

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мидазолам Панфарма 1 mg/ml инжекционен разтвор
Midazolam Panpharma 1 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 1 mg мидазолам (*midazolam*).

Една ампула от 5 ml съдържа 5 mg мидазолам.

Помощно вещество с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 4 mg натрий на 1 ml инжекционен разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мидазолам Панфарма е краткодействащ сънотворен лекарствен продукт, който се прилага при следните показания:

При възрастни:

- СЕДИРАНЕ ПРИ ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични или терапевтични процедури с или без локална анестезия;
- АНЕСТЕЗИЯ:
 - Премедикация преди въвеждане в анестезия;
 - Въвеждане в анестезия;
 - Като седативна компонента при комбинирана анестезия;
- СЕДИРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ.

При педиатрични пациенти:

- СЕДИРАНЕ ПРИ ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични или терапевтични процедури с или без локална анестезия;
- АНЕСТЕЗИЯ:
 - Премедикация преди въвеждане в анестезия;
- СЕДИРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ.

4.2 Дозировка и начин на приложение

СТАНДАРТНА ДОЗИРОВКА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта. Приложение 1	
Към Рег. №	20090429
Разрешение №	
ВВ/МА/МР	64140 / 12-12-2023
Оборудване №	



Мидазолам е мощно седативно лекарство, което изисква титриране и бавно въвеждане в организма. Титрирането е силно препоръчително с цел безопасно достигане на желаното ниво на седирание в зависимост от клиничната нужда, физически статус, възраст и съпътстваща терапия. При пациенти над 60-годишна възраст, в лошо физическо състояние, хронично болни и педиатрични пациенти дозата трябва да се определя с голямо внимание и да се имат предвид всички рискови фактори, свързани със заболяването на всеки пациент. Стандартните дозировки са показани в таблицата по-долу, а под нея са обяснени някои допълнителни детайли.

Показания	Възрастни < 60 г.	Пациенти ≥ 60 год., в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти	Педиатрична популация
Седирание при запазено съзнание	i.v. Начална доза: 2 – 2,5 mg Титрираща доза: 1 mg Обща доза: 3,5 – 7,5 mg	i.v. Начална доза: 0,5 – 1 mg Титрираща доза: 0,5 – 1 mg Обща доза: < 3,5 mg	i.v. при деца от 6 м. до 5 г.: Начална доза: 0,05 – 0,1 mg/kg Обща доза: < 6 mg i.v. при деца 6-12 г.: Начална доза: 0,025 – 0,05 mg/kg Обща доза: < 10 mg Ректално при деца > 6 м.: 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. при деца 1-15 г.: 0,05 – 0,15 mg/kg
Премедикация при анестезия	i.v. 1-2 g повторно i.m. 0,07 – 0,1 mg/kg	i.v. Първоначална доза: 0,5 mg бавна титрация според нуждите i.m. 0,025 – 0,05 mg/kg	Ректално при деца > 6 м.: 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. при деца 1-15 г.: 0,08 – 0,2 mg/kg
Въвеждане в анестезия	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)	
Като седраща компонента 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. Дозите са по-ниски от препоръчаните при възрастни < 60 г.	
Седирание в интензивните отделения	i.v. Натоварваща доза: 0,03 – 0,3 mg/kg с покачване от 1 – 2,5 mg Поддържаща доза: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		i.v. при новородени < 32 г. с.: 0,03 mg/kg/h i.v. при новородени > 32 г. с. 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: 0,03 – 0,1 mg/kg/h



ДОЗИРАНЕ ПРИ СЕДИРАНЕ СЪС ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ

За седиране при пациенти със запазено съзнание преди диагностични или хирургични интервенции, мидазолам се прилага интравенозно. Дозата трябва да се индивидуализира и да се титрира и не трябва да се прилага чрез бърза или единична болус инжекция. Настъпването на седиране може да варира в зависимост от физическото състояние на пациента и от обстоятелствата при дозиране (напр. големина на дозата, скорост на въвеждане). Ако е необходимо, могат да се приложат допълнителни дози от лекарството, съобразено с индивидуалните нужди. Началото на действие на лекарството е около 2 минути след приложението му. Максимален ефект се постига след 5 до 10 минути.

Възрастни

Интравенозната инжекция мидазолам трябва да се прилага бавно със скорост приблизително 1 mg за 30 секунди. При възрастни под 60-годишна възраст началната доза е 2 – 2,5 mg и се прилага 5 до 10 минути преди началото на процедурата. Ако е необходимо могат да бъдат приложени допълнителни дози от 1 mg. Установено е, че средната обща доза варира между 3,5 и 7,5 mg. Обикновено не се налага приложение на обща доза над 5 mg.

