

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14647/25.10.06	
705/17.10.06	<i>Менел</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIDAZOLAM "TORREX" 5 mg/ml
МИДАЗОЛАМ "ТОРЕКС" 5 mg/ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инжекционен разтвор съдържа:

Активно вещество midazolam hydrochloride 5.56 mg,
еквивалентен на midazolam 5.00 mg.

Всяка ампула от 1 ml, 3 ml и 10 ml съдържа съответно 5 mg, 15 mg, 50 mg midazolam за интравенозно, интрамускулно и ректално приложение.

Помощни вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Лекарственият продукт е под формата на прозрачен и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Midazolam е сънотворно средство с кратко действие, което се прилага за:

Възрастни

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

• АНЕСТЕЗИЯ

Премедикация преди увод в анестезия.

Въвеждане в анестезия.

Като седативен компонент при комбинирана анестезия.

• СЕДАЦИЯ В ОТДЕЛЕНИЯ ЗА ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

При деца

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

• АНЕСТЕЗИЯ

Премедикация преди въвеждане в анестезия.



• СЕДАЦИЯ В ОТДЕЛЕНИЯ ЗА ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

4.2. Дозировка и начин на приложение

СТАНДАРТНА ДОЗИРОВКА

Midazolam е лекарство с изразено седативно действие, което изисква титриране на дозите и бавно приложение. Титрирането на дозата се препоръчва, за да се осигури безопасно достигане на желаното ниво на седация според клиничните нужди, физиологичния статус, възрастта и едновременно приложение на други продукти. При пациенти над 60 годишна възраст, изтощени 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 на таблица по-долу. Допълнителна информация е дадена в текста след таблицата.

Показание	Възрастни < 60 г.	Възрастни > 60 г./ изтощени или хронично болни	Деца
Седиране при запазено съзнание	i.v. Начална доза: 2-2.5 mg Титрационни дози: 1 mg Обща доза: 3.5-7.5 mg	i.v. Начална доза: 0.5-1 mg Титрационни дози: 0.5-1 mg Обща доза: < 3.5mg	<i>i.v. при пациенти от 6 мес.- 5 години</i> Начална доза: 0.05-0.1 mg/kg Обща доза: < 6 mg <i>i.v. при пациенти от 6-12 години</i> Начална доза: 0.025-0.05 mg/kg Обща доза: < 10 mg <i>Ректално при деца > 6 месеца</i> 0.3-0.5 mg/kg <i>i.m. при деца от 1-15 години</i> 0.05-0.15 mg/kg
Анестезия Премедикация	i.m. 0.07 – 0.1 mg/kg	i.m. 0.025-0.05 mg/kg	<i>Ректално при деца > 6 месеца</i> 0.3-0.5 mg/kg <i>i.m. при деца от 1-15 години</i> 0.08-0.2 mg/kg
Анестезия Увод	i.v. 0.15-0.2 mg/kg (0.3-0.35 без премедикация)	i.v. 0.1-0.2 mg/kg (0.15-0.3 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 г.	
Седиране в отделения за интензивно лечение	i.v. натоварваща доза: 0.03-0.3 mg/kg с повишения		<i>при недоносени кърмачета < 32 гест.</i>



	от 1-2.5 mg поддържаща доза: 0.03-0.2 mg/kg/h	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/h Поддържаща доза: 0.06-0.12 mg/kg/h.
--	--	---

ДОЗИРАНЕ ПРИ СЕДИРАНЕ СЪС ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ

Midazolam се прилага интравенозно за седирание при запазено съзнание преди диагностични или хирургически интервенции. Дозата трябва да се индивидуализира и да се титрира, като не трябва да се прилага чрез бърза или еднократна болус инжекция. Възможно е началото на седацията да варира индивидуално в зависимост от физическото състояние на пациента и особеностите на дозирането (напр. скорост на приложение, количество на дозата). При необходимост, според индивидуалните нужди могат да се прилагат последващи дози. Началото на действието започва около 2 минути след приложението на лекарството. Средното време за постигане на максимален ефект е 5 до 10 минути.

Възрастни

Интравенозното приложение на midazolam се извършва бавно, със скорост приблизително 1 mg за 30 sec. При пациенти на възраст под 60 г. началната доза е 2 до 2.5 mg, приложена 5 до 10 min преди началото на процедурата. При необходимост, може да се приложат последващи дози от 1 mg. Установено е, че средните общи дози са в интервала между 3.5 до 7.5 mg. Обикновено не се налага приложението на обща доза над 5 mg. При възрастни над 60 години, изтощени или хронично болни пациенти, се започва с начална доза от 0.5 - 1 mg. Последващи дози от 0.5 до 1 mg могат да се прилагат, ако е необходимо. Обща доза, по-висока от 3.5 mg обикновено не е необходима.

