

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дормикум 5 mg/ml инжекционен разтвор
Dormicum 5 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

Дормикум 5 mg/ml-3 ml: Всеки милилитър съдържа 5 mg мидазолам (*midazolam*) (като мидазолам хидрохлорид).

Една ампула от 3 ml съдържа 15 mg мидазолам.

Помощно вещество с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) в една ампула, т.е. практически не съдържа натрий.

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

Дормикум е сънотворно лекарство 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 педиатрична популация

- 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 лекарство, което изисква титриране на дозата и бавно приложение. Дозата трябва да се определи според индивидуалните нужди на пациента. 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 лица над 60-годишна възраст, тежкоболни пациенти, както и при високорискови пациенти и педиатрична популация 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./ тежкоболни, високорискови пациенти	Педиатрична популация
Седиране при запазено съзнание	i.v. Начална доза: 2-2,5 mg Титриране на дозата: 1 mg Обща доза: 3,5-7,5 mg	i.v. Начална доза: 0,5-1 mg Титриране на дозата: 0,5-1 mg Обща доза: < 3,5 mg	i.v. при пациенти 6 мес. – 5 г. Начална доза: 0,05-0,1 mg/kg Обща доза: <6 mg i.v. при пациенти 6 -12 г. Начална доза: 0,025-0,05 mg/kg Обща доза: <10 mg 13-16 г. както при възрастните ректално (> 6 мес.) 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 г. 0,05-0,15 mg/kg
Анестезия Премедикация	i.v. 1-2 mg повторно i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Начална доза: 0,5 mg Бавно, постепенно повишение на дозата според нуждите i.m. 0,025-0,05 mg/kg	ректално (> 6 мес.) 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 г. 0,08-0,2 mg/kg
Анестезия Увод	i.v. 0,2 mg/kg (0,2-0,35 mg/kg без премедикация)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,2 mg/kg без премедикация)	Не е показан при педиатрична популация
Седативна компонента	i.v. интермитентни дози	i.v. по-ниски дози от	Не е показан при педиатрична

при комбинирана анестезия	от 0,03-0,1 mg/kg или непрекъсната инфузия на 0,03-0,1 mg/kg/час	препоръчителните за възрастни <60 г.	популация
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/час		i.v. при новородени ≤32 гест. седм. 0,03 mg/kg/час i.v. при новородени >32 гест. седм. и педиатрична популация до 6 месеца 0,06 mg/kg/час i.v. при пациенти > 6-месечна възраст Натоварваща доза: 0,05-0,2 mg/kg Поддържаща доза: 0,06-0,12 mg/kg/час

Дозировка при седиране със запазено съзнание

За седиране при запазено съзнание преди диагностична или хирургична интервенция Дормикум 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. Началото на действие е около 2 минути след инжектирането. Максимален ефект се постига за около 5 до 10 минути.

Възрастни

Интравенозното инжектиране на Дормикум 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*, тежко болни или високорискови 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 дози от 0,5 до 1 mg. Тъй като при тези пациенти максималният ефект може да се достигне по-бавно, допълнителните дози Дормикум трябва да се титрират много бавно и внимателно. Обща доза по-висока от 3,5 mg обикновено не е необходима.

Педиатрична популация

Интравенозно приложение: Дормикум трябва да се титрира бавно до получаване на желания клиничен ефект. Началната доза Дормикум 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 седативният ефект преди началото на процедурата или преди дозата да се

повтори. Ако е необходимо допълнително седиране, продължава се да се титрира дозата с малки покачвания, докато се постигне подходящо ниво на седиране. 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.

- *Педиатрична популация, пациенти под 6-месечна възраст*: пациенти от педиатричната популация под 6-месечна възраст са особено уязвими при обструкция на дихателните пътища и хиповентилация. Поради тази причина прилагането на седиране при запазено съзнание при деца под 6 месеца не се препоръчва освен ако ползата не надхвърля риска. В такива случаи е особено важно да се прилага титриране с малки увеличения на дозата до достигане на клиничен ефект, както и внимателно да се наблюдава пациента.
- *Педиатрична популация, пациенти > 6-месечна до 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 желания ефект, но тя не трябва да превишава 6 mg. По-високите дози могат да доведат до удължена седация и риск от хиповентилация.
- *Педиатрична популация, пациенти от 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. По-високите дози могат да доведат до удължена седация и риск от хиповентилация.
- *Педиатрична популация, пациенти от 13 до 16-годишна възраст*: дозировката е като при възрастни.