При пациенти > 60 годишна възраст, в лошо физическо състояние и хронично болни пациенти началната доза трябва да се намали до 0,5 – 1 mg и да се приложи 5-10 минути преди началото на процедурата. Ако е необходимо в последствие могат да бъдат приложени допълнителни дози от 0,5 – 1 mg. Тъй като при тези пациенти максималният ефект може да се достигне по-бавно, допълнителните дози мидазолам трябва да се титрират много бавно и внимателно. Обикновено не се налага приложение на обща доза над 3,5 mg

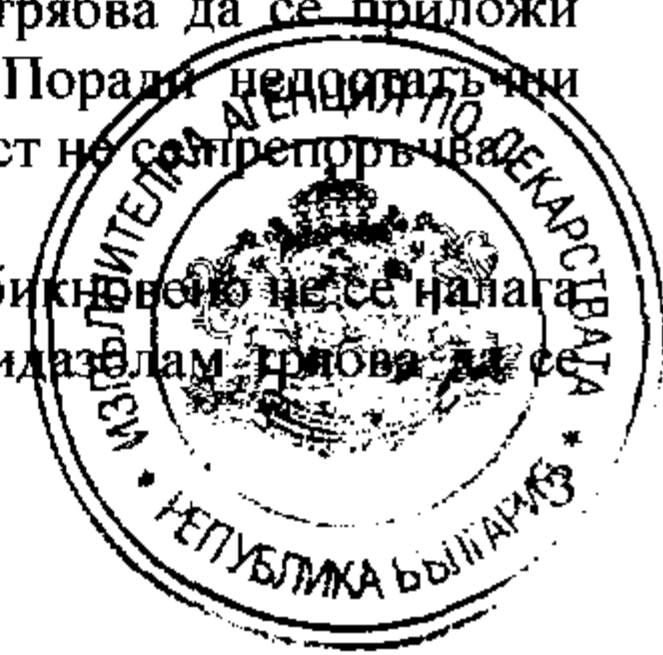
Педиатрична популация

Интравенозно приложение: Мидазолам трябва да се титрира бавно до постигане на желания клиничен ефект. Началната доза трябва да се въвежда бавно в продължение на 2-3 минути. След това е необходимо изчакване от още 2 до 5 минути за пълна оценка на седирания ефект преди началото на процедурата или да се въведе повторна доза. Ако е необходимо допълнително седиране, титрирането се продължава на малки покачващи се дози до достигане на желания клиничен ефект. Кърмачета и деца под 5-годишна възраст могат да се нуждаят от значително по-голяма доза (mg/kg) за постигане на ефект в сравнение с по-големи деца и юноши.

- Педиатрични пациенти на възраст под 6 месеца: те са особено уязвими на обструкция на дихателните пътища и хиповентилация. По тази причина приложението за седиране при запазено съзнание при пациенти в такава възраст не се препоръчва.
- Педиатрични пациенти на възраст 6 месеца – 5 години: началната доза е 0,05 – 0,1 mg/kg. За постигане на желания ефект може да е необходима 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 седиране.
- Педиатрични пациенти от 6 до 12-годишна възраст: началната доза е 0,025 – 0,05 mg/kg. Може да е необходима обща доза от 0,4 mg/kg до максимум 10 mg. Високите дози крият повишен риск от хиповентилация и пролонгирано седиране.
- Педиатрични пациенти от 12 до 16-годишна възраст: третират се както възрастните.

Ректално приложение: Общата доза мидазолам варира между 0,3 и 0,5 mg/kg. Ректалното приложение на разтвора от ампулата се прилага посредством пластмасов апликатор, фиксиран към края на спринцовката. Ако обемът, който трябва да бъде приложен, е твърде малък, допълнително може да се прибави вода до общо 10 ml. Общата доза трябва да се приложи наведнъж, а повторните ректални приложения трябва да се избягват. Поради недостатъчни клинични данни този метод на приложение при деца под 6-месечна възраст не се препоръчва.

Интрамускулно приложение: Дозите варират между 0,05 и 0,15 mg/kg. Обикновено не се налага приложение на обща доза над 10 mg. Този начин на приложение на мидазолам трябва да се



използва само по изключение. Препоръчва се ректалното приложение, тъй като интрамускулното е болезнено.

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-концентрираните разтвори трябва да бъдат разреждани до 1 mg/ml.

ДОЗИРОВКА ПРИ АНЕСТЕЗИЯ

Премедикация

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

Мидазолам може да бъде прилаган и в комбинация с антихолинергични лекарствени продукти. За това показание мидазолам се прилага интравенозно или интрамускулно (дълбоко в големи мускулни маси, 20 до 60 минути преди въвеждане в анестезия), а при деца - за предпочитане ректално (вж. по-долу). Необходимо е адекватно наблюдение на пациента след премедикацията поради индивидуалните разлики в отговора и възможна поява на симптоми на предозиране.