Деца

Интравенозно приложение: midazolam трябва да се прилага чрез бавно титриране на дозата до достигане на желанния клиничен ефект. Началната доза midazolam трябва да се прилага в продължение на 2 до 3 минути. Допълнително трябва да се изчака 2 до 5 минути, за да се оцени напълно седативния ефект, преди началото на процедурата или преди да се повтори дозата. При нужда от допълнително седирание, дозата продължава да се титрира с малки количества, докато се постигне подходящо ниво на седирание. Кърмачета и малки деца под 5 години може да се нуждаят от значително по-високи дози (mg/kg), сравнение с по-големи деца и подрастващи.



- Деца на възраст под 6 месеца са особено чувствителни при обструкция на дихателните пътища и хиповентилация. Поради тази причина прилагането на седирание при запазено съзнание при деца под 6 месеца не се препоръчва.
- Деца на възраст между 6 месеца до 5 години: начална доза от 0.05 до 0.1 mg/kg. За постигане на желания ефект е необходима обща доза до 0.6 mg/kg, но тя не трябва да надхвърля 6 mg. Пролонгирана седация и риск от хиповентилация може да са свързани с приложението на по-високи дози.
- Деца на възраст от 6 до 12 годишна възраст: начална доза 0.025 до 0.05 mg/kg. Може да е необходима обща доза до 0.4 mg/kg до максимална доза от 10 mg. При приложение на по-високи дози може да се наблюдава пролонгирана седация и риск от хиповентилация.
- Деца от 12 до 16 годишна възраст: трябва да бъдат дозирани като възрастни пациенти.

Ректално приложение: общата доза midazolam обикновено е в интервала от 0.3 до 0.5 mg/kg. Ректалното приложение на ампулния разтвор се извършва с помощта на пластмасов апликатор, прикрепен към на края на спринцовката. Ако обемът за приложение е твърде малък, може да се добави стерилна вода до общ обем от 10 ml. Общата доза трябва да се приложи наведнъж и да се избягва повторно ректално приложение. Употребата при деца под 6 месеца не се препоръчва, тъй като информацията за употреба на лекарството в тази популация е ограничена.

Интрамускулно приложение: дозите варират между 0.05 - 0.15 mg/kg. Обща доза, над 10.0 mg обикновено не е необходима. Ректалното приложение е предпочитания път на въвеждане, защото интрамускулното приложение е болезнено и трябва да се прилага само в изключителни случаи.

При деца с телесно тегло под 15 kg, не се препоръчва приложение на разтвори на midazolam с концентрации по-високи от 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да се разреждат до 1 mg/ml.

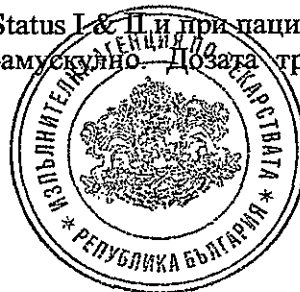
ДОЗИРАНЕ ПРИ АНЕСТЕЗИЯ

Премедикация

Премедикацията с midazolam, приложен непосредствено преди процедурата предизвиква седация (индуцира сънливост, замайване и намаление на възприетията) и предоперативно повлияване на паметта. Midazolam може да се прилага в комбинация с антихолинергични средства. При това показание midazolam трябва да се прилага дълбоко интрамускулно в голям мускул, 20 до 60 минути преди увода в анестезия, или за предпочитане по ректален път при деца (виж по-долу). Тъй като индивидуалната чувствителност към лекарството варира и могат да се появят симптоми на предозирание, е необходимо адекватно наблюдение на пациентите след премедикацията.

Възрастни

За предоперативна седация и за предоперативно повлияване на паметта, препоръчаната доза за възрастни (ASA Physical Status I & II) при пациенти под 60 години) е 0.07 до 0.1 mg/kg приложена интрамускулно. Дозата трябва да се



редуцира и индивидуализира, когато midazolam се прилага при възрастни над 60 годишна възраст, изтощени или хронично болни пациенти. Препоръчва се доза от 0.025 до 0.05 mg/kg, i.m. Обичайната доза е 2 до 3 mg.

Деца

Ректално приложение: Общата доза midazolam, която обикновено варира от 0.3 до 0.5 mg/kg трябва да се прилага 15 до 30 минути преди въвеждане в анестезия. Ректалното приложение на ампулния разтвор се извършва с помощта на пластмасов апликатор, прикрепен към на края на спринцовката. Ако обемът за приложение е твърде малък, може да се добави стерилна вода до общ обем от 10 ml.

Интрамускулно приложение: тъй като интрамускулното инжектиране на лекарството е болезнено, този път на приложение трябва да се използва само в изключителни случаи. За предпочитане е ректалното приложение. Установено е, че доза в границите на 0.08 до 0.2 mg/kg midazolam, приложена интрамускулно е ефективна и безопасна. При деца на възраст между 1 и 15 години са необходими пропорционално по-високи дози, сравнение с възрастните на база на телесното тегло.

Приложението на лекарството при деца под 6 месеца не се препоръчва, тъй като има ограничени клинични данни за приложението му.

При деца с телесно тегло под 15 kg, не се препоръчват разтвори на midazolam с концентрации по-високи от 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да бъдат разредени до 1 mg/ml.

