

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dormicum® 5 mg/5 ml solution for injection
Dormicum® 15 mg/3 ml solution for injection
Дормикум 5 mg/5 ml инжекционен разтвор
Дормикум 15 mg/3 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВDormicum 5 mg/5 ml:

Всеки милилитър съдържа 1 mg мидазолам (midazolam) (под формата на мидазолам хидрохлорид).

Една ампула от 5 ml съдържа 5 mg мидазолам.

Dormicum 15 mg/3 ml:

Всеки милилитър съдържа 5 mg мидазолам (под формата на мидазолам хидрохлорид).

Една ампула от 3 ml съдържа 15 mg мидазолам.

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**

Dormicum е сънотворно средство с кратко действие, което е показано за:

При възрастни

- СЕДАЦИЯ ПРИ ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични или терапевтични процедури със или без локална анестезия.
- АНЕСТЕЗИЯ
 - Премедикация преди увод в анестезия,
 - Увод в анестезия,
 - Като седативен компонент при комбинирана анестезия.
- СЕДАЦИЯ В ИНТЕНЗИВНИ ОТДЕЛЕНИЯ



При деца

- СЕДАЦИЯ ПРИ ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ преди и по време на диагностични или терапевтични процедури със или без локална анестезия.
- АНЕСТЕЗИЯ
 - Премедикация преди увод в анестезия.
- СЕДАЦИЯ В ИНТЕНЗИВНИ ОТДЕЛЕНИЯ

4.2. Дозировка и начин на приложение

СТАНДАРТНА ДОЗИРОВКА

Мидазолам е мощно седативно средство, който изисква титриране на дозата и бавно приложение. Титрирането се препоръчва настоятелно за безопасно получаване на желаното ниво на седация според клиничната нужда, физическото състояние, възрастта и едновременно лечение с други продукти. При възрастни над 60-годишна възраст, изтощени или хроничноболни пациенти и деца дозата трябва да се определя внимателно, като се вземат предвид рисковите фактори, свързани с всеки отделен пациент. Стандартните дозировки са дадени в таблицата по-долу.

Допълнителни подробности са дадени в текста след таблицата.

Показание	Възрастни < 60 г.	Възрастни ≥ 60 г./ изтощени или хроничноболни	Деца
Седиране при запазено съзнание	<i>i.v.</i> Начална доза: 2-2,5 mg Титрационни дози: 1 mg Обща доза: 3,5-7,5 mg	<i>i.v.</i> Начална доза: 0,5-1 mg Титрационни дози: 0,5-1 mg Обща доза: < 3,5 mg	<i>i.v.</i> при пациенти 6 мес. – 5 г. Начална доза: 0,05-0,1 mg/kg Обща доза: <6 mg <i>i.v.</i> при пациенти 6 -12 г. Начална доза: 0,025- 0,05 mg/kg Обща доза: <10 mg ректално (> 6 мес.) 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m.</i> 1-15 години 0,05-0,15mg/kg
Анестезия Премедикация	<i>i.v.</i> 1-2 mg повторно <i>i.m.</i> 0,07-0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Начална доза: 0,5 mg Бавно, постепенно повишение на дозата според нуждите <i>i.m.</i> 0,025-0,05 mg/kg	ректално (> 6 мес.) 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m.</i> 1-15 години 0,08-0,2 mg/kg
Анестезия	<i>i.v.</i>	<i>i.v.</i>	



Увод	0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 без премедикация)	0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 без премедикация)	
Седативна компонента при комбинирана анестезия	i.v. интермитентни дози от 0,03-0,1 mg/kg или непрекъснатата инфузия на 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. по-ниски дози от препоръчаните за възрастни < 60 г.	
Седиране в интензивно отделение	i.v. Натоварваща доза: 0,03-0,3 mg/kg с повишения от 1-2,5 mg Поддържаща доза: 0,03-0,2 mg/kg/h		i.v. при новородени <32 гест.седм. 0,03 mg/kg/h i.v. при новородени >32 седм. и деца до 6 месеца 0,06 mg/kg/h i.v. при пациенти > 6 месечна възраст Натоварваща доза: 0,05-0,2 mg/kg Поддържаща доза: 0,06-0,12 mg/kg/h

ДОЗИРАНЕ ПРИ СЕДИРАНЕ СЪС ЗАПАЗЕНО СЪЗНАНИЕ

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

Възрастни

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

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

При *възрастни над 60 години*, изтощени или хроничноболни пациенти *началната доза трябва да се намали до 0,5-1,0 mg и да се приложи 5-10 минути преди началото на процедурата.* При необходимост може да се приложат допълнителни



дозы от 0,5 до 1 mg. Тъй като при тези пациенти максималният ефект може да се достигне по-бавно, допълнителните дози мидазолам трябва да се титрират много бавно и внимателно. Обща доза по-висока от 3,5 mg обикновено не е необходима.

