. При необходимост могат да се прилагат допълнителни дози от 0,5 до 1 mg мидазолам. При тези пациенти може да отнеме повече време, за да се постигне максималният ефект; следователно допълнителните дози мидазолам трябва да се титрират много бавно и внимателно. Прилагането на обща доза по-висока от 3,5 mg обикновено не е необходимо.

Педиатрична популация

Интравенозно приложение: Мидазолам трябва да се титрира бавно до постигане на желания клиничен ефект. Първоначалната доза се прилага в продължение на 2 до 3 минути. За да се оцени напълно седативния ефект, трябва да изчакате още 2 до 5 минути, преди да започнете с процедурата или да повторите дозата. При необходимост от усилване на седативния ефект, продължете да прилагате допълнителни ниски дози, докато се достигне подходящото ниво на седиране. Кърмачета и деца под 5 години може да се нуждаят от значително по-високи дози (mg/kg) в сравнение с по-големи деца и юноши.

- Деца на възраст под 6 месеца: децата под 6 месеца са особено предразположени към развитие на обструкция на дихателните пътища и хиповентиляция. Следователно прилагането на седиране при запазено съзнание при деца под 6-месечна възраст не се препоръчва.
- Деца на възраст между 6 месеца до 5 години: началната доза е 0,05 до 0,1 mg/kg. За постигане на желания ефект може да е необходимо да се приложи доза до 0,6 mg/kg. Общата доза обаче не трябва да надвишава 6 mg. По-високите дози могат да причинят пролонгирано седиране и риск от хиповентиляция.
- Деца на възраст от 6 до 12 години: началната доза е 0,025 до 0,05 mg/kg. Може да е необходимо да се приложи обща доза от 0,4 mg/kg (10 mg като максимална доза). По-високите дози могат да причинят пролонгирано седиране и риск от хиповентиляция.
- Деца от 12 до 16 години: използвайте препоръчителните дози за възрастни.



Ректално приложение: Общата доза на мидазолам обикновено е между 0,3 до 0,5 mg/kg. Ректалното приложение на разтвора от ампулата се прилага с помощта на пластмасов апликатор, прикрепен към края на спринцовката. Ако обемът, който се прилага, е твърде малък, може да се добави допълнително вода до общо 10 ml. Цялата доза трябва да се прилага наведнъж. Избягвайте повторно ректално приложение. Ректално приложение не се препоръчва при деца под 6 месеца поради недостатъчните клинични данни относно тази възрастова група.

Интрамускулно приложение: дозите варират от 0,05 до 0,15 mg/kg. Обикновено не се налага доза по-голяма от 10 mg. Този начин на приложение на мидазолам трябва да се използва само в изключителни случаи.

Препоръчва се ректалното приложение, тъй като интрамускулното е болезнено. При деца с телесно тегло под 15 kg не се препоръчват разтвори на мидазолам с концентрация по-висока от 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да се разреждат до 1 mg/ml.

ДОЗИРАНЕ ПРИ АНЕСТЕЗИЯ ПРЕМЕДИКАЦИЯ

Премедикацията с мидазолам, приложена непосредствено преди процедурата, води до седиране (сънливост и намаляване на способността за разбиране) и предоперативно намаляване на паметта.

Мидазолам може да се прилага и в комбинация с антихолинергични лекарствени продукти. В такъв случай мидазолам се прилага интравенозно или интрамускулно (дълбоко мускулно, 20 до 60 минути преди въвеждане в анестезия), а при деца – за предпочитане е ректалното приложение (вж. по-долу). Пациентът трябва да бъде внимателно и постоянно наблюдаван след прилагане на премедикацията, тъй като чувствителността към лекарството варира и може да се появят симптоми на предозиране.

Възрастни

За предоперативно седиране и за заличаване на паметта за събитията преди операцията, препоръчителната доза пациенти с физическо състояние клас I и II стадий по ASA и при възрастни под 60-годишна възраст е 1 до 2 mg, приложени интравенозно, повторени при необходимост, или 0,07 до 0,1 mg/kg приложени интрамускулно. За пациенти над 60 години, пациенти с увредено физическо състояние или хронично болни пациенти дозата трябва да бъде намалена и да се прилага спрямо конкретния случай. Препоръчителната начална интравенозна доза е 0,5 mg и трябва бавно да се увеличава при необходимост. Препоръчителната интрамускулна начална доза е от 0,025 до 0,05 mg/kg. В случай на едновременно приложение на наркотични продукти, дозата на мидазолам трябва да бъде намалена. Обичайната доза е от 2 до 3 mg.

Педиатрична популация

Новородени и деца до 6-месечна възраст:

Това лекарство не се препоръчва при деца под 6-месечна възраст поради ограничение на наличните данни.

Деца над 6 месеца

Ректално приложение: Общата доза на мидазолам (обикновено варираща от 0,3 до 0,5 mg/kg) трябва да се прилага 15 до 30 минути преди въвеждането в анестезия. Ректалното приложение на разтвора от ампулата се прилага с помощта на пластмасов апликатор, прикрепен към края на спринцовката. Ако обемът, който се прилага, е твърде малък, може да се добави допълнително вода до общо 10 ml.

Интрамускулно приложение: Интрамускулното приложение е болезнено; следователно този метод на приложение трябва да се използва само в изключителни случаи. Ректалното приложение е за предпочитане. Все пак, дози между 0,08 до 0,2 mg/kg, приложени интрамускулно, са безопасни и ефективни. При деца между 1 и 15 години се изискват пропорционално по-високи дози в сравнение с тези при възрастни на база на телесно тегло.



При деца с телесно тегло под 15 kg не се препоръчва приложение на мидазолам в разтвор с концентрация по-висока от 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да се разреждат до 1 mg/ml.

ВЪВЕЖДАНЕ В АНЕСТЕЗИЯ

Възрастни

Ако мидазолам се използва за въвеждане в анестезия преди да са приложени други анестетици, индивидуалният отговор на пациента варира. Дозата трябва да се титрира до постигане на желания ефект. Дозата се увеличава в зависимост от възрастта и клиничното състояние на пациента. Ако мидазолам се използва преди или в комбинация с други интравенозни или инхалационни лекарства за въвеждане на анестезия, първоначалната доза на всеки лекарствен продукт трябва да бъде значително намалена, понякога до 25 % от обичайната начална доза на отделния продукт.

Желаното ниво на анестезия се достига чрез постепенно увеличаване на дозата. Интравенозната начална доза мидазолам трябва да бъде приложена бавно, на отделни стъпки. Всяко повишение от не повече от 5 mg трябва да се инжектира за 20 до 30 секунди, с интервали от около 2 минути между дозите.