Въвеждане

Възрастни

Ако midazolam се употребява за въвеждане в анестезия преди да са приложени други анестетици, се наблюдават вариации в индивидуалния отговор. Дозата трябва да се титрира до желания ефект според възрастта на пациента и клиничния му статус. Когато midazolam се употребява преди или в комбинация с други лекарства за венозно или инхалаторно приложение за въвеждане в анестезия, началната доза на всяко лекарство трябва да бъде значително намалена. Желаното ниво на анестезия се достига чрез стъпаловидно титриране на дозата. Интравенозната въвеждаща доза midazolam трябва да бъде приложена бавно, постепенно. Всяко повишаване от не повече от 5 mg трябва да се инжектира за 20 до 30 секунди, с интервал от около 2 минути между отделните дози.

- При възрастни пациенти под 60 години, доза от 0.15 до 0.2 mg/kg приложена интравенозно, обикновено е достатъчна. При пациенти на възраст под 60 години без премедикация дозата може да бъде по-висока (0.3 до 0.35 mg/kg i.v.). Ако е необходимо да се завърши въвеждането, могат да се използват повишавания с приблизително 25 % от началната доза за пациента. Вместо това въвеждането в анестезия може да бъде завършено с инхалационни анестетици. 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.

- При пациенти над 60 годишна възраст, изтощени или хронично болни пациенти, дозата е от 0.1 до 0.2 mg/kg приложена интравенозно. Пациенти на възраст над 60 години без премедикация обикновено се нуждаят от повече midazolam за въвеждане. Препоръчва се начална доза от 0.15 до 0.3 mg/kg. Пациентите без премедикация с тежко системно заболяване или изтощени пациенти обикновено се нуждаят от по-малко midazolam за въвеждане. Обикновено е достатъчна начална доза от 0.15 до 0.25 mg/kg.

Деца

Midazolam не се препоръчва за въвеждане в анестезия при деца.

СЕДАТИВЕН КОМПОНЕНТ ПРИ КОМБИНИРАНА АНЕСТЕЗИЯ

Възрастни

Midazolam може да бъде прилаган като седативен компонент в комбинирана анестезия чрез интермитентни, малки, интравенозни дози (вариращи между 0.03 и 0.1 mg/kg) или непрекъсната интравенозна инфузия (в дози от 0.03 до 0.1 mg/kg/h) в комбинация с аналгетици. Дозата и интервалите между дозите варират според индивидуалната реакция на пациента.

При възрастни над 60 години, изтощени или хронично болни пациенти, е необходимо приложение на по-ниски поддържащи дози.

СЕДИРАНЕ В ОТДЕЛЕНИЯ ЗА ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Желаното ниво на седация се постига чрез стъпаловидно титриране на дозата на midazolam, последвано от непрекъсната инфузия или интермитентни болуси, в зависимост от клиничната нужда, физическото състояние, възрастта и съпътстващото медикаментозно лечение (виж 4.5 Взаимодействия).

Възрастни

Интравенозна натоварваща доза: 0.03 до 0.3 mg/kg трябва да се прилага бавно, с постепенно повишаване. Всяко повишаване от 1 до 2.5 mg трябва да се инжектира в продължение на повече от 20 до 30 секунди, с интервали от 2 минути между отделните апликации. При пациенти с хиповолемия, вазоконстрикция или хипотермия, натоварващата доза трябва да се намали или да се пропусне. Когато midazolam се прилага със силно действащи аналгетици, те трябва да се приложат в началото, така че седативните ефекти на midazolam да могат сигурно да се определят на фона на седирането, причинено от аналгетиците.

Интравенозна поддържаща доза: дозите могат да варират в границите на 0.03 до 0.2 mg/kg/h. При пациенти с хиповолемия, вазоконстрикция или хипотермия, поддържащата доза може да бъде намалена. Нивото на седирание трябва да бъде оценявано редовно. При продължително седирание може да се развие поносимост и да се наложи дозата да се увеличи.

Деца над 6 месечна възраст



При интубирани и вентилирани деца, натоварващата доза от 0.05 до 0.2 mg/kg интравенозно, трябва да се прилага бавно, в продължение на най-малко 2 до 3 минути, за да се получи желанния клиничен ефект. Midazolam не трябва да се прилага като бърза интравенозна доза. Натоварващата доза се последва от непрекъснатата интравенозна инфузия с 0.06 до 0.12 mg/kg/h (1 до 2 ug/kg/min). Скоростта на инфузията може да бъде повиши или понижи според нуждите (обикновено с 25% от началната или следващата инфузионна скорост), или може да се приложат допълнителни интравенозни дози midazolam, за да се засили или поддържа желанния ефект.

При начало на инфузия с midazolam при пациенти с увредена хемодинамика, обичайната, начална, натоварваща доза трябва да бъде титрирана с малки повишавания и пациентът да се мониторира за хемодинамична нестабилност, т.е., хипотония. Тези пациенти са чувствителни и към потискащите ефекти на midazolam върху дихателната система, и изискват внимателно мониториране на дихателната честота и кислородното насищане.