Деца

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

- Деца под 6-месечна възраст: децата под 6-месечна възраст са особено уязвими 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 между 6 месеца и 5-годишна възраст: начална доза от 0,05 до 0,1 mg/kg. Обща доза до 0,6 mg/kg може да е необходима за постигане на желанния ефект, но тя не трябва да превишава 6 mg. Пролонгирана седация и риск от хиповентилация може да са свързани с по-високите дози.
- Деца между 6 до 12-годишна възраст: начална доза от 0,025 до 0,05 mg/kg. Може да е необходима обща доза до 0,4 mg/kg, до максимална доза от 10 mg. Пролонгирана седация и риск от хиповентилация може да са свързани с по-високите дози.
- Деца между 12 до 16-годишна възраст: трябва да бъдат дозирани като възрастни.

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

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

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



ДОЗИРАНЕ ПРИ АНЕСТЕЗИЯ

ПРЕМЕДИКАЦИЯ

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

Възрастни

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

Деца

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 приложи 15 до 30 минути преди увода в анестезия. Ректалното приложение на разтвора от ампулата се извършва посредством пластмасов апликатор, прикрепен към края на спринцовката. Ако обемът, който трябва да се приложи, е много малък, към общия обем от 10 ml може да се прибави вода.

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



Установено е, обаче, че доза в границите от 0,08 до 0,2 mg/kg мидазолам, приложена интрамускулно, е ефективна и безопасна. При деца на възраст между 1 и 15 години са необходими пропорционално по-високи дози в сравнение с възрастните на базата на телесното тегло.

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

ВЪВЕЖДАНЕ

Възрастни

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

- При премедикирани възрастни пациенти под 60-годишна възраст доза от 0,15 до 0,2 mg/kg, приложена интравенозно, обикновено е достатъчна.

При възрастни пациенти под 60-годишна възраст без премедикация дозата може да бъде по-висока (0,3 до 0,35 mg/kg i.v.). Ако е необходимо да се завърши индукцията, може да се използват повишавания с приблизително 25% от началната доза на пациента. Вместо това въвеждането в анестезията може да продължи с инхалаторни анестетици. При резистентни случаи обща доза от до 0,6 mg/kg може да бъде използвана за индукция, но високите дози могат да удължат възстановяването.

- При премедикирани възрастни над 60-годишна възраст, изтощени или хроничноболни пациенти дозата трябва да се намали значително, напр. до 0,05 – 0,15 mg/kg, приложени i.v. в продължение на 20 - 30 секунди, като се оставят 2 минути за проявяване на ефекта..

Възрастни над 60-годишна възраст без премедикация обикновено се нуждаят от повече мидазолам за въвеждане. Препоръчва се начална доза от 0,15 до 0,3 mg/kg. Пациентите без премедикация с тежко системно заболяване или друго увреждане обикновено се нуждаят от по-малко мидазолам за въвеждане. Начална доза от 0,15 до 0,25 mg/kg обикновено е достатъчна.



СЕДАТИВНА КОМПОНЕНТА ПРИ КОМБИНИРАНА АНЕСТЕЗИЯ

Възрастни

Мидазолам може да се дава като седативна компонента при комбинирана анестезия чрез интермитентни малки интравенозни дози (в границите между 0,03 и 0,1 mg/kg) или като непрекъсната интравенозна инфузия (в границите между 0,03 и 0,1 mg/kg/h), обикновено в комбинация с аналгетици. Дозата и интервалите между дозите варират в зависимост от индивидуалната реакция на пациента.

При възрастни над 60 години, изтощени или хроничноболни пациенти ще са необходими по-ниски поддържащи дози.