Възрастни

За предоперативно седиране и за заличаване на паметта за събитията преди операцията, препоръчаната доза при възрастни под 60-годишна възраст с физически статус I и II стадий по ASA е 1-2 mg, приложени интравенозно, повторени при необходимост, или 0,07 до 0,1 mg/kg, приложени интрамускулно. При пациенти над 60-годишна възраст, пациенти в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти дозата трябва да се намали и да се прилага строго индивидуално. *Препоръчаната начална интравенозна доза е 0,5 mg и трябва да бъде титрирана бавно, според нуждата.* Препоръчва се доза от 0,025 – 0,05 mg/kg, приложена интрамускулно. *При едновременно приложение на наркотични вещества дозата на мидазолам трябва да се намали.* Обичайната обща доза е 2 до 3 mg.

Педиатрична популация

Новородени и деца до 6-месечна възраст:

Употребата при деца под 6-месечна възраст не се препоръчва, тъй като наличните данни са ограничени.

Деца над 6-месечна възраст

Ректално приложение: Общата доза мидазолам, обикновено 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 посредством пластмасов апликатор, фиксиран към края на спринцовката. Ако обемът, който трябва да бъде приложен, е твърде малък, допълнително може да се прибави вода до общо 10 ml.

Интрамускулно приложение: Тъй като интрамускулната инжекция е болезнена, този път на въвеждане трябва да се прилага само по изключение. Ректалният начин на приложение трябва да бъде предпочитан. Все пак, дози между 0,08 и 0,2 mg/kg, приложени интрамускулно, са ефективни и безопасни. При деца между 1 и 15-годишна възраст са необходими пропорционално по-високи дози в сравнение с тези при възрастни на базата 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-концентрираните разтвори трябва да бъдат разреждани до 1 mg/ml.

ВЪВЕЖДАНЕ В АНЕСТЕЗИЯ

Възрастни



Ако мидазолам бъде приложен за въвеждане в анестезия преди други анестетични лекарствени продукти, индивидуалният отговор на пациента варира. Дозата трябва да се титрира до постигане на желания ефект според възрастта и клиничното състояние на пациента. Когато мидазолам се използва преди или в комбинация с други интравенозни или инхалационни лекарствени продукти за въвеждане в 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 постига чрез стъпаловидно титриране. Интравенозната въвеждаща доза на мидазолам трябва да бъде приложена интравенозно бавно и с покачвания. Всяко покачване с не повече от 5 mg трябва да се инжектира в продължение на 20-30 секунди, като между инжектирането на отделните покачвания трябва да се прави пауза от 2 минути.

- При *премедикирани възрастни под 60-годишна възраст* обикновено доза от 0,15 до 0,2 mg/kg, приложена интравенозно, е достатъчна;
- При *непремедикирани възрастни под 60-годишна възраст* дозата може да бъде по-висока (0,3 – 0,35 mg/kg i.v.). Ако е необходимо да се довърши въвеждането в анестезия се прилагат повишавания с приблизително 25% от първоначалната доза. Въвеждането може да бъде завършено и чрез инхалационен анестетик. При резистентни случаи общата доза може да се увеличи до 0,6 mg/kg, но такава доза може да доведе до по-продължително възстановяване.
- При *премедикирани възрастни пациенти над 60-годишна възраст, пациенти в лошо физическо състояние или хронично болни пациенти* дозата трябва да се намали значително, напр. до 0,05 – 0,15 mg/kg, приложени интравенозно, в продължение на 20-30 секунди, като се оставят 2 минути за проявяване на ефекта.
- *Непремедикирани възрастни пациенти над 60-годишна възраст* обикновено се нуждаят от по-висока доза мидазолам за въвеждане. Препоръчва се начална доза от 0,15 – 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 – 0,25 mg/kg обикновено е достатъчна.

СЕДИРАЩА КОМПОНЕНТА ПРИ КОМБИНИРАНА АНЕСТЕЗИЯ

Възрастни

Като седираща компонента при комбинирана анестезия мидазолам се прилага или като последващи периодични малки интравенозни дози (между 0,03 и 0,1 mg/kg), или като непрекъсната интравенозна инфузия (между 0,03 и 0,1 mg/kg/h), обикновено в комбинация с аналгетици. Дозите и интервалите между тях варират в зависимост от реакцията на пациента.

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

СЕДИРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ

Необходимото ниво на седирание се постига чрез стъпаловидно титриране на мидазолам, последвано от непрекъсната инфузия или от приложение на периодични болус дози – в зависимост от клиничните нужди, физическия статус на пациента, възраст и съпътстващо лечение (вж. точка 4.5).

Възрастни

Интравенозна натоварваща доза: 0,03 – 0,3 mg/kg се прилагат бавно с постепенно повишаване. Всяко повишаване от 1 до 2,5 mg трябва да се инжектира в продължение на 20-30 секунди, като между две повишавания се прави пауза от около 2 минути. При пациенти с хиповолемия, вазоконстрикция или хипотермия натоварващата доза трябва да се намалява или да се пропусне.



