

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мидазолам Медекс 5 mg/1 ml инжекционен разтвор
Midazolam Medex 5 mg/1 ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 3 ml съдържа 15 mg мидазолам.
В 1 ml инжекционен разтвор се съдържат 2.2 mg натрий

За пълен списък на помощните вещества виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор. Бистър безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мидазолам Медекс е краткодействащо сънотворно лекарство, което се прилага при следните индикации:

При възрастни:

- Седиране на пациенти в съзнание преди и по време на диагностични или терапевтични процедури с или без локална анестезия
- Анестезия
 1. Премедикация преди въвеждане в анестезия
 2. Въвеждане в анестезия
 3. Като седативна компонента при комбинирана анестезия
- За седиране в интензивните и спешните отделения

При деца:

- Седиране на пациенти в съзнание преди и по време на диагностични или терапевтични процедури с или без локална анестезия
- Анестезия
 1. Премедикация преди въвеждане в анестезия
- За седиране в интензивните и спешните отделения

4.2 Дозировка и начин на приложение

Стандартна дозировка

Мидазолам е мощно седативно лекарство, което изисква титриране и бавно въвеждане в организма. Титрирането на дозата е задължително, с цел безопасно достигане на желаното ниво на седиране. То зависи от клиничното състояние на пациента, физическия му статус, възрастта и другите медикаменти, които използва. При много

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26090930
Разрешение №	21372 / 05.03.2013
Одобрение №	/

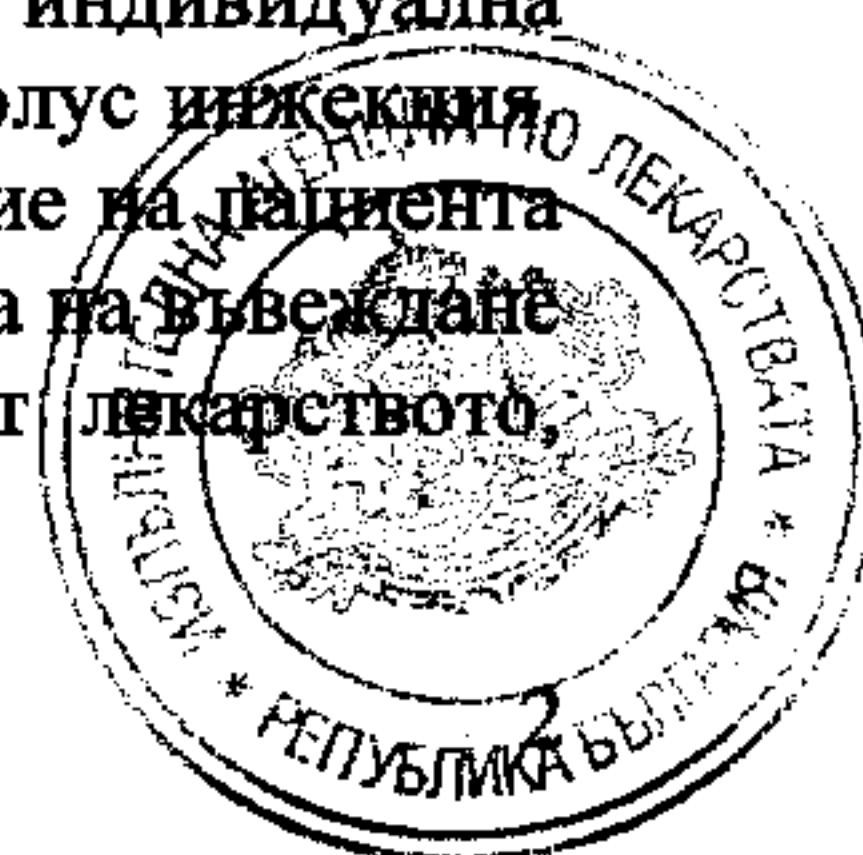


възрастни, дебилни, хронично болни и деца, дозата трябва да се определя с голямо внимание и да се имат предвид всички рискови фактори, свързани с със заболяването на всеки пациент. Стандартните дозировки са показани на таблицата по-долу, а под нея са обяснени някои допълнителни детайли.