- *За премедикирани възрастни под 60 годишна възраст* обикновено е достатъчна доза от 0,15 до 0,2 mg/kg, приложена интравенозно.
- *За непремедикирани възрастни под 60 годишна възраст* могат да се използват по-високи дози (0,3 до 0,35 mg/kg i.v.). Ако е необходимо да се довърши въвеждането в анестезия, се прилагат допълнителните дози до приблизително 25 % от първоначалната доза. Въвеждането може да се проведе и с инхалационен анестетик. При резистентни случаи за въвеждане може да се използва обща доза до 0,6 mg/kg, но високите дози могат да удължат периода на възстановяването от анестезия.
- *При премедикирани възрастни над 60 годишна възраст, пациенти в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти* дозата трябва да бъде значително намалена, напр. до 0,05 до 0,15 mg/kg, приложена интравенозно за 20 до 30 секунди, като се изчакват 2 минути за проявяване на ефекта от лекарството.
- *При непремедикирани възрастни над 60 годишна възраст* обикновено се изискват по-високи дози мидазолам за въвеждане: препоръчителната начална доза е 0,15 до 0,3 mg/kg. Пациенти без премедикация с тежко системно заболяване или друго увреждане обикновено се нуждаят от по-малка доза за въвеждане в анестезията. Начална доза от 0,15 до 0,25 mg/kg обикновено е достатъчна.

СЕДАТИВЕН КОМПОНЕНТ ПРИ КОМБИНИРАНА АНЕСТЕЗИЯ

Възрастни

Мидазолам може да бъде прилаган като седативен компонент в комбинирана анестезия чрез интермитентни, малки интравенозни дози (между 0,03 и 0,1 mg/kg) или чрез продължителна интравенозна инфузия (в границите между 0,03 и 0,1 mg/kg/час), обикновено в комбинация с аналгетици. Дозата и интервалите между дозите варират в зависимост от индивидуалната реакция на пациента.

При възрастни над 60 годишна възраст, пациенти в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти ще са необходими по-ниски дози за поддържане.

СЕДАРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ

Желаното ниво на седиране се постига чрез постепенно титриране на мидазолам, последвано от непрекъсната инфузия или от приложение на периодични болус дози. Мидазолам се прилага в зависимост от клиничните нужди и състоянието, възрастта и съпътстващото лечение на пациента (вж. точка 4.5).

Възрастни

Интравенозна натоварваща доза: 0,03 до 0,3 mg/kg, се прилагат бавно с постепенно повишение. Всяка доза от 1 до 2,5 mg трябва да се инжектира в продължение на 20 до 30 секунди, с интервали от 2 минути между дозите. За пациенти с хиповолемия,



вазоконстрикция или хипотермия, натоварващата доза трябва да бъде намалена или да се пропусне. Ако мидазолам се прилага заедно със мощни аналгетици, първо трябва да се прилагат аналгетиките, така че седативните ефекти на мидазолам да могат безопасно да се титрират на фона на предизвиканата аналгетика седация.

Интравенозна поддържаща доза: от 0,03 до 0,2 mg/kg/h. За пациенти с хиповолемия, вазоконстрикция или хипотермия, поддържащата доза трябва да бъде намалена. Нивото на седирание трябва да се оценява редовно. При продължително седирание може да се развие толерантност към мидазолам, при което може да се изисква увеличаване на дозата.

Педиатрична популация

Новородени и деца до 6-месечна възраст:

Мидазолам се прилага като непрекъсната интравенозна инфузия. Първоначалната доза за новородени в гестационна възраст < 32 седмица е 0,03 mg/kg/h (0,5 микрограма/kg/min), и за новородени в гестационна възраст > 32 седмица, както и за деца до 6-месечна възраст е 0,06 mg/kg/h (1 микрограм/kg/min).

Не се препоръчват интравенозни натоварващи дози при недоносени кърмачета, новородени и деца до 6-месечна възраст; по-скоро инфузията може да се пусне да тече по-бързо през първите няколко часа, за да се установят терапевтични плазмени нива. Скоростта на инфузия трябва често и внимателно да се преоценява особено през първите 24 часа, за да се избере най-ниската възможна ефективна доза и да се предотврати натрупването на лекарството. Необходимо е внимателно наблюдение на дихателната честота и кислородната сатурация.

Деца над 6-месечна възраст:

На интубирани и вентилирани деца трябва да се прилага натоварваща доза от 0,05 до 0,2 mg/kg i.v., бавно в продължение на 2 до 3 минути до постигане на желанния ефект.

Мидазолам не трябва да се прилага като бърза интравенозна инжекция. След натоварващата доза, мидазолам се прилага като непрекъсната инфузия от 0,06 до 0,12 mg/kg/h (1 до 2 микрограма/kg/min). При необходимост скоростта на инфузията може да бъде увеличена или намалена (обикновено 25 % от първоначалната или следващата скорост на инфузия) или се прилагат интравенозно допълнителни дози мидазолам за поддържане или увеличаване на желанния ефект.

Ако инфузията на мидазолам се започне при хемодинамично нестабилни пациенти, обичайната натоварваща доза трябва да се титрира с малки повишения и пациентът да се следи за хемодинамични промени (например хипотония). Тези пациенти са по-чувствителни към потискащия ефект на мидазолам върху дишането и е необходимо внимателно наблюдение на дихателната честота и кислородната сатурация на пациента.

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

Специални популации

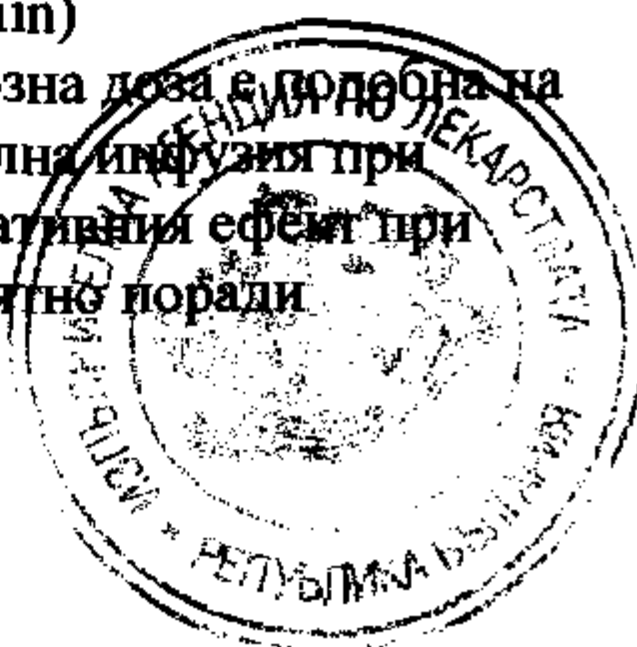
Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) мидазоламът може да бъде придружен от по-изразена и продължителна седация, вероятно включваща клинично значима респираторна и сърдечно-съдова депресия.

Следователно мидазолам трябва да се дозира внимателно при тази група пациенти и да се титрира за желанния 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. Въпреки това, след продължителна инфузия при пациенти на интензивно лечение (ICU), средната продължителност на седативния ефект при популацията с бъбречна недостатъчност е значително увеличена най-вероятно поради натрупване на глюкуронид на 1'-хидроксимидазолам (вж. точка 4.4 и 5.2).



Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане намалява клирънса на интравенозно приложения мидазолам с последващо удължаване на терминалния полуживот. Това може да доведе до по-силен и продължителен клиничен ефект. Необходимата доза мидазолам може да бъде намалена и жизнените показатели трябва да бъдат правилно проследявани (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Вижте по-горе и точка 4.4.