Когато мидазолам се прилага в комбинация с мощни аналгетици, аналгетикът трябва да се приложи пръв, така че седативните ефекти на мидазолам да могат безопасно да се титрират на фона на предизвиканата от аналгетика седация.

Интравенозна поддържаща доза: Варира от 0,03 до 0,2 mg/kg/h. При пациенти с хиповолемия, вазоконстрикция или хипотермия дозата трябва да се намали. Предизвиканото ниво на седирание трябва да се отчита периодично. При продължително седирание може да се развие поносимост към мидазолам и да се наложи дозата да се увеличи.

Педиатрична употреба

Новородени и деца до 6-месечна възраст

Мидазолам трябва да се прилага като непрекъсната интравенозна инфузия, като се започне с 0,03 mg/kg (0,5 µg/kg/min) при новородени в гестационна възраст < 32 седмици или 0,06 mg/kg (1 µg/kg/min) при новородени в гестационна възраст > 32 седмици и деца до 6-месечна възраст.

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. Трябва внимателно и често да се прави преценка на скоростта на инфузията, особено след първите 24 часа, така че да се прилага възможно най-ниската ефективна доза и да се намали възможността за кумулиране на лекарството.

Необходимо е внимателно наблюдение на честотата на дишане и кислородната сатурация.

Деца над 6-месечна възраст

При интубирани и вентилирани педиатрични пациенти натоварваща доза от 0,05 – 0,2 mg/kg, приложена интравенозно, трябва да се прилага бавно в продължение на 2-3 минути до установяване на желанния ефект. Мидазолам не трябва да се прилага като бърза интравенозна доза. Натоварващата доза трябва да бъде последвана от непрекъсната инфузия на 0,06 – 0,12 mg/kg/h (1 до 2 µg/kg/min). Скоростта на инфузията може да бъде намалена или увеличена (обикновено с 25% от първоначалната или следващата инфузионна скорост) според необходимостта, или да бъдат приложени допълнителни интравенозни дози мидазолам, за да се засили или поддържа желанния ефект.

При започване на инфузия на пациенти с нарушена хемодинамика, обичайната натоварваща доза трябва да се титрира с малки повишавания, като пациентът непрекъснато трябва се следи за промяна в хемодинамичните показатели и по-специално хипотония. Тези пациентите също така са податливи на потискащия ефект на мидазолам върху дишането, поради което изискват внимателно мониториране на дихателната честота и кислородната сатурация.

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

Употреба при специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min) фармакокинетиката на несвързания мидазолам след еднократна интравенозна доза е подобна на тази, съобщавана при здрави доброволци. След продължителна инфузия при пациенти в интензивно отделение, обаче, средната продължителност на седативния ефект при популацията с бъбречна недостатъчност е била значително повишена най-вероятно поради кумулиране на глюкуронид хидроксимидазолам глюкуронид.

Няма специфични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), получавали мидазолам за въвеждане в анестезия.



Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Вижте по-горе и точка 4.4.

4.3 Противопоказания

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

Седиране при запазено съзнание при пациенти с остра респираторна недостатъчност или остра депресия на дихателните функции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мидазолам трябва да се прилага само от лекари с опит, при напълно осигурено оборудване за наблюдение и поддържане на дихателната и сърдечно-съдовата функция, и от лица, специално обучени за разпознаване и лечение на очакваните нежелани събития, включително дихателна и сърдечна ресусцитация. Докладвани са тежки кардио-респираторни нежелани реакции. Те включват потискане на дихателната дейност, апнея, респираторен и/или сърдечен арест. По-вероятно е такива животозастрашаващи състояния да възникват когато инжекцията се прилага твърде бързо или когато се прилагат високи дози (вж. точка 4.8).

Специално внимание е необходимо при показанието седация със запазено съзнание при пациенти с увредена дихателна функция.

Педиатричните пациенти под 6-месечна възраст са особено чувствителни към обструкция на дихателните пътища и хиповентилация, затова при тях от особено значение са внимателното титриране на малки покачвания и внимателното мониториране на дихателната честота и кислородната сатурация.

Когато мидазолам се използва за премедикация, адекватното наблюдение на състоянието на пациента след приложение е задължително, защото индивидуалните реакции са различни и могат да се появят симптоми на предозиране.

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

- възрастни над 60-годишна възраст;
- хронично болни и пациенти в лошо физическо състояние, напр.:
 - 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.

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

Както при всички вещества с потискащ ефект върху ЦНС и/или мускулно-релаксирани свойства, особено внимание трябва да се обърне при приложението на мидазолам при пациенти с миастения гравис.