Новородени и деца до 6 месечна възраст

Midazolam трябва да се прилага в непрекъснатата интравенозна инфузия, започвайки с 0.03 mg/kg/h (0.5 ug/kg/min) при новородени с гестационна възраст < 32 седмици или 0.06 mg/kg/h (1 ug/kg/min) при новородени с гестационна възраст > 32 седмици и деца до 6 месеца.

Интравенозните натоварващи дози не се препоръчват при недоносени деца, новородени и деца до 6 месеца, по-скоро инфузията може да се прилага по-бързо през първите няколко часа, за да се достигнат терапевтични плазмени нива. Скоростта на инфузията трябва внимателно и често да се подлага на преоценка, особено след първите 24 часа, така че да се прилага най-ниската ефективна доза и да се намали възможността да кумулиране на лекарството.

Необходимо е внимателно мониториране на дихателната честота и кислородното насищане.

При недоносени деца, новородени и деца с телесно тегло под 15 kg, не се препоръчват разтвори на midazolam с концентрации по-високи от 1 mg/ml. Повисоките концентрации трябва да се разреждат до 1 mg/ml.

4.3 Противопоказания

- При пациенти с известна свръхчувствителност към бензодиазепини или към някое от помощните вещества на продукта.
- За седиране със запазване на съзнанието при пациенти с тежка респираторна недостатъчност или остра респираторна депресия.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Midazolam трябва да се прилага само когато има оборудване за реанимация, подходяща за съответната възраст, тъй като интравенозното приложение на



midazolam може да потисне миокардния контрактилитет и да причини апнея. Тежки нежелани реакции от страна на сърдечната и дихателната система са наблюдавани рядко. Те включват респираторна депресия, апнея, респираторен арест и/или сърдечен арест. Такива животозастрашаващи състояния е по-вероятно да се проявят, когато инжекцията се поставя бързо или когато се прилага висока доза. Деца на възраст под 6 месеца са особено чувствителни към обструкция на дихателните пътища и хиповентилация, затова особено важни са титрирането на дозата с малки покачвания до постигане на клиничен ефект и внимателното мониториране на дихателната честота и кислородното насищане.

При употреба на midazolam за премедикация е наложително адекватно наблюдение на пациента след прилагане на лекарството, тъй като индивидуалната чувствителност варира и могат да се появят симптоми на предозиране.

Специално внимание се налага когато се прилага midazolam на пациенти с висок риск:

- възрастни над 60 годишна възраст
- хронично болни или изтощени пациенти
- пациенти с хронична дихателна недостатъчност
- пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, увредена чернодробна функция или увредена сърдечна функция
- деца (особено тези със сърдечносъдова нестабилност).

Тези високорискови пациенти изискват по-ниски дозировки (виж 4.2) и трябва непрекъснато да бъдат мониторираны за ранни признаци на промени във виталните функции.

Бензодиазепините трябва да се прилагат изключително внимателно при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотични вещества.

Подобно на други вещества потискащи ЦНС и/или мускулни релаксанти, особено внимание трябва да се обръща, когато midazolam се прилага на пациенти с myasthenia gravis.

Поносимост

Има съобщения за известна загуба на ефикасност, когато midazolam е бил използван за продължителна седация в интензивни отделения и реанимация.

Зависимост

Когато midazolam е използван за продължителна седация в интензивни отделения, трябва да се има предвид, че може да се развие физическа зависимост към лекарството. Рискът от зависимост нараства с увеличаване на дозата и продължителността на лечението.

Симптоми на абстиненция

При продължително лечение с midazolam в интензивните отделения, може да се развие физическа зависимост. Поради това внезапно прекъсване на лечението се



придружава от симптоми на абстиненция. Могат да се проявят следните симптоми: главоболие, мускулна болка, възбуда, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност, рецидивиращо безсъние, нарушения в настроението, халюцинации и гърчове. Тъй като рискът от симптоми на абстиненция е по-голям след внезапно прекъсване на лечението се препоръчва дозата да се намалява постепенно.

Амнезия

Midazolam може да причини антероградна амнезия (често този ефект е много желан при ситуации преди и по време на хирургични и диагностични процедури), продължителността на която е директно свързана с приложената доза. Продължителната амнезия може да представлява проблем при амбулаторни пациенти, които се изписват след интервенция. След парентерално приложение на midazolam, пациентите трябва да бъдат изписани от болницата или амбулаторния кабинет само ако са с придружител.

Парадоксални реакции

Има съобщения за парадоксални реакции като възбуда, неволни движения (включително тонични/клонични гърчове и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, яростни реакции, агресивност, пароксизмална възбуда и нападателност, появяващи се след употреба на midazolam. Тези реакции могат да се получат при по-високи дози и/или когато инжекцията се направи бързо. Най-висока честота на тези реакции е съобщавана при деца и пациенти в напреднала възраст.

Забавено елиминиране на midazolam

Елиминирането на midazolam може да бъде променено при пациенти, приемащи вещества, които инхибират или индуцират CYP3A4 (виж 4.5).