Индикации	Възрастни <60 г.	Много възрастни/ дебилни или хронично болни пациенти	Деца
Седиране при запазено съзнание	Интравенозна инжекция Начална доза: 2 – 2,5 mg Титрираща доза: 1 mg Обща доза: 3,5 – 7,5 mg	Интравенозна инжекция Начална доза: 0,5-1 mg Титрираща доза: 0,5-1 mg Обща доза <3,5 mg	Интравенозна инжекция Деца от 6 м. до 5 г.- Начална доза: 0,05-0,1 mg/kg Обща доза < 6 mg Деца 6-12 г. Начална доза: 0,025 - 0,05 mg/kg Обща доза < 10 mg Ректално приложение Деца над 6 м. 0,3 – 0,5 mg/kg Интрамускулно: Деца 1 – 15 г.: 0,05 – 0,15 mg/kg
Премедикация при анестезия	Интрамускулна инжекция 0,07 – 0,1 mg/kg	Интрамускулна инжекция 0,025 – 0,05 mg/kg	Ректално приложение Деца над 6 м. 0,3 – 0,5 mg/kg Интрамускулно: Деца 1 – 15 г.: 0,08 – 0,2 mg/kg
Въвеждане в анестезия	Интравенозна инжекция 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg без премедикация)	Интравенозна инжекция 0,1 – 0,2 mg/kg (0,15 – 0,3 mg/kg без премедикация)	
Като седираща компонента при комбинирана анестезия	Интравенозна инжекция Интермитиращи дози от 0,03 – 0,1 mg/kg или продължителна инфузия със скорост 0,03 – 0,1 mg/kg/h	Интравенозна инжекция Дозите са по-ниски от препоръчаните при възрастни < 60 г.	
Седиране в интензивните и спешните отделения	Интравенозна инжекция Натоварваща доза: 0,03 – 0,3 mg/kg с покачване от 1 – 2,5 mg Поддържаща доза: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		Интравенозна инжекция При новородени под 32 г.с. 0,03 mg/kg/h Интравенозна инжекция При новородени > 32 г.с. и деца до 6 месеца 0,06 mg/kg/h Интравенозна инжекция При деца > 6 месеца Натоварваща доза: 0,05 – 0,2 mg/kg Поддържаща доза: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Седиране при запазено съзнание

За седиране при пациенти със запазено състояние преди диагностични или хирургични интервенции мидазолам се прилага интравенозно. Дозата е индивидуална за всеки пациент и се титрира. Не се прилага чрез бърза или единична болус инжекция. Настъпването на седиране варира в зависимост от физическото състояние на пациента и от условията на прилагане на лекарството (големина на дозата, бързина на въвеждане в организма). Ако е необходимо, прилагат се допълнителни дози от лекарството.



съобразено с конкретния случай. Началото на действие на лекарството е около 2 мин. след прилагането му. Максимален ефект се постига след 5 до 10 мин.

Възрастни:

Интравенозната инжекция мидазолам се прилага бавно, със скорост приблизително 1 mg за 30 секунди. При възрастни под 60 години началната доза от 2 – 2,5 mg се прилага около 5 до 10 мин. преди началото на процедурата. Ако е необходимо впоследствие може да бъдат приложени допълнителни дози от 1 mg. Установено е, че общата доза варира между 3,5 и 7,5 mg. Обикновено не се налага прилагането на обща доза над 5 mg. При пациенти в по-напреднала възраст, при умствено увредени и хронично болни пациенти началната доза е 0,5 – 1 mg. Ако е необходимо в последствие може да бъдат приложени допълнителни дози от 0,5 - 1 mg. Обикновено не се налага прилагането на обща доза над 3,5 mg

Деца:

Интравенозно приложение: Мидазолам трябва да се титрира бавно до постигане на желания клиничен ефект. Началната доза се въвежда бавно в продължение на 2 – 3 мин. След това е необходимо изчакване от още 2 до 5 мин. за пълна оценка на седирания ефект на Мидазолам, преди да се започне процедурата или да се въведе допълнително от лекарството. Ако е необходимо допълнително седирание се продължава с титрирането на малки покачващи се дози до достигане на желания клиничен ефект. Кърмачета и деца под 5 год. Може да се нуждаят от по-голяма доза (mg/kg) за постигане на ефект отколкото по-големите деца и възрастните.

- Педиатричните пациенти на възраст под 6 месеца са особено уязвими на хиповентилация и обструкция на дихателните пътища. По тази причина използването на лекарството за седирание при запазено съзнание при пациенти в такава възраст не се препоръчва.
- При педиатрични пациенти на възраст 6 месеца – 5 години началната доза е 0,05 – 0,1 mg/kg. За постигане на желания ефект може да се приложи обща доза до 0,6 mg/kg, но тя не трябва да надхвърля общо 6 mg. Високите дози крият повишен риск от хиповентилация и пролонгирано седирание.
- При педиатрични пациенти от 6 до 12 год. възраст началната доза е 0,025 – 0,05 mg/kg. Общата доза може да е до 0,4 mg/kg, но не повече от общо 10 mg. Високите дози крият повишен риск от хиповентилация и пролонгирано седирание.
- Пациенти в пубертет се третират както възрастните.

Ректално приложение:

Общата доза Мидазолам варира между 0,3 и 0,5 mg/kg. Разтворът от ампулата се прилага посредством пластмасов апликатор, фиксиран към спринцовката. Ако разтворът, който трябва да бъде приложен е твърде малко като количество, допълнително се прибавя вода до общо 10 ml. Общата доза трябва да се приложи на веднъж, а повторните приложения следва да се избягват. Поради недостатъчни клинични данни този метод на приложение при деца под 6 месеца не се препоръчва.

Интрамускулно приложение

Дозите варират между 0,05 и 0,30 mg/kg. Обикновено не се налага прилагането на обща доза над 10 mg. Този начин на прилагане на мидазолам трябва да се използва само по изключение. Препоръчва се ректалното приложение, тъй като е по-безболезнено.