Поносимост:



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

Зависимост:

Когато мидазолам се използва за продължително седиране в интензивните отделения трябва да се има предвид вероятността, че може да се развие физическа зависимост към мидазолам. Рискът се увеличава при по-високи дози и по-продължително лечение. Също така рискът е по-висок при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или лекарства (вж. точка 4.8).

Симптоми на отнемане

По време на продължително седиране с мидазолам в интензивните отделения може да се развие физическа зависимост. Поради това внезапното спиране на лекарството ще бъде съпроводено от симптоми на отнемане. Могат да възникнат следните симптоми: главоболие, мускулни болки, тревожност, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност, rebound безсъние, променливо настроение, халюцинации и конвулсии. Тъй като рискът от поява на симптоми на отнемане е по-голям след внезапно прекъсване на приложението, препоръчва се постепенното намаляване на дозата.

Амнезия

Мидазолам предизвиква антероградна амнезия (това често е желан ефект, особено преди и след хирургични и диагностични процедури), чиято продължителност е директно свързана с приложената доза. Пролонгираната амнезия може да бъде проблем при амбулаторни пациенти, които са планирани за изписване след интервенцията. След парентерално приложение на мидазолам, пациентите трябва да бъдат изписани от болницата или лекарския кабинет само ако имат придружител.

Парадоксални реакции

Парадоксални реакции като ажитираност, неволеви движения (вкл. тонично/клонични гърчове и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, реакции на гняв, агресивност, пароксизмална възбуда и физическо насилие са наблюдавани при приложение на мидазолам. Тези реакции могат да възникнат при по-високи дози и при по-бързо приложение на дозата. Най-високата честота на тези реакции е съобщена при деца и пациенти в старческа възраст.

Променено елиминиране на мидазолам

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

Елиминирането на мидазолам е също така забавено и при пациенти с чернодробна дисфункция, малък сърдечен дебит и при новородени (вж. точка 5.2).

Недоносени кърмачета и новородени

Поради увеличения риск от апнея се препоръчва изключително внимание при седиране на недоносени новородени и недоносени неинтубирани кърмачета. Необходимо е внимателно наблюдение на честотата на дишане и кислородната сатурация.

Бързото инжектиране трябва да се избягва при новородени.

Новородените притежават намалена или незряла органна функция и също така са чувствителни на дълбоките и продължителни ефекти на мидазолам върху дихателната система.

Има съобщения за нежелани хемодинамични събития при педиатрични пациенти с нестабилни сърдечно-съдови функции. При тази популация трябва да се избягва бързото интравенозно приложение.

Педиатрични пациенти под 6-месечна възраст

При тази популация мидазолам е показан за седация само в интензивните отделения:



Педиатричните пациенти под 6-месечна възраст са особено чувствителни към обструкция на дихателните пътища и хиповентиляция. Поради това, титрирането с малки увеличения на дозата до получаване на клиничен ефект и внимателно наблюдение на честотата на дишане и кислородната сатурация са особено важни (вж. също точка *Недоносени кърмачета* по-горе).

Едновременна употреба с алкохол/депресанти на ЦНС

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

Анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства

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

Риск от едновременната употреба с опиоиди:

Едновременната употреба на MIDAZOLAM с опиоиди може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт.

Поради тези рискове едновременното предписване с опиоиди на седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни лекарства, като MIDAZOLAM, трябва да бъде ограничено до пациенти, при които не е възможно прилагането на алтернативно лечение.

Ако се вземе решение за предписването на MIDAZOLAM едновременно с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефикасна доза, като продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка (вж. също общата препоръка за дозировката в точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация.

В тази връзка се препоръчва пациентите и техните болногледачи (когато е приложимо) да бъдат информирани за тези симптоми (вж. точка 4.5).

Критерии за изписване

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

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий в една ампула, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

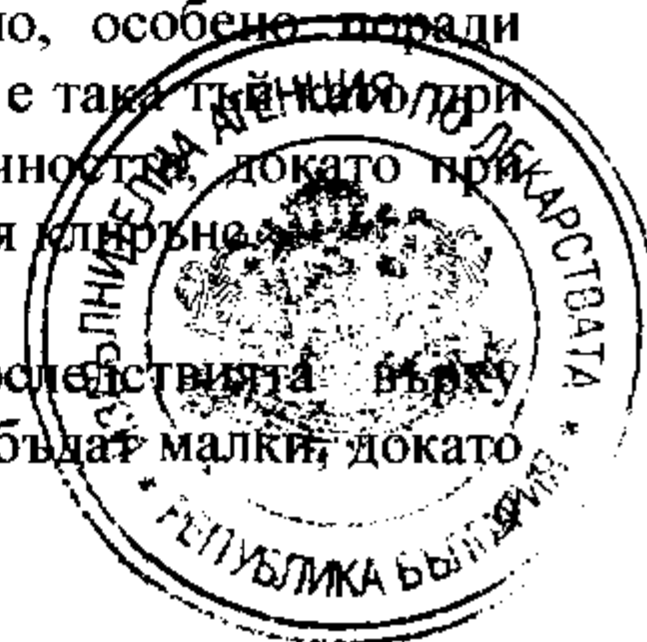
Фармакокинетични взаимодействия

Мидазолам се метаболизира от CYP3A4.