Начин на приложение

За интравенозна, интрамускулна и ректална употреба.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Използване на това лекарство при седиране на пациенти със запазено съзнание и с тежка респираторна недостатъчност или остра депресия на дихателните функции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мидазолам трябва да се прилага само от опитни лекари в обстановка, напълно оборудвана за наблюдение и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция, или от лица, специално обучени за разпознаване и лечение на нежеланите реакции, включително дихателна и сърдечна реанимация. Докладвани са тежки кардио-респираторни нежелани реакции, включително респираторна депресия, апнея, спиране на дишането и/или сърдечен арест. Подобни животозастрашаващи усложнения е по-вероятно да възникнат, когато инжектирането се прилага твърде бързо или когато се прилага висока доза (вж. точка 4.8).

Бензодиазепините не се препоръчват за основно лечение на психотични заболявания.

Необходимо е специално внимание при седиране на пациенти със запазено съзнание и с нарушена дихателна функция.

Педиатричните пациенти под 6-месечна възраст са особено предразположени към развитие на обструкция на дихателните пътища и хиповентиляция. Ето защо е от съществено значение да се титрира дозата с малки увеличения на клиничния ефект и внимателно да се следи дихателната честота и кислородната сатурация.

След прилагането на мидазолам като премедикация, пациентът трябва да се държи под внимателно наблюдение, тъй като индивидуалната чувствителност варира и могат да се появят симптоми на предозиране.

Необходимо е специално внимание при прилагане на мидазолам на пациенти с висок риск:

- възрастни пациенти над 60 годишна възраст
- хронично болни и пациенти в увредено физическо състояние, напр.:
 - пациенти с хронична дихателна недостатъчност
 - пациенти с хронична бъбречна недостатъчност
 - пациенти с нарушена чернодробна функция (бензодиазепините могат да ускорят развитието или да изострят енцефалопатията при пациенти с тежко чернодробно увреждане)
 - пациенти с нарушена сърдечна функция
 - педиатрични пациенти, особено тези със сърдечно-съдова нестабилност

По-ниски дози трябва да се прилагат при пациенти с висок риск (вж. точка 4.2) и те трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани за ранни признаци на нарушение на жизнените функции.



Както при всяко лекарство, което има потискащи ЦНС и/или миорелаксанти свойства, е необходимо особено внимание при прилагането на мидазолам при пациенти с миастения гравис.

Толерантност

Съобщава се за известна загуба на ефикасност при използване на мидазолам за продължително седиране в интензивните отделения.

Зависимост

Когато мидазолам се използва при продължително седиране в интензивните отделения, трябва да се вземе предвид възможното развитие на физическа зависимост. Рискът от развитие на зависимост се увеличава с по-високи дози и по-голяма продължителност на лечението; той е по-висок и при пациенти, които имат анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или наркотици (вж. точка 4.8).

Симптоми на отнемане

При продължително лечение с мидазолам при интензивно лечение може да се развие физическа зависимост. Следователно рязкото прекратяване на лечението води до симптоми на отнемане. Следните симптоми могат да се появят: главоболие, диария, мускулна болка, тревожност, напрежение, неспокойствие, объркване, раздразнителност, нарушения на съня, промени в настроението, халюцинации и гърчове. В тежки случаи могат да се появят следните симптоми: деперсонализация, изтръпване и мравучкане на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт. Тъй като рискът от симптоми на отнемане е по-висок след рязко прекратяване на лечението, се препоръчва постепенно намаляване на дозите.

Амнезия

При терапевтични дози може да настъпи антероградна амнезия, като рискът се увеличава при по-високи дози (в някои ситуации този ефект е много желан, преди всичко преди и по време на хирургични и диагностични процедури), продължителността на които е пряко свързана с прилаганата доза. Продължителната амнезия може да причини проблеми в амбулаторните пациенти, които се изписват след процедурата. След получаване на мидазолам парентерално, пациентите трябва да бъдат изписани от болницата или изпратени в кабинет, само ако са придружени от придружител.

Парадоксални реакции

Парадоксални реакции като безпокойство, възбуда, раздразнителност, неволеви движения (включително тонични/клонични конвулсии и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, заблуда, гняв, агресивност, тревожност, кошмари, халюцинации, психози, неподходящо поведение и други неблагоприятни поведенчески ефекти, пароксизмална възбуда и нападение са съобщени при употреба на мидазолам. Такива реакции могат да възникнат, когато се използват високи дози и/или лекарството се прилага бързо. Подобни реакции са по-разпространени при деца и пациенти в старческа възраст. В случай на тези реакции трябва да се обмисли прекратяване на лекарството.

Променено елиминиране на мидазолам

Елиминиране на мидазолам може да бъде намалено при пациенти, приемащи вещества, които инхибират или индуцират изоензим CYP3A4, и дозата на мидазолам може да се наложи съответно да се коригира (вж. точка 4.5).

Времето за елиминиране на мидазолам може също да бъде удължено при пациенти с чернодробна дисфункция и нисък сърдечен дебит и при новородени (вж. точка 5.2).

Сънна апнея

Ампулите мидазолам трябва да се използват с изключително внимание при пациенти със синдром на сънна апнея и пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани.

Недоносени кърмачета и новородени



Поради повишен риск от апнея е необходимо изключително внимание при седиране на недоносени новородени и недоносени неинтубирани кърмачета. Необходимо е внимателно наблюдение на дихателната честота и кислородната сатурация.

Бързото инжектиране трябва да се избягва при новородени.

Новородените имат незрели органи и/или намалена функция на органи и поради това са по-чувствителни към дълбоки и/или продължителни ефекти на мидазолам върху дихателната система.

Докладвани са нежелани хемодинамични реакции при деца със сърдечно-съдова нестабилност; при тези пациенти трябва да се избягва бързо интравенозно приложение.

Педиатрични пациенти под 6 месечна възраст

За тези пациенти мидазолам е показан за седиране само в интензивните отделения.

Деца под 6-месечна възраст са особено предразположени към развитие на обструкция на дихателните пътища и хиповентиляция. Поради това се изисква титриране с малки увеличения на дозата до достигане на клиничен ефект и внимателно наблюдение на дихателната честота и кислородната сатурация (вж. също и точка "Недоносени кърмачета и новородени" по-горе).

Едновременната употреба с алкохол/депресанти на ЦНС

Едновременната употреба на мидазолам с алкохол и/или депресанти на ЦНС трябва да се избягва. Едновременната употреба може да усилва клиничния ефект на мидазолам, причинявайки дълбока седация която може да доведе до кома или смърт или клинично значима респираторна депресия (вж. точка 4.5).

Риск от едновременна употреба на опиоиди

Едновременната употреба на Мидазолам Калцекс и опиоиди може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване на седативни лекарства като бензодиазепини или свързани с тях лекарства като Мидазолам Калцекс с опиоиди трябва да бъде запазено за пациенти, за които алтернативни възможности за лечение не са възможни. Ако се вземе решение за предписване на Мидазолам Калцекс едновременно с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка (вж. също общата препоръка за дозата в точка 4.2).