При деца с телесно тегло под 15 кг. не се препоръчва прилагането на Мидазолам в разтвор с концентрация по-висока от 1 mg/ml. По-концентрираните разтвори следва да бъдат разредени до 1 mg/ml, преди приложение.

Дозиране при анестезия

- *Премедикация*

Премедикацията с мидазолам малко преди започване на процедурата води до седиране (сънливост и намаляване на способността за разбиране) и преоперативно намаляване на паметта. Мидазолам може да бъде прилаган в комбинация с антихолинергични препарати. За тази индикация мидазолам се прилага дълбоко интрамускулно (в големи мускулни маси) 20 до 60 мин. преди увод в анестезия, а при деца - за предпочитане ректално (виж по-долу). Необходимо е адекватно наблюдение на пациента след премедикацията поради индивидуалните разлики в реакцията спрямо мидазолам и възможната поява на симптоми на свръхдозироване.

Възрастни:

За преоперативно седиране и за заличаване на паметта за събитията преди операцията, препоръчваната доза при възрастни под 60 години с физически статус I и II стадий по ASA е 0,07 – 0,1 mg/kg, въведени дълбоко интрамускулно. При хронично болни, много възрастни или дебилни пациенти дозата трябва да се намали и да се прилага строго индивидуално. Препоръчваната доза е 0,025 – 0,05 mg/kg, въведени дълбоко интрамускулно. Обичайната обща доза е 2-3 mg.

Деца:

Ректално приложение – общата доза от 0,3 – 0,5 mg/kg се прилага 15 до 30 мин. преди въвеждането в анестезия. Разтворът от ампулата се прилага посредством пластмасов апликатор, фиксиран към спринцовката. Ако разтворът, който трябва да бъде приложен е твърде малко като количество, допълнително се прибавя вода до общо 10 ml.

Интрамускулно приложение – интрамускулната инжекция е болезнена и трябва да се прилага по изключение, предпочитан е ректалният път на прилагане на Мидазолам. Все пак дози между 0,08 и 0,2 mg/kg приложени мускулно са ефективни и безопасни. При деца между 1 и 30 годишна възраст дозите на килограм тегло са пропорционално по-високи от дозите при възрастни. Да се избягва приложението при деца под 6 месеца поради липсата на достатъчно клинични данни. При деца с телесно тегло под 15 кг. не се препоръчва прилагането на Мидазолам в разтвор с концентрация по-висока от 1 mg/ml. По-концентрираните разтвори следва да бъдат разредени до 1 mg/ml преди приложение

- *Въвеждане в анестезия*

Възрастни:

Ако Мидазолам бъде приложен за въвеждане в анестезия преди другите анестетични препарати, клиничният отговор на пациента е индивидуален и варира. Дозата трябва да се титрира според възрастта и клиничното състояние на пациента. Ако Мидазолам се използва преди или в комбинация с други интравенозни или инхалационни препарати за въвеждане в анестезия, първоначалната доза на всеки препарат трябва да бъде значително намалена. Желаното ниво на анестезия се постига чрез стъпково титриране. Мидазолам трябва да бъде приложен интравенозно бавно и фракционирано. Всяка



фракция трябва да е не повече от 5 mg и се инжектира в продължение на 20 – 30 s , като между инжектирането на отделните фракции се прави пауза от 2 min.

- При възрастни под 60 години интравенозно приложена доза от 0,15 – 0,2 mg/kg обикновено е достатъчна. Ако такъв пациент не е бил премедикаран, дозата може да се повиши (0,3 – 0,35 mg/kg). Ако е необходимо да се довърши уводът в анестезия– се прилагат фракционирани дози от по 25% от първоначалната. Уводът може да бъде завършен и чрез инхалационен анестетик. При затегнати случаи общата доза може да се увеличи до 0,6 mg/kg, но такава доза води до по-продължително възстановяване.

- При хронично болни, много възрастни или дебилни пациенти дозата е 0,1 – 0,2 mg/kg бавно интравенозно. Пациенти над 60 г. без предшестваща премедикация обикновено се нуждаят от по-висока доза. Препоръчва се начална доза от 0,15 – 0,3 mg/kg. Хронично болни или умствено увредени пациенти без премедикация обикновено се нуждаят от по-малка доза мидазолам за увод в анестезията. Начална доза от 0,15-0,25 mg/kg обикновено е достатъчна.

- *Седраща компонента при комбинирана анестезия*

Възрастни:

Като седраща компонента при комбинирана анестезия мидазолам се прилага по два начина: или като последващи интермитиращи малки интравенозни дози (между 0,03 и 0,1 mg/kg), или като продължителна инфузия (между 0,03 и 0,1 mg/kg/h), обикновено в комбинация с аналгетици. Дозите и интервалите между апликациите варират в зависимост от реакцията на пациента.

Седране в интензивните и спешните отделения

Необходимото ниво на седране се постига чрез стъпково титриране на мидазолам, последвано от продължителна инфузия или от прилагане на интермитентни болус дози – в зависимост от клиничните нужди, статуса на пациента, възрастта и съпътстващото лечение.