СЕДИРАНЕ В ИНТЕНЗИВНИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ

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

Възрастни

Интравенозна натоварваща доза: 0,03 до 0,3 mg/kg трябва да се прилагат 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, като между последователните повишавания се оставят 2 минути. При пациенти с хиповолемия, съдов спазъм или хипотермия натоварващата доза трябва да се намали или да се пропусне.

Когато мидазолам се прилага със силнодействащи аналгетици, те трябва да се приложат в началото, така че седативните ефекти на мидазолам да могат сигурно да се определят на фона на седирането, предизвикано от аналгетиците.

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

Новородени и деца до 6-месечна възраст

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

Не се препоръчват интравенозни натоварващи дози при недоносени кърмачета, новородени и деца до 6 месеца. По-скоро инфузията може да се пусне да тече по-бързо през първите няколко часа, за да се установят терапевтични плазмени нива. Трябва внимателно и често да се прави преоценка на скоростта на инфузията, особено след първите 24 часа, така че да се прилага най-ниската възможна ефективна доза и да се намали възможността за кумулиране на лекарството.

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



Деца над 6-месечна възраст

При интубирани и вентилирани деца натоварващата доза от 0,05 до 0,2 mg/kg, приложена интравенозно, трябва да се прилага бавно в продължение най-малко на 2 до 3 минути, за да се получи желаният клиничен ефект. Мидазолам не трябва да се прилага като бърза интравенозна инжекция. Натоварващата доза се последва от непрекъснатата интравенозна инфузия с 0,06 до 0,12 mg/kg/h (1 до 2 µg/kg/min). Скоростта на инфузията може да бъде повишена или понижена (обикновено с 25% от началната или следващата инфузионна скорост) според нуждите, или може да се приложат допълнителни интравенозни дози мидазолам, за да се засили или поддържа желаният ефект.

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

При недоносени кърмачета, новородени и деца с телесно тегло под 15 kg не се препоръчват разтвори на мидазолам с концентрации над 1 mg/ml. По-високите концентрации трябва да се 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 i.v. доза е подобна на тази, съобщавана при здрави доброволци. След продължителна инфузия при пациенти в интензивно отделение, обаче, средната продължителност на седативния ефект при популация с бъбречна недостатъчност е значително повишена, най-вероятно поради кумулиране на α-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 i.v. приложен мидазолам с последващо увеличение на терминалния полуживот. Поради това клиничните ефекти може да бъдат по-изразени и продължителни. Необходимата доза мидазолам може да бъде намалена и трябва да се осигури подходящо проследяване на виталните признаци (вж. точка 4.4).

Детска популация

Вижте по-горе и точка 4.4.

4.3 Противопоказания



Употребата на това лекарство при пациенти с известна свръхчувствителност към бензодиазепини или към някое от помощните вещества на продукта.

Употребата на това лекарство за седирание със запазване на съзнанието при пациенти с тежка респираторна недостатъчност или остро потискане на дишането.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

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

- възрастни над 60-годишна възраст;
- хроничноболни или изтощени пациенти напр.
- пациенти с хронична дихателна недостатъчност;
- пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, увредена чернодробна функция или с увредена сърдечна функция;
- деца, особено болни със сърдечносъдова нестабилност.

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

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

Поносимост



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

Зависимост

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

Симптоми на отнемане

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

Амнезия

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

Парадоксални реакции

Има съобщения за парадоксални реакции като ажитация, неволеви движения (включително тонично/клонични гърчове и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, реакция на ярост, агресивност, пароксизмална възбуда и физическо насилие, появяващи се след употреба на мидазолам. Тези реакции може да възникнат при приложение на високи дози и/или при бързо инжектиране. Най-висока честота на такива реакции е съобщена при деца и пациенти в старческа възраст.

Променено елиминиране на мидазолам

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

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

Недоносени кърмачета и новородени

Поради повишения риск от апнея се препоръчва изключително внимание, когато се седират недоносени новородени и недоносени неинтубирани кърмачета.



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

Бързото инжектиране трябва да се избягва при новородени.

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

Има съобщения за нежелани хемодинамични събития са съобщени при деца със сърдечносъдова нестабилност; при тази популация трябва да се избягва бързото интравенозно приложение.

Деца под 6 месеца

При тази популация мидазолам е показан за седация само в интензивни отделения.