Пациентите трябва да се следят внимателно за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. В това отношение силно се препоръчва да се информират пациентите и лицата, които се грижат за тях (където е приложимо), за да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици

Използването на мидазолам, както и други бензодиазепини, трябва да се избягва при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици.

Критерии за изписване

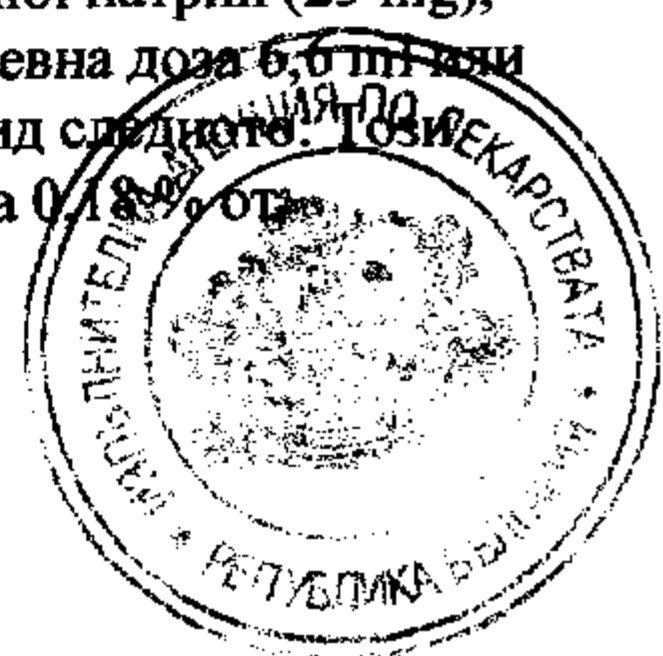
След прилагане на мидазолам, пациентите могат да бъдат изписани от болница или изпратени в консултативна зала само когато това е препоръчано от лекуващия лекар и ако пациента е с придружител. Пациентът не трябва да се оставя без надзор след изписването.

Помощни вещества

Midazolam Kalceks 1 mg/ml

В дневна доза до 6,5 ml този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Ако се прилага дневна доза 6,6 ml или повече (еквивалентна на повече от 1 mmol натрий), трябва да се има предвид следното. Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,18 mmol от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml



В дневна доза до 7,3 ml този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Ако се прилага дневна доза 7,4 ml или повече (еквивалентна на повече от 1 mmol натрий), трябва да се има предвид следното: Този лекарствен продукт съдържа 3,15 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,16 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Мидазолам се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Инхибиторите и индукторите на CYP3A имат потенциал съответно да увеличат и намалят плазмените концентрации и впоследствие ефектите на мидазолам, изискващи съответно коригиране на дозата.

Фармакокинетичните взаимодействия с инхибитори или индуктори на CYP3A4 са по-изразени след перорално приложение на мидазолам в сравнение с интравенозното приложение, по-специално тъй като CYP3A4 се открива в горните отдели на стомашно-чревния тракт. Това е така, защото за пероралния път на въвеждане системният клирънс и наличността ще се променят, докато при парентерално приложение значение има само промяната в системния клирънс. След еднократна интравенозна доза на мидазолам промяната в максималния клиничен ефект вследствие на инхибирането на CYP3A4 ще бъде незначителна, докато продължителността на ефекта може да бъде удължена. Въпреки това, след продължително приложение на мидазолам, величината и продължителността на ефекта ще се увеличат с инхибиране на CYP3A4.

Няма налични проучвания за ефекта на CYP3A4 върху фармакокинетиката на мидазолам след ректално и интрамускулно приложение. Очаква се, че тези взаимодействия са по-слабо изразени при ректален път на въвеждане, отколкото при перорален път поради заобикаляне на стомашно-чревния тракт, докато след интрамускулно приложение ефектите на CYP3A4 модулация не трябва да се различават съществено от тези, наблюдавани при интравенозно приложение.

Поради това се препоръчва внимателно мониториране на клиничният ефект и жизнените показатели по време на употребата на мидазолам, като се вземе предвид, че клиничният ефект на мидазолам може да бъде по-силен и по-продължителен след съвместното приложение на инхибитор на CYP3A4, дори ако той е приложен само веднъж. По-специално, прилагането на високи дози или продължителни инфузии на мидазолам при пациенти, получаващи мощни инхибитори на CYP3A4 (например по време на интензивна терапия), може да причини дълготрайни хипнотични ефекти, забавено възстановяване от анестезия и респираторна депресия, поради което е необходима корекция на дозата. Ефектът на мидазолам може да бъде по-слаб и да продължи по-кратко, когато се прилага едновременно с CYP3A индуктор и затова при необходимост от едновременното им приложение, може да се наложи прилагането на по-висока доза.

С индуцирането на CYP3A4 трябва да се има предвид, че процесът на индуциране се нуждае от няколко дни, за да достигне максималния си ефект, а също и няколко дни, за да се разсее. За разлика от няколкодневно лечение с ензимен индуктор, краткосрочното лечение се очаква да доведе до по-слабо изразени лекарствени взаимодействия с мидазолам. При мощните индуктори обаче значителна индукция дори след краткосрочно лечение не може да бъде изключена. Не е известно, дали мидазолам променя фармакокинетиката на други лекарства.

Лекарства, които инхибират CYP3A

Азолови антимиотици:

- Кетоконазол повишава плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам 5 пъти, докато терминалният полуживот се увеличава приблизително 3 пъти. Ако парентерално приложен мидазолам се прилага едновременно с мощния CYP3A инхибитор кетоконазол, това трябва да се извършва в интензивно отделение или подобна



обстановка, с условия за непрекъснато клинично наблюдение и възможности за подходящо лечение в случай на респираторна депресия и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли внимателно дозиране и коригиране на дозата, особено ако се прилага повече от една интравенозна доза мидазолам. Същата препоръка може да се прилага и за други азолови антимиотици (вж. по-нататък), тъй като се отчита повишен седативен ефект на интравенозно прилагания мидазолам, макар и в по-малка степен.

- Вориконазол повишава плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам трикратно, докато полуживотът на елиминиране също се увеличава приблизително 3-4 пъти.
- Флуконазол и итраконазол повишават плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам 2-3 пъти, свързано с удължаване на терминалния полуживот 2,4 пъти за итраконазол и 1,5 пъти за флуконазол съответно.
- Посаконазол повишава плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам приблизително 2 пъти.

Трябва да се има предвид, че след перорално приложение експозицията на мидазолам ще бъде значително по-висока от тази на гореспоменатите, особено с кетоназол, итраконазол и вориконазол.

Ампулите мидазолам не са показани за перорално приложение.

Макролидни антибиотици

- Еритромицин води до повишаване на плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам приблизително 1,6-2 пъти, което е свързано с удължаване на терминалния полуживот на мидазолам с 1,5-1,8 пъти.
- Кларитромицин увеличава плазмените концентрации на мидазолам до 2,5 пъти, и терминалния полуживот е удължен 1,5-2 пъти.