Инхибиторите и индукторите на CYP3A4 могат съответно да повишат и намалят плазмените концентрации, а следователно и ефектите на мидазолам, което изисква съответно коригиране на дозата.

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

След интравенозно приложение на еднократна доза мидазолам последствията върху максималния клиничен ефект, дължащи се на инхибиране на CYP3A4, ще бъдат малки, докато



продължителността на ефекта може да бъде увеличена. След продължително приложение на мидазолам, обаче, при наличие на инхибиране на CYP3A4 ще се увеличат силата и продължителността на ефекта.

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

Поради това се препоръчва внимателно проследяване на клиничните ефекти и жизнените признаци при употреба на мидазолам. Като се има предвид, че те може да са по-изразени и да продължат по-дълго при едновременно приложение на инхибитор на CYP3A4, дори и ако той е даден само веднъж. Трябва да се отбележи, че приложението на високи дози или продължителна инфузия на мидазолам при пациенти, получаващи мощни инхибитори на CYP3A4, напр. при пациенти в интензивните отделения, може да доведе до продължителен хипнотичен ефект, забавено възстановяване и потискане на дишането, което налага промяна в дозата на мидазолам.

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

Не е известно мидазолам да променя фармакокинетиката на други лекарства.

Лекарства, които инхибират CYP3A4

Азолови антимикотици

- Кетоконазол повишава плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам 5 пъти, като терминалният полуживот се увеличава около 3 пъти. Ако парентерално приложен мидазолам бъде приложен едновременно с кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, това трябва да се извърши в интензивно отделение или при подобни условия с осигурени възможности за стриктно клинично наблюдение и за подходящо медицинско лечение при респираторна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се имат предвид внимателно дозиране и коригиране на дозата, особено при интензивно приложение на повече от една доза мидазолам. Същите препоръки може да се отнасят и до другите азолови антимикотици (вижте по-нататък), тъй като има съобщения за засилени, макар и в по-малка степен, седативни ефекти при интравенозно приложение на мидазолам.
- Вориконазол повишава експозицията на интравенозно приложен мидазолам 3 пъти, като елиминационният му полуживот се увеличава около 3 пъти.
- Флуконазол и итраконазол повишават плазмените концентрации на интравенозен мидазолам 2-3 пъти с едновременно увеличение на терминалния полуживот съответно с 2,4 пъти за итраконазол и 1,5 за флуконазол.
- Позаконазол повишава плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам около 2 пъти.

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

Мидазолам ампули не е показан за перорално приложение.



Макролидни антибиотици

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

Допълнителна информация за перорално приложен мидазолам

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

HIV протеазни инхибитори

- Саквинавир и други HIV протеазни инхибитори: едновременно приложение с протеазни инхибитори може да предизвика голямо увеличение на концентрацията на мидазолам. При едновременно приложение с лопинавир, подсилващ ефекта на ритонавир, плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам се повишават около 4,5 пъти, свързано с подобно повишаване на терминалния полуживот. При едновременно приложение на парентерално приложен мидазолам с HIV протеазни инхибитори лечението трябва да се извършва при условия, подобни на описаните по-горе в точката за азолови микотици, кетоконазол.

Допълнителна информация за перорално приложен мидазолам

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

Блокери на калциевите канали

- Дилтиазем: еднократна доза дилтиазем повишава плазмената концентрация на интравенозен мидазолам с около 25%, а терминалният полуживот се удължава с 43%.

Допълнителна информация за перорално приложен мидазолам

- Верапамил/дилтиазем повишават плазмената концентрация на перорално приложен мидазолам съответно с 3 и 4 пъти. Терминалният полуживот на мидазолам се удължава съответно с 41% и 49%.

Различни лекарства/растителни продукти

- Аторвастатин показва 1,4-кратно повишаване на плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам в сравнение с контролната група.

Допълнителна информация за перорално приложен мидазолам

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

Лекарства, които индуцират CYP3A4

- След приложение на рифампицин 600 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам намаляват с около 50%. Терминалният полуживот намалява с около 50-60%.

Допълнителна информация за перорално приложен мидазолам



- Рифампицин води до намаление на плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам с 96% при здрави лица, като психомоторните му ефекти са изчезнали почти напълно.
- Карбамазепин/фенитоин: многократно приложение на карбамазепин или фенитоин води до намаление на плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам с до 90% и скъсява терминалния му полуживот със 60%.
- Ефавиренц: петкратното увеличение на съотношението на CYP3A4-генерирания метаболит α -хидроксимидазолам към мидазолам потвърждава неговия CYP3A4-индуциращ ефект.