Деца под 6-месечна възраст са особено чувствителни към обструкция на дихателните пътища и хиповентилация, поради това титрирането с малки увеличения на дозата до получаване на клиничен ефект и внимателното наблюдаване 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.

Критерии за изписване

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Мидазолам се метаболизира от CYP3A4.

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

Фармакокинетичните взаимодействия с инхибитори или индуктори на CYP3A4 са по-изразени след перорално в сравнение с i.v. приложение на мидазолам, особено поради наличието на CYP3A4 в горните отдели на стомашно-чревния тракт. Това е така понеже 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 i.v. приложение на еднократна доза мидазолам последствията върху максималния клиничен ефект, дължащи се на инхибиране на CYP3A4, ще бъдат малки, докато продължителността на ефекта може да бъде увеличена. След продължително приложение на мидазолам, обаче, при наличие на инхибиране на CYP3A4 ще се увеличат величината и продължителността на ефекта.

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

Поради това се препоръчва внимателно проследяване на клиничните ефекти и виталните признаци при употреба на мидазолам, като се има предвид, че те може да са по-изразени и да продължат по-дълго при едновременно приложение на инхибитор на CYP3A4, дори и ако той е даден само веднъж. Трябва да се отбележи, че приложението на високи дози или продължителна инфузия на мидазолам при пациенти, получаващи мощни инхибитори на CYP3A4, напр. при интензивни грижи, може да доведе до продължителни хипнотични ефекти, забавено възстановяване и респираторна депресия, като поради това се налага адаптиране на дозата.

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 неколкодневно лечение с индуктор, очаква се краткотрайното лечение 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 CYP3A

Азолови антимиотици

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



- Позаконазол увеличава плазмените концентрации на интравенозен мидазолам около 2 пъти.
- Трябва да се помни, че, ако мидазолам се прилага перорално, експозицията му ще бъде драстично по-голяма от споменатите по-горе, особено при кетоназол, итраконазол, вориконазол.

Мидазолам ампули не са показани за перорално приложение.

Макролидни антибиотици

- Еритромицин е предизвикал увеличение на плазмените концентрации на интравенозен мидазолам около 1,6 – 2 пъти и на терминалния полуживот на мидазолам 1,5–1,8 пъти.
- Кларитромицин е увеличил плазмените концентрации на мидазолам с до 2,5 пъти и на терминалния полуживот 1,5–2 пъти.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

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

HIV протеазни инхибитори

- Саквинавир и други HIV протеазни инхибитори: Едновременното приложение с протеазни инхибитори може да предизвика голямо увеличение на концентрацията на мидазолам. При едновременно приложение с лопинавир, подсилващ ефекта на ритонавир, плазмените концентрации на интравенозен мидазолам се увеличават около 5,4 пъти, свързано с подобно увеличение на терминалния полуживот. При едновременно приложение на парентерален мидазолам с HIV протеазни инхибитори лечението трябва да се извършва при условия, подобни на описаните по-горе в раздела за азолови антимиотици, кетоназол.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

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

Калциеви антагонисти

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

Допълнителна информация от перорален мидазолам

- Верапамил/дилтиазем увеличават плазмената концентрация на перорален мидазолам 3 и 4 пъти, съответно. Терминалният полуживот на мидазолам се удължава с 41% и 49% съответно.

Различни лекарства/билкови препарати

- Аторвастатин показва 1,4 пъти увеличение на плазмените концентрации на интравенозен мидазолам в сравнение с контролната група.

Допълнителна информация от перорален мидазолам



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

Лекарства, които индуцират CYP3A

- След приложение на рифампицин 600 mg веднъж дневно за 7 дни се намаляват плазмените концентрации на интравенозен мидазолам с около 60%. Терминалният полуживот се намалява с около 50-60%.

Допълнителна информация от перорален мидазолам

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

Билкови препарати и храна

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

Фармакодинамични взаимодействия „лекарство-лекарство“

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

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

Алкохолът може значително да засили седативния ефект на мидазолам. Приемът на алкохол трябва напълно да се избягва при използване на мидазолам (вж. точка 4.4).

Мидазолам понижава минималната алвеоларна концентрация на инхалаторните анестетици.

4.6 Бременност и кърмене

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



бензодиазепини е наблюдавана фетотоксичност. Няма данни за експозиция на бременни жени през първите две тримесечия на бременността.