Допълнителна информация от мидазолам, прилаган перорално

- Телитромицин повишава плазмените нива на перорален мидазолам с 6 пъти.
- Рокситромицин: Въпреки че няма налични данни за ефекта на рокситромицин върху интравенозно приложен мидазолам, лекият ефект върху терминалния полуживот на таблетка мидазолам (удължаване с приблизително 30 %) показва, че ефектът на рокситромицин върху интравенозно приложен мидазолам може да бъде незначителен.

Интравенозни анестетици

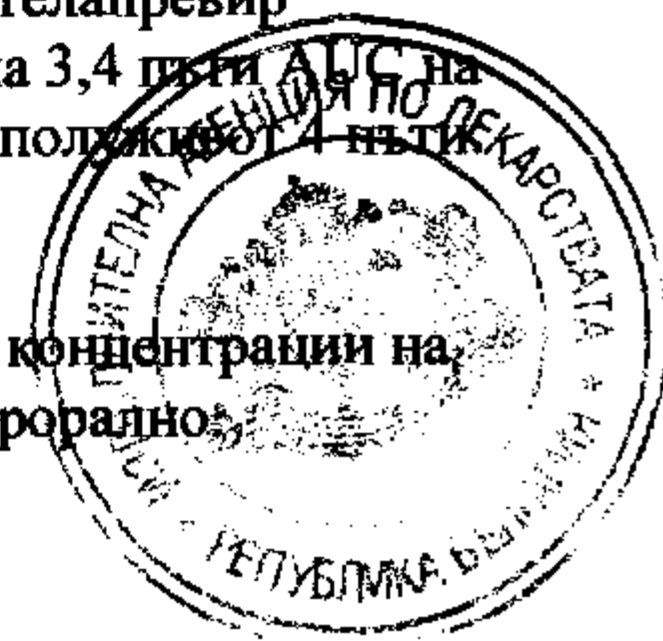
- Разпределението на интравенозния мидазолам също е променено от венозен пропофол (AUC и полуживотът се увеличава с 1,6 пъти).

HIV протеазни инхибитори

- Саквинавир и други HIV (човешки имунодефицитен вирус) протеазни инхибитори: Едновременното приложение с протеазни инхибитори може да доведе до значително повишаване на концентрацията на мидазолам. При едновременното приложение с лопинавир, подсилващ ефекта на ритонавир, плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам се повишават около 5,4 пъти, свързано с подобно повишаване на терминалния полуживот. Ако парентерално приложен мидазолам се прилага едновременно с HIV протеазни инхибитори, лечението трябва да следва описанието в горния раздел за азолови антимиотици, кетоназол.
- Протеазни инхибитори на вируса на хепатит С (HCV): Боцепревир и телапревир намаляват клирънса на мидазолам. Този ефект води до увеличаване на 3,4 пъти AUC на мидазолам след i.v. приложение и удължава неговия елиминационен полуживот 4 пъти.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

Въз основа на данните за други CYP3A4 инхибитори се очаква плазмените концентрации на мидазолам да бъдат значително по-високи, когато мидазолам се прилага перорално.



Следователно протеазните инхибитори не трябва да се прилагат едновременно с перорално приложен мидазолам.

Блокери на калциевите канали

- **Дилтиазем:** Прилагането на еднократна доза дилтиазем, давана на пациенти подложени на байпас на коронарната артерия, повишава плазмената концентрация на интравенозно прилаган мидазолам с приблизително 25%, и терминалният полуживот се удължава с 43%. Това е по-малко от 4-кратното увеличение, наблюдавано след перорално приложение на мидазолам.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Верапамил повишава плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам 3-кратно. Терминалният полуживот на мидазолам се удължава с 41%.

Различни лекарства/растителни продукти

- Едновременното приложение на аторвастатин повишава плазмените концентрации на интравенозно прилагания мидазолам с 1,4 пъти в сравнение с контролната група.
- Интравенозният фентанил е слаб инхибитор на елиминирането на мидазолам: AUC и полуживотът на i.v. мидазолам се увеличават 1,5 пъти в присъствието на фентанил.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

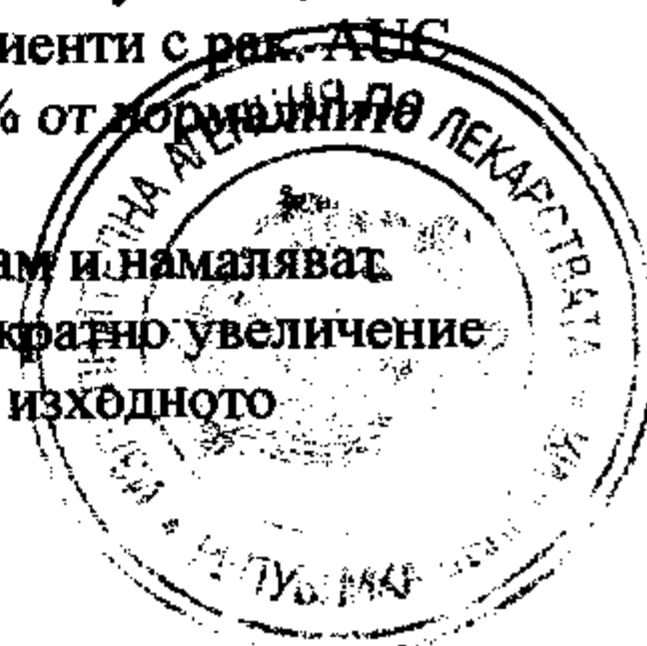
- Нефазодон повишава плазмените концентрации на перорален приложен мидазолам с 4,6 пъти, а терминалния полуживот е удължен 1,6 пъти.
- Установено е, че инхибиторите на тирозин киназата са мощни инхибитори на CYP3A *in vitro* (иматиниб, лапатиниб) или *in vivo* (иделалисиб). След едновременно приложение на иделалисиб, пероралната експозиция на мидазолам се увеличава средно 5,4 пъти.
- NK1 рецепторни антагонисти (апрепитант, нетюпитант, казопрепитант) в зависимост от дозата увеличават плазмените концентрации на перорален мидазолам до около 2,5-3,5 пъти и увеличават терминалния полуживот с приблизително 1,5-2 пъти.
- За редица лекарства или билкови продукти се наблюдава слабо взаимодействие с елиминирането на мидазолам при съпътстващи промени в експозицията му (< 2-кратна промяна в AUC) (еверолимус, циклоспорин, симепревир, пропиверин). Очаква се тези слаби взаимодействия да бъдат допълнително облекчени след i.v. приложение.

Лекарства, които индуцират CYP3A

- Рифампицин намалява плазмените концентрации на интравенозно прилаган мидазолам с 60 % след прилагане на 600 mg/ден рифампицин в продължение на 7 дни. Терминалният полуживот намалява с приблизително 50 до 60 %.
- Тикагрелор е слаб индуктор на CYP3A, но има само малки ефекти върху интравенозно прилаганите мидазолам (-12%) и 4-хидроксимидазолам (-23%).