Възрастни:

Интравенозна натоварваща доза: 0,03 – 0,3 mg/kg се прилага бавно на фракции. Всяка фракция се инжектира в продължение на 20 – 30 s, като между две фракции се прави пауза от около 2 min. При пациенти с хиповолемия, хипотермия или вазоконстрикция натоварващата доза се намалява или въобще се пропуска. Когато мидазолам се прилага в комбинация с мощни аналгетици, аналгетикът се прилага пръв, така че седативните ефекти на мидазолам и дозирането му да се определят след предизвиканата от аналгетика седация.

Интравенозна поддържаща доза: Варира от 0,03 до 0,2 mg/kg/h. При пациенти с хиповолемия, хипотермия или вазоконстрикция дозата се намалява. Предизвиканото ниво на седране трябва да се отчита периодично. При продължително седране може да се развие толерантност към мидазолам, което да предизвика необходимост от покачване на дозите.

Деца над 6 месеца: При интубирани и вентилирани педиатрични пациенти натоварващата доза е 0,05 – 0,2 mg/kg. Прилага се бавно венозно в продължение на 2-3 минути до установяване на желания ефект. Мидазолам не се прилага като бърза или болусна доза. Натоварващата доза се последва от продължителна инфузия на 0,06 до 0,12 mg/kg/h (1 до 2 mcg/kg/min). Скоростта на инфузията може да бъде намалена или



увеличена (обикновено с 25% от първоначалната) според необходимостта, или пък да бъдат приложени последващи фракционирани дози за постигане на желания ефект.

При инфузия на пациенти с увредена хемодинамика обичайната натоварваща доза се прилага чрез внимателно титриране на малки фракции като пациентът непрекъснато се следи за промяна в хемодинамичните показатели и по-специално хипотенсия. Пациентите също така са податливи на подтискащия ефект на мидазолам върху дишането, поради което се следят дихателната честота и кислородната сатурация.

Новородени и деца до 6 месеца: Мидазолам се прилага като продължителна инфузия, като се започва с 0,03 mg/kg/h (0,5 mcg/kg/min) при новородени под 32 гестационна седмица и с 0,06 mg/kg/h (1 mcg/kg/min) при новородени над 32 гестационна и кърмачета до 6 месеца.

Натоварващата интравенозна доза не се препоръчва при преждевременно родени, при новородени и деца до 6 месеца. Вместо това се препоръчва по-ускорена инфузия в началните часове до достигане на терапевтичната плазмена концентрация. Скоростта на инфузията се мониторира непрекъснато и се преоценява, особено след първите 24 часа, като целта е да се приложи най-ниската ефективна доза и да се избегне риска от кумулиране на мидазолам.

Непрекъснато се следят дихателната честота и кислородната сатурация.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към мидазолам, бензодиазепини или някое от помощните вещества
- седиране при запазено съзнание при пациенти с остър респираторен дистрес или депресия на дихателните функции

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мидазолам се прилага само когато е осигурено наличието на апаратура и средства за провеждане на ресусцитация съобразно възрастта на пациента, поради факта, че интравенозната инфузия на мидазолам може да подтисне контрактилитета на миокарда и да доведе до апнея. В редки случаи са наблюдавани тежки кардио-респираторни странични реакции. Те включват подтискане на дихателната дейност, апнея, респираторен и/или сърдечен арест. Тези животозастрашаващи състояния възникват по-често, когато мидазолам се прилага твърде бързо, или в прекалено високи дози. Педиатричните пациенти под 6 месеца са с повишен риск от обструкция на дихателните пътища и хиповентиляция, затова при тях от особено значение е внимателното титриране на малки фракции и постоянно мониториране на дихателната честота и кислородната сатурация.

Когато мидазолам се използва за премедикация, трябва внимателно да се следи пациента, защото индивидуалната реакция е различна и могат да се появят симптоми на предозиране.

Специално внимание трябва да се обърне при приложението на мидазолам при високо-рискови пациенти:

- в напреднала възраст
- хронично болни и умствено увредени
- с хронична дихателна недостатъчност
- с хронична бъбречна недостатъчност, увредени чернодробни функции или увредени сърдечни функции
- педиатрични пациенти и особено тези с нестабилни сърдечно-съдови показатели



При всички тези пациенти дозите са по-ниски (виж 4.2) и се налага постоянно мониториране на виталните показатели.

Бензодиазепините се използват много внимателно при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или упойващи вещества.

Особено внимание трябва да се отдели на пациенти с миастения гравис. Това важи за мидазолам и всички вещества с депресивно влияние върху ЦНС и миорелаксиращи свойства.

Толерантност:

Известни са случаи на необходимост от покачване на дозата при продължителна прилагане на мидазолам при един и същи пациент (в интензивните отделения)

Зависимост:

При продължително седиране на пациенти в интензивните отделения трябва да се има предвид вероятността от развитие на физическа зависимост към мидазолам. Рискът се увеличава при по-високи дози и по-продължително лечение.