Растителни продукти и храна

- Жълтият кантарион намалява плазмените концентрации на мидазолам с около 20-40%, а терминалния му полуживот с около 15-17%. В зависимост от конкретния екстракт на Жълт кантарион CYP3A4-индуциращият ефект може да варира.

Фармакодинамични взаимодействия

Взаимодействия „лекарство – лекарство“

Едновременното приложение на мидазолам с други седативни/сънотворни лекарствени продукти и депресантите на ЦНС, включително алкохол, може да доведе до засилена седация и респираторна депресия.

Примерите включват производни на опиати (независимо дали се използват като аналгетици, антитусиви или заместващи лечения), антипсихотици, други бензодиазепини, използвани като анксиолитици или хипнотици, барбитурати, пропофол, кетамин, етомидат, седативни антидепресанти, H1-антихистамини от по-стари поколения и централнодействащи антихипертензивни лекарствени продукти.

Алкохолът може значимо да усилва седативния ефект на мидазолам. Приемът на алкохол трябва на всяка цена да се избягва при лечение с мидазолам (вж. точка 4.4).

Мидазолам намалява минималната алвеоларна концентрация (MAC) на инхалационните анестетици.

Опиоиди:

Едновременната употреба с опиоиди на седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или сродни лекарства, като MIDAZOLAM, повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради допълнителния потискащ ефект върху централната нервна система (ЦНС). Дозировката и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни, за да се оцени безопасността на мидазолам по време на бременност. Опити върху животни не отчитат тератогенен ефект, но е наблюдавана фетотоксичност, както и при други бензодиазепини. Няма данни за експозиция на бременни в първите два триместъра на бременността.

Има съобщения, че приложението на високи дози мидазолам в третия триместър, по време на раждане или при въвеждане в анестезия при цезарово сечение води до нежелани реакции при майката или плода (инхалационен риск при майката, промени в сърдечната честота при плода, хипотония, слабост при сучене, хипотермия и респираторна депресия при новороденото).



Освен това, новородени, родени от майки, които са приемали продължително време бензодиазепини през късна бременност, могат да развият физическа зависимост и да са изложени на известен риск от развитие на симптоми на отнемане в постнаталния период.

Следователно, мидазолам може да се използва по време на бременност само при категорична необходимост, но е препоръчително да се избягва неговата употреба при цезарово сечение.

Ако се налага операция към края на бременността, винаги трябва да се отчита рискът за новороденото.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Седиране, амнезия, намалено внимание и засягане на мускулните функции могат да повлияят неблагоприятно способността за 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, докато не се възстанови напълно. Лекарят трябва да прецени кога тези дейности могат да се възобновят. Препоръчително е пациентът да бъде придружен от някой до вкъщи след изписването от болницата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са били докладвани при инжектиране на мидазолам.

Категориите според честотата на поява са следните:

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: не може да се определи от наличните данни;

Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свърхчувствителност, ангиоедем, анафилактичен шок
Психични нарушения	
С неизвестна честота	Състояние на объркване, еуфорично настроение, халюцинации, ажитираност*, враждебност*, гняв*, агресивност*, възбуда*. Физическа лекарствена зависимост и синдром на отнемане Злоупотреба
Нарушения на нервната система	
С неизвестна честота	Неволеви движения (включително тонично/клонични движения и мускулен тремор)*, хиперактивност* Седация (продългана и постоперативна), намалено внимание, сънливост, главоболие, замаяност, атаксия, антероградна амнезия**, продължителността на която е пряко свързана с приложената доза. Има съобщения за гърчове при недоносени кърмачета и новородени. Гърчове при отнемане.
Сърдечни нарушения	
С неизвестна честота	Сърдечен арест, брадикардия Синдром на Кунис*
Съдови нарушения	



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

*особено след парентерално приложение

* Такива парадоксални реакции са били съобщавани особено при деца и пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

** Антероградната амнезия може все още да се наблюдава в края на процедурата, а при отделни случаи се наблюдава и пролонгирана амнезия (вж. точка 4.4).

*** Рискът от падане и фрактури е увеличен при пациенти, които приемат допълнителни седативи (включително алкохолни напитки) и при пациенти в старческа възраст.

Зависимост

Употребата на мидазолам дори в терапевтични дози, може да предизвика физическа зависимост. Прекъсването на лечението след продължително интравенозно приложение, особено внезапното прекъсване, може да доведе до симптоми на отнемане, включително гърчове (вж. точка 4.4). Докладвани са случай на злоупотреба.