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Рифампицин намалява плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам с 96 % при здрави лица, като психомоторните му ефекти са изчезнали напълно.
- Карбамазепин/фенитоин: Многократните дози карбамазепин или фенитоин намаляват плазмената концентрация на перорално приложен мидазолам с до 90 % и крайният полуживот е съкратен с 60%.
- Много силната индукция на CYP3A4, наблюдавана след митотан или ензалутамид, води до дълбоко и дълготрайно намаляване на нивата на мидазолам при пациенти с рак. AUC на перорално приложен мидазолам се понижава съответно до 5% и 14% от нормалните стойности.
- Клобазам и ефавиренц са слаби индуктори на метаболизма на мидазолам и намаляват AUC на основното съединение с приблизително 30%. Получава се 4-5-кратно увеличение на съотношението на активния метаболит (1'-хидроксимидазолам) към изходното съединение, но клиничното значение на това не е известно.



- Вермурафениб модулира CYP изозимите и е слаб индуктор на CYP3A4: прилагането на многократна доза доведе до средно намаляване на оралната експозиция на мидазолам с 39% (до 80% при някои пациенти).

Растителни продукти и храна

- Жълтият кантарион намалява плазмените концентрации на мидазолам с около 20-40%, свързани с намаляване на терминалния полуживот с около 15-17%. В зависимост от специфичния екстракт от жълт кантарион, индуциращият CYP3A4 ефект може да варира.

Допълнителна информация от перорален мидазолам

- Кверцетинът (съдържащ се също в Гинко билоба) и Женшен имат слаб индуциращ ензимите ефект и намаляват експозицията на мидазолам след пероралното му приложение с приблизително 20-30%.

Остро изместване на протеини

- Валпроева киселина: повишената концентрация на свободен мидазолам поради изместване от местата на свързване на плазмените протеини с валпроева киселина не може да бъде изключена, въпреки че клиничната значимост на такова взаимодействие не е известна.

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременното приложение на мидазолам с други седативни/сънотворни лекарствени продукти и депресантите на ЦНС (включително алкохол) може да доведе до засилено седирание и сърдечно-респираторна депресия.

Те включват производни на опиати (независимо дали се използват като аналгетици, антитусива или субституираща терапия), антипсихотици, други бензодиазепини, използвани като анксиолитици или хипнотици, барбитурати, пропофол, кетамин, етомидат, седативни антидепресанти, H1-антихистамини и антихипертензивни с централно действие.

Опиати

Едновременната употреба на седативни лекарства като бензодиазепини или свързани с тях лекарства като Мидазолам Калцекс с опиоиди увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради добавъчен депресиращ ефект върху ЦНС. Дозировката и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

Алкохолът може значително да засили седативния ефект на мидазолам. Приемът на алкохол трябва категорично да се избягва в случай на приложение на мидазолам (вж. точка 4.4). Мидазолам намалява минималната алвеоларна концентрация на инхалационни анестетици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за да се оцени безопасността на мидазолам по време на бременност. Проучванията при животни не показват тератогенен ефект, но при употреба на други бензодиазепини е била наблюдавана фетотоксичност. Няма данни за употребата на лекарството през първите два триместъра на бременността.

Предполага се повишен риск от вродена малформация, свързан с употребата на бензодиазепини през първия триместър на бременността.

Прилагането на високи дози мидазолам през последния триместър на бременността, по време на раждането или когато се използва като индукционен агент на анестезия при цезарово сечение, се съобщава, че предизвиква неблагоприятни ефекти за майката или плода (висок риск от вдишване при майката, нарушения в сърдечната честота на плода, хипотония, дълго смячане, хипотермия и респираторна депресия при новороденото).

Освен това, бебетата, родени от майки, получавали бензодиазепини хронично по време на последния етап от бременността, може да развият физическа зависимост и могат да бъдат изложени на някакъв риск от развитие на симптоми на отнемане в следродилния период.



Следователно мидазолам не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е напълно необходимо. За предпочитане е да се избягва използването му при цезарово сечение. Рискът за новородените трябва да се вземе предвид в случай на прилагане на мидазолам при всяка операция в близост до термина.

Кърмене

Мидазолам преминава в ниски количества в кърмата. Кърмещите майки трябва да бъдат посъветвани да преустановят кърменето за 24 часа след приложението на мидазолам.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мидазолам повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Седиране, амнезия, нарушено внимание и засягане на мускулната функция могат да повлияят неблагоприятно върху способността за шофиране или работа с машини. Преди прием на мидазолам, пациентът трябва изрично да бъде предупреден да не шофира или да работи с машини, докато не се възстанови напълно. Лекарят трябва да реши кога тези дейности могат да бъдат възобновени. Препоръчва се пациентът да бъде придружен, когато се връща у дома след изписването.

Ако се усеща недостиг на сън или се консумира алкохол, вероятността от нарушена бдителност може да се увеличи (вж. точка 4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

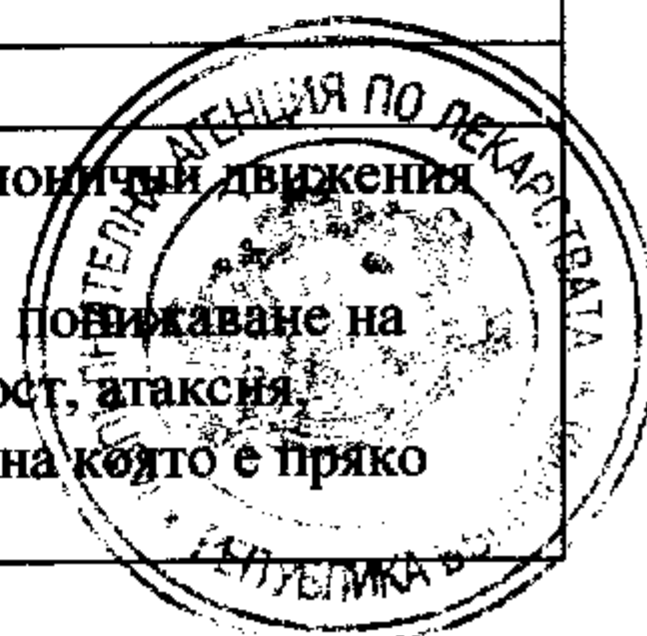
Категориите за честота по MedDRA конвенцията са както следва:

Много чести: $\geq 1/10$;
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$;
Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$;
Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$;
Много редки: $< 1/10\,000$;

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Съобщава се за следните нежелани реакции при инжектиране на мидазолам:

Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, ангиоедем, анафилактичен шок
Психични нарушения	
С неизвестна честота	Състояние на объркване, дезориентация, нарушения в емоциите и настроението, промени в либидото Парадоксални реакции* включително безпокойство, възбуда, раздразнителност, нервност, враждебност, гняв, агресивност, тревожност, кошмари, абнормни сънища, халюцинации, психози, неподходящо поведение и други неблагоприятни поведенчески ефекти, пароксизмална възбуда Физическа зависимост от лекарството и синдром на отнемане Злоупотреба
Нарушения на нервната система	
С неизвестна честота	Неволеви движения (включително тонични/клонични движения и мускулен тремор)*, хиперактивност* Седиране (продължителна и следоперативна), повишаване на бдителността, сънливост, главоболие, замаяност, атаксия, антероградна амнезия**, продължителността на която е пряко свързана с приложената доза



	Има съобщения за гърчове при недоносени кърмачета и новородени. Конвулсии при отнемане
Сърдечни нарушения	
С неизвестна честота	Сърдечен арест, брадикардия, синдром на Кунис***
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Хипотония, вазодилатация, тромбофлебит, тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота	Респираторна депресия, апнея, спиране на дишането, диспнея, ларингоспазъм, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	
С неизвестна честота	Гадене, повръщане, констипация, 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*

* Има съобщения за парадоксални реакции сред деца и възрастни хора, в частност (вж. точка 4.4).