Симптоми на отнемане (абстиненция):

При продължително седиране на пациенти в интензивните отделения може да се развие физическа зависимост към мидазолам. Тогава внезапното спиране на лекарството може да доведе до симптоми на абстиненция. Могат да възникнат следните симптоми: главоболие, мускулни болки, напрегнатост, безпокойство, объркване, раздразнителност, безсъние, променливо настроение, халюцинации, конвулсии. Поради това се препоръчва постепенното намаляване на дозата и спиране на лекарството.

Амнезия:

Мидазолам предизвиква антероградна амнезия (това може да е желан ефект, особено при хирургични процедури). Нейната продължителност е в директна пропорционална връзка с дозата на лекарството. Пролонгираната амнезия може да бъде проблем при амбулаторни пациенти, подложени на еднократна хирургия. В такъв случай пациентите се изписват само ако имат придружител.

Парадоксални реакции

Такива реакции като ажитираност, неволни мускулни движения (вкл. Тонично-клонични гърчове и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, гняв, агресивност, превъзбуда са наблюдавани в някои случаи при прилагане на Мидазолам. Те възникват по-често при по-високи дози и при по-бързо прилагане на дозата.

Забавено елиминиране на мидазолам

Елиминирането на мидазолам от организма може да бъде променено при пациенти, получаващи вещества, които са инхибитори или индуктори на CYP3A4 системата (виж 4.5). Елиминацията на Мидазолам е забавена и при пациенти с чернодробна дисфункция, сърдечна недостатъчност, а така също и при педиатрични пациенти (виж 5.2).

Преждевременно родени и новородени

При недоносени и преждевременно родени пациенти Мидазолам се прилага много внимателно поради увеличавения риск от апнея. Необходимо е постоянно и внимателно мониториране на дихателните показатели.



Бързото инжектиране на лекарството не се прилага при тези пациенти.

Новородените с намалена или незряла органна функция са по-податливи на респираторно-депресивните ефекти на Мидазолам.

При пациенти с нестабилни сърдечно-съдови функции мидазолам може да предизвика нежелани хемодинамични ефекти. Поради това бързото инжектиране на лекарството не се прилага при тези пациенти.

Това лекарство съдържа 4mg натрий в 1 ml разтвор. Това трябва да се отчита при пациенти на бедна на натрий диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Мидазолам се метаболизира почти само чрез изоензима CYP3A4 на системата цитохром C450 (CYP450). Инхибиторите и индукторите на CYP3A4 (виж 4.4) както и други активни вещества, могат да предизвикат лекарствени взаимодействия с Мидазолам.

Тъй като при Мидазолам се наблюдава значителен first-pass ефект, теоретично парентералното му прилагане води до значително по-малко влияние на метаболитно активни вещества и съответно до по-малко клинично значими нежелани взаимодействия.

- Итраконазол, флуконазол и кетоконазол

Едновременният прием на мидазолам орално и някои азолови противогъбични препарати (итраконазол, кетоконазол, флуконазол) води до значимо увеличение на плазмените нива на Мидазолам и до удължено време на полуживот от организма, което от своя страна силно повлиява психо-седативните тестове. Времето за полуживот се увеличава 3 до 8 часа.

При прилагане на единична болус доза мидазолам за краткотрайно седиране, едновременното приемане на итраконазол не води до клинично значимо усилване или удължаване на ефекта на мидазолам и следователно не се налага редуциране на дозата. Въпреки това обаче, прилагането на високи дози мидазолам, както и продължителните инфузии при пациенти, приемащи и кетоконазол, флуконазол, или итраконазол – тоест при пациенти в интензивните отделения – може да доведе до продължителен хипнотичен ефект, забавено възстановяване и евентуално подтискане на дишането, което налага промяна в дозата на мидазолам.

- Верапамил и дилтиазем

Няма налични проучвания за ин виво взаимодействие на мидазолам с дилтиазем и верапамил. Както може да се очаква, оралният прием на мидазолам съвместно с някой от тези блокери на калциевите канали води до клинично значими промени във фармакокинетиката на мидазолам и по-специално до почти удвояване на времето на полуживот и на пиковата плазмена концентрация. Това е причина за силно намалени резултати от тестовете за координация и когнитивна функция по време на дълбоко седиране. При прилагането на мидазолам орално, се препоръчва промяна на дозата. Въпреки, че не се предполага някакво значимо взаимодействие при краткотрайно седиране, трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременното приложение на мидазолам интравенозно и верапамил или дилтиазем.

- Макролидни антибиотици: еритромицин и кларитромицин



Едновременният прием на мидазолам орално и еритромицин или кларитромицин значително увеличава серумната концентрация на мидазолам – около четири пъти – и удвоява времето на полуживот. Наблюдават се значими промени в психомоторните тестове, затова се препоръчва да се промени дозата на орално приемания мидазолам поради значително забавеното възстановяване.