Елиминирането на midazolam може да бъде забавено и при пациенти с чернодробно увреждане, малък сърдечен дебит и при новородени (виж 5.2).

Недоносени деца и новородени

Поради повишения риск от апнея, се препоръчва изключително внимание, когато се седират недоносени новородени и недоносени кърмачета, които не са интубирани. Изисква се много внимателно мониториране на дихателната честота и кислородното насищане.

В неонаталната популация трябва да се избягва бързото инжектиране.

Новородените имат намалена и/или незряла органна функция и са чувствителни към дълбоките и/или продължителни ефекти на midazolam върху дихателната система.

Нежелани хемодинамични ефекти са съобщени при деца със сърдечносъдова и дихателна недостатъчност; в тази популация трябва да се избягва бързата интравенозна апликация.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия



Метаболизмът на midazolam се извършва предимно от изоензим CYP3 A4 на цитохром P450 (CYP450). Този изоензим е отговорен за метаболизма на много лекарства. Инхибиторите и индукторите на CYP3A4 (виж 4.4), а също и други активни вещества (виж по-долу), могат да доведат до лекарствени взаимодействия с midazolam.

Тъй като midazolam претърпява значителен метаболизъм при първото преминаване през черния дроб (first-pass effect), вероятно когато е приложен парентерално той ще се повлияе в по-ниска степен от метаболитните взаимодействия в сравнение с перорално приложения midazolam, и клинично значимите последствия ще бъдат ограничени.

• *Itraconazole, fluconazole and ketoconazole*

След перорално приложение на midazolam и някои азолови антимикотични средства (itraconazole, fluconazole, ketokonazole) е установено значимо повишаване на плазмените нива на midazolam и удължаване на неговото време на полуживот (средно от 3 до 8 h), което води до значително влошаване на психоседативните тестове. Когато се прилагат единични болус дози midazolam за краткотрайно седирание, ефектът на midazolam не е бил засилен или удължено клинично значима степен от itraconazole, поради това не се налага намаление на дозата. При приложение на високи дози или продължителни инфузии midazolam на пациенти, приемащи itraconazole, fluconazole или ketoconazole, напр. по време на лечение в интензивно отделение, могат да се получат продължителни хипнотични ефекти, забавено възстановяване, и възможност за потискане на дишането, което изисква корекция на дозите.

• *Verapamil u diltiazem*

Не са провеждани проучвания за взаимодействия на midazolam, прилаган интравенозно, с verapamil или diltiazem *in vivo*. Промени във фармакокинетиката на midazolam се наблюдават при перорално приложение на лекарството в комбинация с блокерите на калциевите канали verapamil и diltiazem. Те се проявяват в удължаване на времето на полуживот (почти 2 пъти) и максималните плазмени концентрации. Тези промени имат клинична значимост и се проявяват в нарушения в тестовете за координация и когнитивните функции, поради предизвикване на дълбока седация. Независимо, че при едновременното приложение на калциеви блокери с midazolam за краткотрайно седирание, не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия, се препоръчва лекарството да се прилага с внимание с verapamil и diltiazem.

• *Антибиотици от групата на макролидите: Erythromycin и clarithromycin*

Едновременното приложение на midazolam (перорално) и erythromycin или clarithromycin значително повишава стойностите на AUC на midazolam (четирикратно) и времето на полуживот (повече от два пъти). Наблюдавани са значителни промени в психомоторните тестове, забавеното възстановяване, което налага коригиране на дозите.



При приложение на единична болус доза midazolam за краткотрайно седиране едновременно с erythromycin, се установява значително понижение в плазмения клирънс, но ефектът на лекарството не е бил усилен или удължен до клинично значима степен. Необходимо е внимание при едновременното приложение на midazolam (интравенозно) с erythromycin или clarithromycin. Няма данни за клинично значими взаимодействия на midazolam с други антибиотици от групата на макролидите.

- *Cimetidine u ranitidine*

Едновременното приложение на cimetidine (в дози равни или по-високи от 800 mg/дневно) и midazolam интравенозно слабо увеличава равновесната плазмената концентрация (в състояние steady-state) на midazolam, което може да доведе до забавено възстановяване. Едновременното приложение на ранитидин с midazolam няма ефект върху повишаване на плазмените концентрации. Cimetidine и ranitidine не засягат фармакокинетиката на перорално приложения midazolam. Тези данни показват, че midazolam интравенозно може да се прилага при обичайните доза cimetidine (400 mg/дневно) и ranitidine без корекция на дозата.

- *Saquinavir*

Едновременното приложение на еднократна интравенозна доза 0.05 mg/kg midazolam след 3 или 5 дни приложение на saquinavir (1200 mg t.i.d) на 12 здрави доброволци намалило плазмения клирънс на midazolam с 56 % и увеличило времето на полуживот от 4.1 до 9.5 h. Само субективните ефекти на midazolam (визуална аналогова скала "общ ефект от лекарството") са били интензифицирани от saquinavir.