Докладвани са тежки сърдечно-респираторни нежелани реакции. По-вероятно е животозастрашаващи инциденти да възникват при пациенти над 60-годишна възраст и такива с предходна дихателна недостатъчност, особено когато мидазолам се прилага твърде бързо или във високи дози (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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Както другите бензодиазепини, мидазолам обикновено предизвиква сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането с мидазолам рядко е животозастрашаващо, ако лекарството е прието самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, кардио-респираторна депресия и в редки случаи до кома. Комата, ако се появи, обикновено продължава няколко часа, но може да бъде продължителна или циклична, особено при пациенти в старческа възраст. Ефектите на респираторната депресия на бензодиазепините са по-сериозни при пациенти с респираторно заболяване.

Бензодиазепините засилват ефектите на другите депресанти на централната нервна система, включително алкохол.



Лечение

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хипнотици и седативни средства (бензодиазепинови производни)
АТС код: N05CD08

Мидазолам е производно на имидазобензодиазепиновата група. Свободната база е липофилна субстанция, която е ниско разтворима във вода.

Основният азотен атом на втора позиция в системата на 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.

Фармакологичното действие на мидазолам се характеризира с кратка продължителност поради бързата му метаболитна трансформация. Мидазолам има седативен и сънотворен ефект с изразена интензивност. Също така има анксиолитичен ефект, антиконвулсивен и миорелаксиращ ефект.

След интрамускулно или интравенозно приложение настъпва краткотрайна антероградна амнезия (пациентът не помни събитията по време на максималния ефект на активното вещество).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция след интрамускулно приложение

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

Абсорбция след ректално приложение

След ректално приложение мидазолам се абсорбира бързо. Максимална плазмена концентрация се достига до 30 минути. Абсолютната бионаличност е около 50%.

Разпределение



Когато мидазолам се инжектира интравенозно, кривата плазмената концентрация – време показва една или две ясни фази на разпределение. Обемът на разпределение при достигане на стабилно състояние е 0,7-1,2 l/kg. 96-98% от мидазолам се свързват с плазмените протеини. Основната фракция на свързващите протеини е албуминът. Мидазолам преминава бавно и в незначително количество в цереброспиналната течност. Доказано е, че при хора мидазолам бавно прониква през плацентарната бариера и във феталното кръвообращение. Малки количества са установени 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 и основният метаболит в урината и плазмата е алфа-хидроксимидазолам. Плазмените му концентрации са 12% от тези на първоначалното активно вещество. Алфа-хидроксимидазолам е фармакологично активен, но допринася само минимално (около 10%) за ефектите на мидазолам, приложен интравенозно.

Елиминиране

При здрави доброволци елиминационният полуживот на мидазолам е 1,5 – 2,5 часа. Плазменният клирънс е в границите 300-500 ml/min. Мидазолам се екскретира основно през бъбреците (60-80% от инжектирана доза) и се открива под формата на глюкороконюгиран алфа-хидроксимидазолам. Под 1% от дозата се открива в урината като непроменено лекарство. Елиминационният полуживот на алфа-хидроксимидазолам е под 1 час. Когато мидазолам се прилага чрез интравенозна инфузия кинетиката му на елиминиране се отличава от тази след приложение на болусна инжекция.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

При пациенти над 60-годишна възраст елиминационният полуживот може да нарасне до 4 пъти.

Педиатрична популация

Степента на абсорбция при ректално приложение е подобна на тази при възрастни, но бионаличността е по-малка (5-18%). При деца от 3 до 10-годишна възраст елиминационният полуживот след интравенозно и ректално приложение е по-кратък (1-1,5 пъти) от това при възрастни. Това съвпада с увеличения метаболитен клирънс при деца.

Новородени

При новородени елиминационният полуживот е средно 6-12 часа, вероятно поради незрялост на черния дроб, а клирънсът е намален (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 значимо при пациенти със затлъстяване и пациенти без затлъстяване.

Пациенти с увредена чернодробна функция

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

Пациенти с увредена бъбречна функция

Елиминационният полуживот при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е подобен на този при здрави доброволци.

Пациенти в критично състояние

Елиминационният полуживот на мидазолам се удължава до 6 пъти при критично болни пациенти.



Пациенти със сърдечна недостатъчност

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма 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
Хлороводородна киселина 10% разтвор
Натриев хидроксид 4% разтвор
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

4 (четири) години.

След разреждане: химически и физически разтворът е стабилен до 24 часа съхранение на тъмно при 20 °C. От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампула от 5 ml (безцветно стъкло тип I) в кутии от по 5, 6, 10 или 25 броя.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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, той не трябва да се употребява. Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли.

Мидазолам инжекционен разтвор може да бъде разреден със следните инфузионни разтвори: натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инжектиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PANPHARMA Laboratories



Z. I. du Clairay-Luitré,
35133 Fougères,
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20090429

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

Дата на първо разрешаване: 30.09.2009

Дата на подновяване: 07.08.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2023