При даване на единична болус доза мидазолам за предизвикване на краткотрайно седиране, не се наблюдава клинично значимо усилване или удължаване на ефекта на мидазолам от взаимодействието с еритромицин. Въпреки това трябва да се отбележи, че в този случай се наблюдава значително намаление на плазмения клирънс на Мидазолам. Едновременното прилагане на мидазолам интравенозно и еритромицин или кларитромицин трябва да става с повишено внимание. Не са забелязани клинично значими взаимодействия на мидазолам с други макролидни антибиотици.

- Циметидин и ранитидин

Едновременното прилагане на циметидин (в дози равни или по-високи от 800 mg дневно) и мидазолам интравенозно води до леко покачване на стабилната плазмена концентрация на мидазолам. Това би могло да доведе до забавено възстановяване. При едновременния прием на мидазолам с ранитидин не се забелязва никаква промяна. Циметидин и ранитидин не променят фармакокинетиката на орално приетия Мидазолам. Тези данни сочат, че мидазолам може да се прилага интравенозно едновременно с циметидин в обичайните дози (тоест 400 mg дневно) и ранитидин без промяна в дозата.

- Саквинавир (Saquinavir)

При проучване върху 12 здрави доброволци приемането на единична интравенозна доза мидазолам 0,05 mg/kg на третия до петия ден от приемането на саквинавир в дози 1200 mg ежедневно доведе до намаляване с 56% на клирънса на мидазолам и увеличаване на времето на полуживот от 4,1 часа на 9,5 часа. Само субективно измерваните ефекти на мидазолам (визуалните аналогови скали и общ ефект от лекарството) се отчетоха като увеличени.

Следователно единична болус доза мидазолам интравенозно може да бъде давана едновременно със саквинавир. При продължителна инфузия се препоръчва намаляване на дозата, за да се избегне забавеното възстановяване.

- Други протеазни инхибитори: ритонавир, индинавир, нелфинавир и ампренавир
Няма налични in vivo изследвания за комбинираното приложение на мидазолам интравенозно и други протеазни инхибитори. Като се има предвид, че саквинавир е най- слабият инхибитор на CYP3A4 от всичките протеазни инхибитори, то логично е дозата на мидазолам в комбинация с някой от тези препарати да бъде редуцирана при продължителна инфузия.

- Депресанти на ЦНС

Другите седативни препарати усилват ефекта на мидазолам.

Депресанти на ЦНС принадлежат към фармакологичните групи на опиатите (когато се използват като аналгетици, за антитусивни или заместващи лечения), антипсихотиците, другите бензодиазепини, използвани като анксиолитици или сънотворни, фенобарбитал, седативните антидепресанти, антихистаминовите препарати и централнодействащите антихипертензивни медикаменти.

При комбинация на мидазолам с други седативни препарати трябва да се вземе предвид допълващото седиране на пациента.



Специално внимание трябва да се обърне на допълнителната респираторна депресия при съвместен прием с опиати, фенобарбитал или бензодиазепини. Алкохолът може значимо да усилва седативния ефект на мидазолам. Приемът на алкохол трябва на всяка цена да се избягва при лечение с мидазолам.

- Други взаимодействия

Интравенозното приложение на мидазолам намалява минималната алвеоларна концентрация на инхалационните анестетици при обща анестезия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достатъчно данни, за да се прецени безопасността при приемане на мидазолам от бременни жени. При опити върху животни не се отчита тератогенен ефект, но се забелязва известна фетотоксичност, както и при другите бензодиазепини.

Няма данни при бременни в първите два триместъра на бременността. Приложението на високи дози мидазолам в третия триместър – по време на раждане или при увод в анестезия при цезарово сечение – води в някои случаи до странични ефекти върху майката или плода (инхалационен риск при майката, промени в сърдечната честота при плода, хипотония, слабост при сученето, хипотермия и респираторна депресия у новороденото).

Деца, родени от майки, които са приемали продължително бензодиазепини през късната бременност, могат да развият физическа зависимост и съответно абстинентни симптоми след раждането.

Мидазолам не трябва да се използва по време на бременността, освен при ясни и точни индикации.

Ако се налага операция към края на бременността, винаги трябва да се отчита възможния ефект на мидазолам върху плода.

Кърмене:

Мидазолам преминава в малки количества в кърмата. Ако се наложи да приеме мидазолам, кърмещата майка трябва да преустанови кърменето в следващите 24 часа.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Това лекарство повлиява в огромна степен способността за шофиране или работа с машини. Води до седиране, амнезия, намалено внимание, засягане на мускулните функции, които имат голямо влияние при шофиране или работа с машини. Преди прием на мидазолам всеки пациент трябва изрично да бъде предупреден да не шофира и да не работи с машини до преустановяване на ефекта от лекарството. Кога тези дейности могат да се възобновят е преценка на лекаря. Препоръчително е пациентът да бъде изпратен вкъщи с придружител.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Неврологични: замаяност, удължена седация, намалено внимание, объркване, еуфория, халюцинации, умора, главоболие, атаксия, постоперативна седация, антероградна



амнезия (зависеща директно от приложената доза). Антероградната амнезия може да се наблюдава в края на процедурата при отделни случаи, а понякога се наблюдава и пролонгирана амнезия. При деца и много възрастни пациенти са докладвани парадоксални реакции като ажитираност, неволеви движения (тонично/клонични движения и тремор), свръхактивност, враждебност, гняв, агресивност, пароксизмална възбуда.