Единичната интравенозна болус доза midazolam може да се прилага в комбинация със saquinavir. Въпреки това по време на пролонгирана инфузия на midazolam, се препоръчва намаление на общата доза за да се избегне забавено възстановяване (виж 4.4).

- *Други протеазни инхибитори: ritonavir, indinavir, nelfinavir u amprenavir*

Няма проучвания *in vivo* за взаимодействия на midazolam, приложен интравенозно и други протеазни инхибитори. Като се има предвид, че saquinavir има най-слаб потенциал за инхибиране на CYP3A4 сравнение с другите протеазни инхибитори, дозите на midazolam трябва да се намаляват системно по време на продължителна инфузия, когато се прилага в комбинация с протеазни инхибитори.

- *Лекарства, потискащи централната нервна система*

Други седативни лекарства могат да потенцират ефектите на midazolam върху ЦНС.

Фармакологичните класове на лекарствата, потискащи ЦНС включват опиоиди (когато те се използват като аналгетици, антитусивни или за субституираща терапия), антипсихотици, други бензодиазепини, използвани като анксиолитични или хипнотични средства, рендобатитал, антидепресанти



със седативно действие, антихистаминови и антихипертензивни лекарства с централен механизъм на действие.

Когато midazolam се комбинира с други седативни лекарства трябва да се има предвид възможността за допълнително седиране. В случаи на съпътстващо лечение с опиоиди, phenobarbital или бензодиазепини, трябва задължително да се мониторира допълнителното увеличение на респираторната депресия.

Алкохолът може значително да усилва седативния ефект на midazolam. Консумацията на алкохол трябва строго да се избягва при приложение на midazolam.

• *Жълт кантарион (St. John's Wort)*

Продължителната употреба на жълт кантарион понижава плазмените концентрации на midazolam чрез селективна индукция на CYP3A4. Това може да намали терапевтичната ефективност на midazolam. Този ефект е бил значително по-малък след интравенозно приложение, в сравнение с пероралното приложение на midazolam.

• *Други взаимодействия*

Интравенозното приложение на midazolam понижава минималната алвеоларна концентрация (MAC) на инхалационните анестетици, необходима за обща анестезия.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни има за оценка на безопасността на midazolam по време на бременността. Проучвания върху животни не показват тератогенен ефект, но както при другите бензодиазепини е била наблюдавана фетотоксичност на лекарството. Няма данни за експозиция на бременни жени през първите два триместъра на бременността.

Установено е, че прилагането на високи дози midazolam през последния триместър на бременността, по време на раждане или когато се прилага за увод в анестезия при цезарово сечение, предизвиква нежелани ефекти у майката, плода или новороденото (инхалационен риск за майката, неравномерна сърдечна дейност на плода, хипотония, лошо сучене, хипотермия и респираторна депресия при новороденото).

Освен това, деца родени от майки, които през последния етап на бременността са приемали хронично бензодиазепини, може да са развили физическа зависимост и може да са изложени на известен риск от развитие на абстиненция в послеродовия период.

Следователно, midazolam не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично необходим. Препоръчва се да се избягва приложението му при извършване на цезарово сечение. В случаи на приложение на midazolam за хирургични интервенции близо до термина трябва да се има предвид риска за новороденото.



Midazolam преминава в малки количества в майчиното мляко. Майките кърмачки трябва да се съветват да прекъснат кърменето за 24 часа след употреба на midazolam.

4.7 Ефекти върху възможностите за шофиране и работа с машини

Възможностите за шофиране или работа с машини могат да бъдат засегнати, поради седирание, амнезия, намалено внимание и увредена мускулна функция. Преди приложение на midazolam, пациентът трябва да бъде предупреден да не шофира и да не работи с машини докато не се възстанови напълно.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При парентерално приложение на midazolam могат да се проявят (много рядко) следните нежелани ефекти:

Кожни промени: кожен обрив, уртикария, сърбеж.

Централната и периферната нервна система и психични отклонения: сънливост и продължително седирание, намалено внимание, объркване, еуфория, халюцинации, умора, главоболие, световъртеж, атаксия, следоперативно седирание, дозозависима антероградна амнезия. Антероградната амнезия може все още да е налице в края на процедурата и в изолирани случаи се съобщава за удължена амнезия.

Има съобщения за парадоксални реакции като възбуда, неволеви движения (вкл. тонично клонични гърчове и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, яростни реакции, агресивност, пароксизмална възбуда и физическо насилие, особено при деца и пациенти в напреднала възраст. Гърчове се съобщават по-често при недоносени и новородени. Продължителното интравенозно приложение на midazolam (даже в терапевтични дози), може да доведе до развитие на абстиненция. Внезапното прекъсване на лечението може да бъде придружено от симптоми на абстиненция, включително гърчове.

Гастроинтестинални нарушения: гадене, повръщане, хълцане, запек, сухота в устата.