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

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

Следователно, мидазолам може да се прилага по време на бременност, ако това е категорично необходимо, но е препоръчително да се избягва употребата му при извършване на цезарово сечение.

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

Мидазолам прониква в малки количества в майчиното мляко. Майките-кърмачки трябва да бъдат съветвани да прекъснат кърменето за 24 часа след употреба на мидазолам.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщава се (много рядко) за възникване на следните нежелани реакции след инжектиране на мидазолам:

Нарушения на имунната система: генерализирани реакции на свръхчувствителност (кожни реакции, сърдечносъдови реакции, бронхоспазъм), анафилактичен шок.

Психични нарушения: Състояние на объркване, еуфорично настроение, халюцинации. Има съобщения за парадоксални реакции като ажитация, неволеви движения (включително тонично/клонични движения и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, реакции на ярост, агресивност, пароксизмално възбуждение и физическо насилие, особено при деца и пациенти в старческа възраст.

Зависимост: Използването на мидазолам, дори в терапевтични дози, може да доведе до развитие на физическа зависимост. След продължително интравенозно приложение, прекъсване, особено внезапното прекъсване на употребата на продукта може да доведе до симптоми на отнемане, включително гърчове (вж. точка 4.4).



Нарушения на нервната система: продължителна седация, намалена бдителност, сънливост, главоболие, замайване, атаксия, постоперативна седация, антероградна амнезия, продължителността на която е пряко свързана с приложената доза. Антероградната амнезия може да е все още налице в края на процедурата, а в отделни случаи се съобщава за продължителна амнезия.

Съобщава се за гърчове при недоносени кърмачета и новородени.
Сърдечни нарушения: Възниквали са тежки кардио-респираторни нежелани събития. Те включват сърдечен арест, хипотония, брадикардия, вазодилатация. По-вероятно е животозастрашаващи състояния да се появят при възрастни над 60 години и при болни с предшестваща респираторна недостатъчност или увредена сърдечна функция, особено когато инжекцията се прави много бързо или когато се прилага висока доза (вж. точка 4.4).

Респираторни нарушения: Има съобщения за тежки кардио-респираторни нежелани събития, включително респираторна депресия, апнея, респираторен арест, диспнея, ларингоспазъм. По-вероятно е животозастрашаващи състояния да възникнат при възрастни над 60 години и при болни с предшестваща респираторна недостатъчност или увредена сърдечна функция, особено когато инжекцията се прави твърде бързо или когато се прилага висока доза (вж. точка 4.4). Хълцане.

Стомашно-чревни нарушения: гадене, повръщане, запек, сухота в устата.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан: кожен обрив, уртикария, сърбеж.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение : умора, еритема и болка на мястото на инжектиране, тромбофлебит, тромбоза.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции: Повишен риск от падане и фрактури се отбелязва при пациенти в старческа възраст, използващи бензодиазепини.

4.9 Предозиране

Симптоми

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



Лечение

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

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

При тежка депресия на ЦНС трябва да се има предвид употребата на флумазенил, бензодиазепинов антагонист.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Мидазолам е дериват на имидазобензодиазепиновата група. Свободната база е липофилна субстанция със слаба разтворимост във вода.

Основният азот на втора позиция в системата на имидазобензодиазепиновия пръстен позволява активното вещество мидазолам да образува водноразтворими соли с киселини. Те образуват стабилни инжекционни разтвори и се понасят добре.

Фармакологичното действие на мидазолам се характеризира с краткотрайно действие поради бързото му метаболитно трансформиране. Мидазолам има седативно и сънотворно действие с изразена интензивност. Той проявява също анксиолитичен, антиконвулсивен и миелорелаксиращ ефект.

След интрамускулно или интравенозно приложение настъпва краткотрайна антероградна амнезия (пациентът не си спомня събития, които са се случили по време на максималното действие на продукта).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция след интрамускулно приложение

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



Абсорбция след ректално приложение

След ректално приложение мидазолам се резорбира бързо. Максималната плазмена концентрация се постига до 30 минути. Абсолютната бионаличност е около 50%.