При преждевременно родени и новородени са докладвани гърчове.

Употребата на мидазолам дори в терапевтични дози, може да предизвика физическа зависимост след продължително интравенозно приложение. Внезапното прекъсване на лечението може да доведе до абстинентни симптоми, включително гърчове.

Гастринтестинални: гадене, повръщане, хълцане, констипация, сухота в устата

Кожни: кожни обриви; уртикария, сърбеж

От страна на сърдечно-съдовата система, дихателната система, гръдни и медиастинални: Тежки кардио-респираторни реакции: респираторна депресия, апнея, респираторен и/или сърдечен арест, хипотенсия, промени в пулсовата честота, вазодилатиращ ефект, диспнея, ларингоспазм.

Животозастрашаващи инциденти възникват по-често при много възрастни пациенти и такива с предходна патология като дихателна или сърдечна недостатъчност, особено когато Мидазолам се прилага твърде бързо или във високи дози. (виж 4.4)

Общи: Общи реакции на свръхчувствителност: кожни реакции, сърдечно-съдови реакции, бронхоспазм, анафилактичен шок.

Еритема и болка на мястото на инжектиране, тромбофлебит, тромбоза.

4.9 Предозиране

Симптоми: симптомите при предозиране са обикновено усилен фармакологични ефекти: Замайване, объркване, летаргия, мускулна релаксация или парадоксална възбуда. По-сериозни могат да бъдат: арефлексия, хипотенсия, кардиореспираторна депресия, апнея, кома.

Лечение: В повечето случаи е достатъчно мониторирането на виталните показатели. Специално внимание в интензивните отделения трябва да се обърне на дихателните и сърдечните функции. При сериозна интоксикация с кома и дихателна депресия се прилага бензодиазепиновия антагонист флумазенил. Той се прилага много внимателно при пациенти с комбинирано предозиране с лекарства и при пациенти с епилепсия, които вече са лекувани с бензодиазепини. Флумазенил не се прилага при пациенти, приемащи трициклични антидепресанти, епилептогенни лекарства или пациенти с абнормно ЕЕГ (QRS или QT - пролонгация).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сънотворни и седативни: бензодиазепинови производни
ATC код: N05CD08

Мидазолам е производно от имидазобензодиазепиновата група. Свободната база е липофилната субстанция, която е нискоразтворима във вода.



Азотният атом на втора позиция към имидазобензодиазепиновия пръстен позволява на активното вещество да формира водно-разтворими соли с киселините. Това води до образуването на стабилен и добре поносим разтвор за инжектиране.

Фармакологичният ефект на мидазолам е кратък поради бързия метаболизъм. Мидазолам има значим седативен и сънотворен ефект. Също така има анксиолитичен ефект, антиконвулсивен и миорелаксиращ ефект.

При венозно или мускулно приложение възниква краткотрайна антероградна амнезия (пациентът не помни събитията свързани по време с максималното разгръщане на действието на активната субстанция).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция след интрамускулно приложение

Абсорбцията в мускулната тъкан е бърза и пълна. Максималната плазмена концентрация се достига до 30 мин. Абсолютната бионаличност след мускулно приложение е 90%.

Абсорбция след ректално приложение

Абсорбцията е бърза. Максималната плазмена концентрация се достига до 30 мин. Абсолютната бионаличност след мускулно приложение е 50%.

Разпределение

След венозно приложение на мидазолам, кривата на плазмената концентрация показва една или две ясно разделени фази на разпределение. Обемът на разпределение при достигане на стабилно състояние е 0,7-1,2 l/kg. Мидазолам се свързва с плазмените протеини в 96-98%. Основната фракция на свързващите протеини е албуминът. В цереброспиналната течност прониква съвсем малко и незначително количество мидазолам. Доказано е, че при хора мидазолам бавно прониква през фето-плацентарната бариера и прониква във феталното кръвообращение. Малки количества проникват в кърмата.

Метаболизъм

Мидазолам се елиминира почти изцяло чрез биотрансформация. Фракцията на дозата, отделена през черния дроб е 30 – 60%. Мидазолам се хидроксилира от цитохром P4503A4 изоензим. Основният метаболит в урината е алфа-хидроксимидазолам. Плазмените му концентрации са 12% от тези на първоначалната активна субстанция.

Елиминиране

При здрави доброволци времето на полуживот е 1,5 – 2,5 часа. Плазменният клирънс е 300-500 ml/min. Мидазолам се екскретира основно през бъбреците (60 -80%) и се излъчва под формата на алфа-хидроксимидазолам. Под 1% се излъчва непроменен с урината. Времето на полуживот на алфа-хидроксимидазолам е под 1 час. Няма разлика в елиминирането при прилагане на болус доза и продължителна инфузия.