Нарушения на сърдечната и дихателна системи: тежки нарушения на сърдечната и дихателна система: респираторна депресия, апнея, респираторен арест и/или сърдечен арест, хипотония, промени в сърдечния ритъм, вазодилатация, диспнея, ларингоспазъм.

По-вероятно е животозастрашаващи състояния да се проявят при пациенти над 60 годишна възраст и при болни с предшестваща дихателна недостатъчност или увредена сърдечна функция, особено когато инжектирането е много бързо или когато се прилагат високи дози (Виж 4.4).

Общи нарушения: генерализирани реакции на свръхчувствителност: кожни реакции, сърдечносъдови реакции, бронхоспазъм, анафилактичен шок.

Реакции в мястото на приложение: еритема и болка на мястото на инжектиране, тромбоза, тромбоза.



4.9 Предозиране

Симптоми:

Симптомите на предозиране се изразяват в усилване на фармакологичните ефекти: сънливост, психична обърканост, летаргия и мускулна релаксация или парадоксална възбуда. По-сериозните симптоми включват: арефлексия, хипотония, сърдечна и дихателна недостатъчност, депресия, апнея и рядко кома.

Лечение

В повечето случаи е необходимо само мониториране на виталните функции. При лечение на предозирането специално внимание трябва да се отдели на дихателните и сърдечносъдови функции в интензивно отделение. В случаи на тежка интоксикация, придружена от кома или дихателна депресия се прилага бензодиазепиновият антагонист flumazenil. Flumazenil трябва да се прилага с внимание в случаи със смесено предозиране на лекарства и при пациенти с епилепсия, които вече са били лекувани с бензодиазепини. Flumazenil не трябва да се прилага при пациенти, третирани с трициклични антидепресанти, епилептогенни лекарства, или пациенти с нарушения в ЕКГ (удължаване на QRS или QT).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: хипнотични и седативни лекарства, бензодиазепинови производни.

АТС код: N05CD08.

5.1 Фармакодинамични характеристики

Midazolam е имидазобензодиазепиново производно. Свободната база е липофилно вещество с ниска разтворимост във вода.

Основният азот на втора позиция на имидазобензодиазепиновия пръстен позволява на активното вещество да формира водоразтворими соли с киселини. Те образуват стабилни и добре поносими инжекционни разтвори.

Фармакологичното действие на midazolam се характеризира с краткотрайно действие поради бързата метаболитна трансформация. Midazolam проявява седативен и сънотворен ефект с изразен интензитет. Той проявява също анксиолитично, антиконвулсивно и мускулнорелаксиращо действие.

След интрамускулно или интравенозно приложение настъпва краткотрайна anterogradna амнезия (пациентът не помни събития, случили се по време на максималната активност на лекарството).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция след мускулно приложение

Абсорбцията на midazolam от мускулната тъкан е бърза и пълна. Максималните плазмени концентрации се постигат до 30 минути. Абсолютната бионаличност след интрамускулно приложение е повече от 90%.



Абсорбция след ректално приложение

След ректално приложение midazolam се резорбира бързо. Максималните плазмени концентрации се постигат до 30 минути. Абсолютната бионаличност е около 50 %.

Разпределение

Когато midazolam се инжектира интравенозно, кривата плазмена концентрация/ време показва една или две ясни фази на разпределение. Обемът на разпределение при равновесно състояние (steady state) е 0.7-1.2 L/kg. 96-98% от midazolam се свързва с плазмените протеини, основно с албумините. Midazolam преминава бавно и в незначителни количества в цереброспиналната течност. Установено е, че при хора, midazolam преминава през бавно плацентата и навлиза в кръвообращението на плода. Малки количества midazolam са открити в майчиното мляко.

Метаболизъм

Midazolam се елиминира почти изцяло чрез биотрансформация. Установено е, че частта от дозата, екстрахирана от черния дроб е около 30-60%. Midazolam се хидроксилира от изоензим CYP3A4 на цитохром P450, а основния метаболит в урината и плазмата е alpha-hydroxymidazolam. Плазмените концентрации на alpha-hydroxymidazolam са около 12% от тези на изходното съединение. Alpha-hydroxymidazolam е фармакологично активен, но допринася минимално (около 10%) за ефектите на midazolam, приложен интравенозно.

Елиминиране

При здрави доброволци, елиминационният полуживот на midazolam е около 1.5 - 2.5 h. Плазмения клирънс е около 300-500 ml/минути Midazolam се екскретира главно чрез бъбреците(60 - 80% от инжектираната доза) се възстановява като конюгиран с глюкуронид alpha-hydroxymidazolam. По малко от 1% от дозата се излъчва в урината като непроменено лекарство. Елиминационният полуживот на alpha-hydroxymidazolam е по-кратък от 1 h. Когато midazolam се прилага чрез i.v. инфузия, неговата елиминационна кинетика не се различава от тази след болус инжекция.

Фармакокинетика при специални популации

Възрастни

При пациенти на възраст над 60 години, времето на полуживот може да бъде удължено до 4 пъти.