Разпределение

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

Метаболизъм

Мидазолам се елиминира почти напълно чрез метаболизиране. Установено е, че частта от дозата, екстрахирана от черния дроб, е 30-60%. Мидазолам се хидроксилира от изоензим на цитохром P4503A4 и основният метаболит в урината и плазмата е α -хидроксимидазолам. Плазмените концентрации на α -хидроксимидазолам са 12% от тези на изходното съединение. Алфа-хидроксимидазолам е фармакологично активен, но допринася само минимално (около 10%) за ефектите на мидазолам, приложен интравенозно.

Елиминиране

При здрави доброволци времето на полуелиминиране е между 1,5 и 2,5 часа. Плазменият клирънс е в границите на 300 – 500 ml/min. Мидазолам се екскретира предимно по бъбречен път (60-80% от инжектираната доза) и се открива под формата на глюкуроконюгиран алфа-хидроксимидазолам. Под 1% от дозата се открива в урината като непроменено лекарство. Времето на полуелиминиране на α -хидроксимидазолам е по-кратко от 1 час. Когато мидазолам се прилага чрез интравенозна инфузия, кинетиката му на елиминиране не се отличава от тази след болусна инжекция.

Фармакокинетика при специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациенти над 60-годишна възраст времето на полуелиминиране може да бъде удължено до четири пъти.

Деца

Степента на ректална резорбция при децата е подобна на тази при възрастните, но бионаличността е по-ниска (5-18%). Времето на полуелиминиране след интравенозно и ректално приложение е по-кратко при деца от 3-10 години (1-1,5 часа) в сравнение с възрастните. Различието е в съответствие с повишения метаболитен клирънс при децата.

Новородени

При новородени времето на полуелиминиране е средно 6-12 часа, което вероятно се дължи на незрялостта на черния дроб, а клирънсът е намален (вж. точка 4.4).



Затлъстели пациенти

Средното време на полуелиминиране е по-голямо при затлъстели в сравнение с незатлъстели пациенти (5,9 срещу 2,3 часа). Това се дължи на увеличаване с приблизително 50% на обема на разпределение, коригиран с общото телесно тегло. Клирънсът не се различава значително при затлъстели и незатлъстели пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Времето на полуелиминиране при циротични пациенти може да бъде удължено, а клирънсът по-малък в сравнение с тези показатели при здрави доброволци (вж. точка 4.4.).

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Критичноболни пациенти

Времето на полуелиминиране на мидазолам е удължено до 6 пъти при критичноболни.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Времето на полуелиминиране е удължено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност в сравнение със здрави доброволци (вж. точка 4.4.).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма предклинични данни, които имат отношение към предписващия лекар, освен тези, които вече са включени в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина Натриев хидроксид Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Doqmicum инжекционен разтвор не трябва да се разрежда с макродекс 6% в декстроза.

Doqmicum инжекционен разтвор не трябва да се смесва с алкални разтвори.

Мидазолам преципитира с натриев бикарбонат.

Doqmicum инжекционен разтвор не трябва да се смесва с други разтвори, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3. Срок на годност

5 години.



Разреденият разтвор е химически и физически стабилен в продължение на 24 часа на стайна температура или 3 дни на 5°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия (за разреждане, вж. също точка 6.6.).

6.4. Специални условия за съхранение

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

6.5. Данни за опаковката

Ампули от безцветно стъкло.

Количество в опакова:

Стъклени ампули, съдържащи 15 mg в 3 ml; с 5 или 10 ампули в опаковка.

Стъклени ампули, съдържащи 5 mg в 5 ml; с 10 ампули в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съвместимост със следните инфузионни разтвори:

- натриев хлорид 0,9%,
- декстроза 5%
- декстроза 10%,
- левулоза 5%,
- разтвор на Рингер,
- разтвор на Хартман.

Химически и физически стабилен в рамките на 24 часа на стайна температура или 3 дни на 5°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

За да се избегне евентуална несъвместимост с други разтвори, Domicum инжекционен разтвор не трябва да се смесва с други разтвори, с изключение на тези, посочени по-горе (вж. точка 6.2 *Несъвместимости*).

Domicum инжекционен разтвор е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

Разтворът трябва да се инспектира визуално преди употреба. Само бистри разтвори без твърди частици трябва да се използват



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dormicum 5 mg/5 ml инжекционен разтвор: РУ № II-8214; рег. № 20030691
Dormicum 15 mg/3 ml инжекционен разтвор: РУ № II-8215; рег. № 20030693

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

14.11.2003г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2008