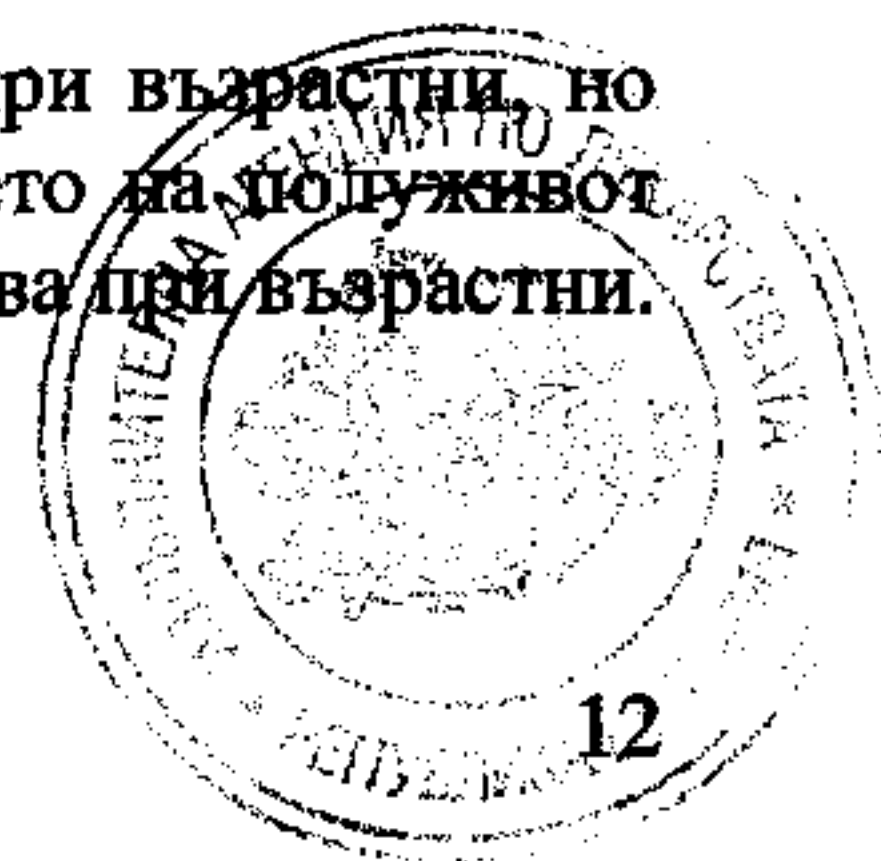
Фармакокинетика при специални групи пациенти:

Пациенти в напреднала възраст:

Над 60-годишна възраст времето на полуживот може да нарастне до 4 пъти.

Деца:

Степента на абсорбция при ректално приложение е същата както при възрастни, но бионаличността е по-малка (5-18%). При деца от 3 до 10 год. Времето на полуживот след интравенозно и ректално приложение е по-късо (1-1,5 пъти) от това при възрастни. Това съвпада с увеличения метаболитен клирънс при деца.



Новородени:

При новородени средното време на полуживот е 6-12 часа, вероятно поради незрялост на черния дроб. Клирънсът е намален. (виж 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 увеличението с почти 50% на обема на разпределение. Клирънсът не се различава значимо.

Пациенти с увредена чернодробна функция:

Времето на полуживот при циротични пациенти е по-голямо, а клирънсът е намален в сравнение с тези при здрави хора (виж 4.4)

Пациенти с увредена бъбречна функция:

Времето на полуелиминация при тези пациенти е подобно на това при здрави индивиди.

Пациенти в критично състояние:

Времето на полуживот се удължава до 6 пъти.

Пациенти със сърдечна недостатъчност:

Времето на полуживот е удължено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. (виж 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма допълнителни предклинични данни, които да не са изложени в текста на Кратката характеристика на продукта дотук.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Хидрохлорна киселина 10% разтвор
Натриев хидроксид 4% разтвор
Вода за инжектиране

6.2 Несъвместимости

Това лекарство не трябва да се смесва с други лекарства, освен тези, споменати в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 (четири) години.

След разреждане: Химически и физически разтворът е стабилен след 24 часа съхранение на тъмно при 20 °C. От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се използва веднага.



6.4 Специални условия на съхранение

Ампулите се съхраняват в картонената опаковка, за да се избегне директно излагане на светлина.

6.5 Данни за опаковката

Ампула от 3 ml (безцветно стъкло тип I); в кутии от по 10 броя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор от една ампула е само за един пациент и трябва да бъде използван веднага след отваряне на ампулата. Ако в разтвора се забелязват твърди частици, тий не трябва да се употребява. След прилагането на дозата, оставащото количество разтвор от ампулата се изхвърля. При нужда разтворът може да бъде допълнително разреден със натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) – разтвор за инжектиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PANPHARMA LABORATORIES
Zone Industriale du Clairay-Luitre,
35133 Fougères,
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20090430/30.09.2009

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

30.09.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.2012 г.