Деца

Степента на ректалната абсорбция при деца е подобна на тази при възрастни, но бионаличността е по-ниска (5 - 18%). Времето на полуживот след интравенозно и ректално приложение е по-кратко при децата от 3 - 10 години, в сравнение с това при възрастните. Различията са в съответствие с повишения метаболитен клирънс при деца.

Новородени



При новородени времето на полуживот е средно 6-12 часа, което вероятно се дължи на незрялост на черния дроб, а клирънсът е намален (виж 4.4).

Пациенти с наднормено тегло

Средното време на полуживот е по-голямо при пациенти със затлъстяване в сравнение с тези с нормално тегло (5.9 спрямо 2.3 часа). Това се дължи на увеличение с приблизително 50% на обема на разпределение. Клирънсът не се различава значително при затлъстели и пациенти с нормално тегло.

Пациенти с чернодробно увреждане

Времето на полуживот при пациенти с цироза може да бъде удължено, а клирънсът по-малък в сравнение с тези показатели при здрави доброволци (виж 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Времето на полуживот при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е подобно на това при здрави доброволци.

Критично болни пациенти

Времето на полуживот на midazolam е удължено до 6 пъти при пациенти в критично състояние.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Времето на полуживот е удължено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, в сравнение със здрави доброволци (виж 4.4).

5.3 Преклинични данни за безопасност

Няма други данни от предклинични изпитвания, освен описаните в другите раздели на кратката характеристика на продукта, които да имат клинична значимост при употреба на лекарството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Water for injections
Sodium chloride
Hydrochloric acid

6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се разрежда с други разтвори за парентерална употреба, освен споменатите в секция 6.б.

Ако се очаква midazolam да бъде прилаган с други лекарства, преди приложението трябва да се провери съвместимостта между отделните вещества.

Midazolam преципитира в разтвори, съдържащи бикарбонат. Възможна е нестабилност на инжекционния разтвор на midazolam в разтвори с неутрално или алкално рН. Ако разтворът на midazolam се смеси с албумин, ampicillin sodium,



ampicillin sodium, bumetamide, dexamethasone sodium phosphate, dimenhydrinate, floxacillin sodium, furosemide, hydrocortison sodium succinate, pentobarbital sodium, perphenazine, prochlorperazine edisylate, ranitidine, thiopental sodium или trimethoprim-sulfamethoxazole, се образува бяла утайка. Помътняване на разтвора, последвано от бяла утайка се образува с nafcillin sodium. С ceftazidime се получава помътняване на разтвора. С methotrexate sodium се образува жълта утайка, а с clonidine hydrochloride - оранжево оцветяване. С omeprazole sodium се образува кафяво оцветяване, последвано от кафява утайка. С forscarnet sodium се образува газ.

Освен това midazolam не трябва да се смесва с aciclovir, alteplase, acetazolam disodium, diazepam, enoximone, flecainide acetate, fluorouracil, imipenem, mezlocillin sodium, phenobarbital sodium, phenytoin sodium, potassium canrenoate, sulbactam sodium, theophylline, trometamol, urokinase.

6.3 Срок на годност

Съхранение преди първо отваряне

3 години.

Съхранение след разреждане

Разтворите на midazolam проявяват химична и физична стабилност за 72 часа при 25°C (виж 6.6).

От микробиологична гледна точка, разтворите трябва да се използват незабавно. Ако не се използват незабавно, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на прилагания лекарството, и не трябва да надвишават повече от 24 часа при съхранение от 2 до 8 °С, при положение че разтварянето е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се пази от светлина. Ампулите да се съхраняват във външната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Безцветни стъклени ампули (тип I стъкло) съдържащи 1, 2, 3, 5 или 10 ml разтвор.

Количества в опаковката:

- Опаковки от 5 амр. по 1 ml
 - 10 амр. по 1 ml
 - 25 амр. по 1 ml
 - 50 амр. по 1 ml
 - 100 амр. по 1 ml
- Опаковки от 5 амр. по 3 ml
 - 10 амр. по 3 ml
 - 25 амр. по 3 ml
 - 50 амр. по 3 ml
 - 100 амр. по 3 ml
- Опаковки от 5 амр. по 10 ml



10 amp. по 10 ml
25 amp. по 10 ml
50 amp. по 10 ml
100 amp. по 10 ml

6.6 Начин на приложение

Разтворът за инжекции е за еднократна употреба и трябва да се прилага веднага след отваряне. Разтворът не трябва да се прилага ако се наблюдават частици в ампулата. Всяко неизползвано количество трябва да се изхвърли.

При постоянна венозна инфузия, инжекционният разтвор на midazolam може да бъде разреден в съотношение 15 mg midazolam в 100 - 1000 ml с един от следните инфузионни разтвори: 0.9 % NaCl, 5 % и 10 % декстроза или разтвор на Рингер.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Torrex Chiesi Pharma GmbH
Gonzagagasse 16 / 16
A-1010 Vienna
Austria

8. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Torrex Chiesi Pharma GmbH
Gonzagagasse 16 / 16
A-1010 Vienna
Austria

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВОТО

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Декември, 2003