** Антероградната амнезия може да продължи до края на процедурата и са съобщени няколко изолирани случая с продължителна амнезия (вж. точка 4.4).

*** Особено след парентерално приложение.

**** Има съобщения за падания и счупвания при потребители на бензодиазепин. Рискът от падания и фрактури е по-висок при тези, които приемат допълнителни седативи (включително алкохолни напитки) и при пациенти в напреднала възраст.

Бъбречно увреждане: По-голяма е вероятността от нежелани лекарствени реакции при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Зависимост: Употребата на мидазолам може да причини развитие на физическа зависимост, дори ако се използва в терапевтични дози. Прекратяването (особено рязкото прекратяване) на лечението след продължително интравенозно приложение може да причини симптоми на отнемане, включително гърчове (вж. точка 4.4). Съобщавани са случаи на злоупотреба с лекарството.

Наблюдавани са тежки кардио-респираторни нежелани реакции. Опасните за живота усложнения са по-разпространени при възрастни над 60 години и пациенти с предшестваща дихателна недостатъчност или нарушена сърдечна функция, особено когато скоростта на приложение е твърде бърза или дозата е висока (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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми

Подобно на други бензодиазепини, мидазолам често причинява сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането с мидазолам рядко е животозастрашаващо, ако лекарството се приема самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, кардио-респираторна депресия и в редки случаи до кома. Комата, ако се появи, обикновено трае няколко часа, но може да е по-продължителна и циклична, особено при пациенти в старческа възраст. Ефектите на респираторната депресия на бензодиазепините са по-тежки при пациенти с респираторни заболявания. Бензодиазепините засилват ефектите на други депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

Лечение

Жизнените показатели на пациента трябва да се наблюдават и да се започне поддържащо лечение според клиничното състояние на пациента. По-специално, пациентите може да се нуждаят от симптоматично лечение на сърдечно-респираторните ефекти или ефектите от страна на централната нервна система.

При перорален прием, по-нататъшното усвояване трябва да бъде предотвратено, като се използва подходящ метод, напр. лечение в рамките на 1-2 часа с активен въглен. Ако се използва активен въглен, защитата на дихателните пътища е наложителна за сънливи пациенти. В случай на смесено поглъщане може да се обсъди стомашна промивка, но не като рутинна мярка.

Ако депресията на централната нервна система е тежка, помислете за употребата на флумазенил, бензодиазепинов антагонист. Това трябва да се извърши само при строго наблюдение на състоянието на пациента. Той има кратък полуживот (около час), поради което пациентите, на които е приложен, се нуждаят от наблюдение след отзвучаване на ефекта му.

Флумазенил трябва да се използва с изключително внимание при наличие на други лекарства, които намаляват гърчовия праг (напр. трициклични антидепресанти). Вижте информацията за предписване на флумазенил, за да получите допълнителна информация относно правилната употреба на това лекарство.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хипнотици и седативни лекарства, бензодиазепинови производни, АТС код: N05CD08.

Мидазолам е производно на имидазобензодиазепиновата група. Свободната основа е липофилно вещество и има ниска разтворимост във вода.

Основният азотен атом на втора позиция в системата на имидазобензодиазепиновия пръстен позволява на мидазолам да образува водоразтворими соли с киселини, като се получава стабилен и добре поносим инжекционен/инфузионен разтвор.

Механизъм на действие

Централните действия на бензодиазепините се медиатират чрез подобряване на GABA-ергичната невротрансмисия при 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 хлориден йонен поток.

Фармакодинамични ефекти

Фармакологичният ефект на мидазолам се характеризира с кратка продължителност поради бърза метаболитна трансформация за кратко време. Мидазолам има мощен седативен и индуциращ съня ефект. Освен това, той има анксиолитично, антиконвулсивно и миорелаксиращо действие.



Мидазолам нарушава психомоторната функция след единична и/или многократни дози, но причинява минимални хемодинамични промени.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция след мускулно приложение

Мидазолам се абсорбира бързо и напълно от мускулната тъкан. Пиковата плазмена концентрация се достига в рамките на 30 минути. Абсолютната бионаличност след интрамускулно приложение е над 90 %.

Абсорбция след ректално приложение

Мидазолам се абсорбира бързо след ректално приложение. Пиковата плазмена концентрация се достига за около 30 минути. Абсолютната бионаличност е приблизително 50 %.

Разпределение

Когато мидазолам се инжектира интравенозно, кривата плазмена концентрация във времето показва една или две ясни фази на разпределение. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 0,7 до 1,2 l/kg.

96-98% от мидазолам се свързва с плазмените протеини, предимно с албумин. Мидазолам преминава бавно и в малки количества в цереброспиналната течност. Установено е, че мидазолам бавно преминава плацентарната бариера и навлиза в кръвообращението на плода. Малки количества мидазолам са открити в кърмата. Мидазолам не е субстрат за транспортери на лекарства.

Биотрансформация

Мидазолам почти изцяло се елиминира чрез биотрансформация. Изчислено е, че частта от дозата, метаболизирана през черния дроб, е 30-60%. Мидазолам се хидроксилира чрез цитохром P450 CYP3A4 и CYP3A5 изоензими. Основният метаболит в плазмата и урината е 1'-хидроксимидазолам.

Плазмените концентрации на 1'-хидроксимидазолам са 12% от изходното съединение.

1'-хидроксимидазоламът е фармакологично активен, но допринася само минимално (около 10 %) за ефектите на интравенозния мидазолам.

Елиминиране

При здрави доброволци, елиминационният полуживот на мидазолам варира между 1,5 и 2,5 часа. Плазменният клирънс е от 300 до 500 ml/min. Мидазолам се елиминира най-вече чрез бъбреците (60-80% от инжектираната доза) и се открива като конюгиран с глюкуронид 1'-хидроксимидазолам. По-малко от 1% от дозата се извлича като немодифицирано вещество в урината. Полуживотът на елиминиране на 1'-хидроксимидазолам е под един час. Кинетиката на елиминацията на мидазолам, когато се прилага чрез интравенозна инфузия, е подобна на тази при болус инжектиране. Многократното приложение на мидазолам не индуцира лекарства-метаболизиращи ензими.

Фармакокинетика при специални популации

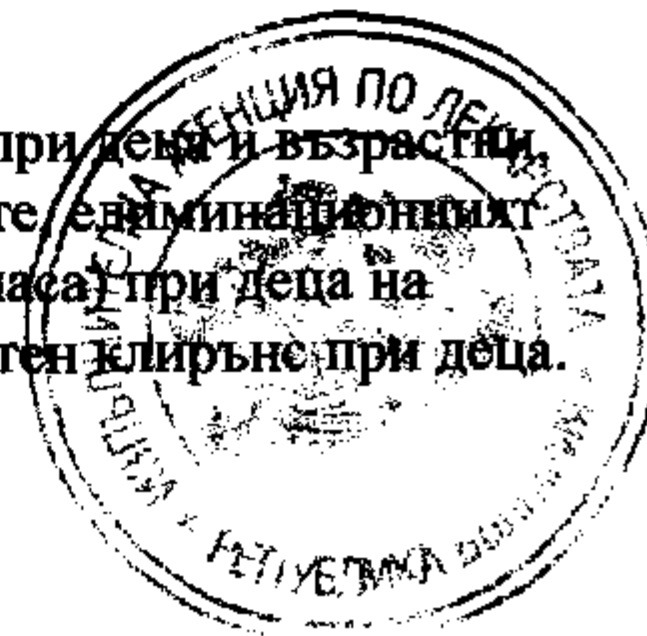
Старческа възраст

При възрастни над 60 години елиминационният полуживот може да се удължи до 4 пъти.

Педиатрична популация

Степента на абсорбция при ректално приложение на мидазолам е сходна при деца и възрастни, но бионаличността е по-ниска при деца (5-18%). В сравнение с възрастните, елиминационният полуживот след интравенозно и ректално приложение е по-кратък (1-1,5 часа) при деца на възраст 3 до 10 години. Тази разлика съответства на повишения метаболитен клирънс при деца.

Новородени



При новородени елиминационният полуживот е средно 6-12 часа, вероятно поради чернодробна незрялост, а клирънсът е намален. Новородените с асфиксия свързана с чернодробно и бъбречно увреждане са изложени на риск от генериране на неочаквано висока серумна концентрация на мидазолам поради значително намален и променлив клирънс (вж. точка 4.4).

Пациенти с наднормено тегло

Средното време на полуживот при тези пациенти е по-голямо от това при тези с тегло в границите на нормата (5,9 срещу 2,3 часа). Това се дължи на увеличение с приблизително 50 % на обема на разпределение, коригиран за общото телесно тегло. Клирънсът не се различава значително при пациенти с наднормено тегло и при пациенти без наднормено тегло.

Пациенти с чернодробни увреждания

Елиминационният полуживот при пациенти с цироза може да бъде удължен, и клирънсът е намален в сравнение с тези при здрави доброволци (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни увреждания

Фармакокинетиката на несвързания мидазолам не се променя при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Фармакологично по-слабо активният основен метаболит на мидазолам, 1'-хидроксимидазолам глюкуронид, който се екскретира през бъбрека, 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).

Пациенти в критично състояние

Елиминационният полуживот на мидазолам се удължава до 6 пъти при критично болните 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 други допълнителни предклинични данни, освен посочените в разделите на кратката характеристика на продукта, които да имат клинична значимост при употреба на лекарството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Концентрирана хлороводородна киселина
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

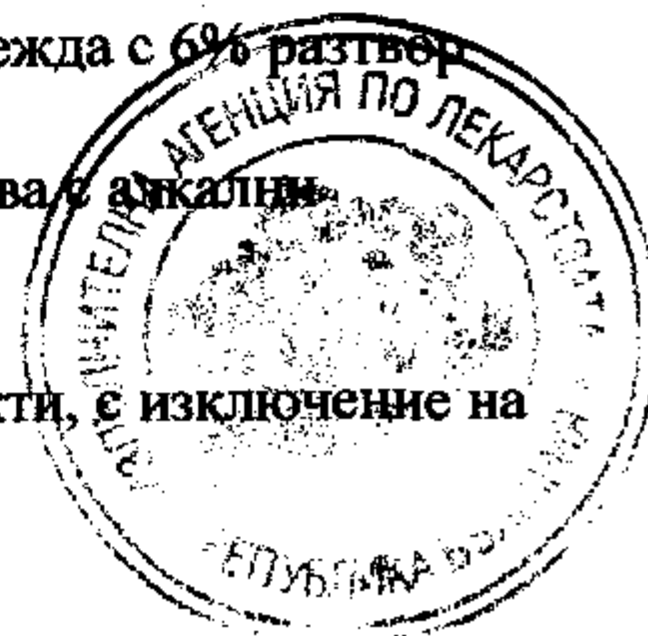
6.2 Несъвместимости

Мидазолам Калцекс инжекционен/инфузионен разтвор не трябва да се разрежда с 6% разтвор на Macrodex в глюкоза.

Мидазолам Калцекс инжекционен/инфузионен разтвор не трябва да се смесва с алкални инжекционни разтвори.

Мидазолам се утаява в разтвори, съдържащи хидрогенкарбонат.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на споменатите в точка 6.6.



6.3 Срок на годност

Midazolam Kalceks 1 mg/ml: 3 години

Midazolam Kalceks 5 mg/ml: 5 години

След отваряне на ампулата

След отваряне продуктът трябва да се използва незабавно.

Срок на годност след разреждане

Химическата и физическа стабилност на готовия за употреба разтвор е била установена за 24 часа при стайна температура от 25°C и за 3 дни при температура от 2-8°C със следните инфузионни разтвори: натриев хлорид 0,9%, глюкоза 5% и 10%, разтвор на Рингер и разтвор на Хартман.

От микробиологична гледна точка, разтворите трябва да се използват незабавно. Ако не се използват веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не могат да надвишават повече от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Съхранявайте ампулите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени ампули тип I с една точка за счупване съдържащи 5 ml разтвор (за 1 mg/ml) и 1 ml, 3 ml или 10 ml разтвор (за 5 mg/ml).

Размер на опаковката: 5 или 10 ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съвместимост със следните инфузионни разтвори:

- разтвор на натриев хлорид 0,9%
- разтвор на глюкоза 5%
- разтвор на глюкоза 10%
- разтвор на Рингер
- разтвор на Хартман

За интравенозна инфузия съдържанието на ампула Мидазолам Калцекс може да се разрежда с един от споменатите по-горе разтвори в съотношение 15 mg мидазолам на 100 до 1 000 ml инфузионен разтвор.

Мидазолам Калцекс инжекционен/инфузионен разтвор е предназначен за еднократна употреба. Разтворът трябва да се изследва визуално преди приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Латвия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Midazolam Kalceks *1 mg/ml*: Рег. №: 20220075

Midazolam Kalceks *5 mg/ml*: Рег. №: 20200115

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

Дата на първо разрешаване:

Midazolam Kalceks *1 mg/ml*: 28. 02. 2022

Midazolam Kalceks *5 mg/ml*: 11. 06. 2020

Дата на последно подновяване:

Midazolam Kalceks *5 mg/ml*: 29. 05. 2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