Ректално приложение (педиатрична популация, пациенти > 6 месеца): Общата доза Дормикум 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, може да се прибави вода до получаване на общ обем от 10 ml. Общата доза трябва да се приложи наведнъж и да се избягва повторно ректално приложение. Употребата при деца под 6-месечна възраст не се препоръчва, тъй като наличните данни при тази популация са ограничени.

Интрамускулно приложение (педиатрична популация, пациенти 1 - 16 години): Препоръчителните дози варират между 0,05 до 0,15 mg/kg приложени 5-10 минути преди началото на процедурата. 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.

Дозировка при анестезия

Премедикация

Премедикацията с Дормикум, приложен непосредствено преди процедурата, води до седиране (индукция на сомнолентност и облекчаване на страха) и предоперативно повлияване на паметта. Дормикум може също да се прилага в комбинация с антихолинергични средства. При това показание Дормикум 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 (вж. по-долу). Стриктното 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 препоръчителната доза при възрастни с физикален статус ASA I и II и на възраст 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 намалена и съобразена с индивидуалните нужди, когато Дормикум се прилага при възрастни над 60-годишна възраст, тежкоболни или високорискови пациенти. Препоръчителната начална i.v. доза е 0,5 mg и тя трябва да се титрира бавно според нуждите. Препоръчва се интервал от 2-3 минути между дозите, за да се направи пълна оценка на постигнатия ефект. Препоръчва се доза от 0,025 до 0,05 mg/kg, приложена интрамускулно. При едновременно приложение на наркотични вещества дозата на мидазолам трябва да се намали. Обичайната 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 Дормикум, обикновено 0,4 mg/kg, варира от 0,3 до 0,5 mg/kg и трябва да се приложи 20 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, може да се прибави вода до получаване на общ обем от 10 ml.

Интрамускулно приложение (1 до 15-годишна възраст): 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 Дормикум, 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. Препоръчва се Дормикум да се приложи дълбоко в голям мускул 30-60 минути преди увода в анестезия.

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.

Въвеждане

Възрастни

Ако Дормикум 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 Дормикум 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 обичайната начална доза на отделния продукт.

Желаното ниво на анестезия се постига чрез стъпаловидно титриране. Интравенозната въвеждаща доза Дормикум трябва да бъде приложена бавно, постепенно. Всяко повишаване 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 обикновено е достатъчна доза от 0,2 mg/kg, приложена интравенозно в продължение на 20 - 30 секунди с интервал от 2 минути за проявяване на ефекта.

- При *възрастни пациенти под 60-годишна възраст без премедикация* дозата може да бъде по-висока (0,3-0,35 mg/kg) и да се приложи i.v. в продължение на 20 - 30 секунди, като се оставят 2 минути за проявяване на ефекта. 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 такива високи дози могат да удължат възстановяването.
- При *премедикирани възрастни над 60-годишна възраст и/или тежкоболни, и/или високорискови пациенти* обикновено е достатъчна доза от 0,05 – 0,15 mg/kg, приложени i.v. в продължение на 20 - 30 секунди, като се оставят 2 минути за проявяване на ефекта.
- При *възрастни над 60-годишна възраст и/или тежкоболни, и/или високорискови пациенти без премедикация* се препоръчва най-ниската начална доза от 0,15 - 0,2 mg/kg. Пациентите без премедикация с тежко системно заболяване или друго увреждане обикновено се нуждаят от по-малко мидазолам за въвеждане.

Педиатрична популация

Употребата на Дормикум за въвеждане в анестезия е ограничена само при възрастни, поради силно ограничените данни при деца.

Седативна компонента при комбинирана анестезия

Възрастни

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

При възрастни над 60 години, тежкоболни и/или високорискови пациенти ще са необходими по-ниски поддържащи дози.

Педиатрична популация

Употребата на Дормикум за въвеждане в анестезия е ограничена само при възрастни, поради силно ограничените данни при деца.

Седиране в интензивни отделения

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

Възрастни

Интравенозна натоварваща доза: 0,03-0,3 mg/kg трябва да се прилага бавно с постепенно повишаване. Всяко повишаване от 1-2,5 mg трябва да се инжектира в продължение на повече от 20-30 секунди, като между последователните повишавания се оставя интервал от 2 минути.

При пациенти с хиповолемия, съдов спазъм или хипотермия натоварващата доза трябва да се намали или да се пропусне.

Когато Дормикум се прилага със силно действащи аналгетици, те трябва да се приложат първи. Това е необходимо, така че седативните ефекти на Дормикум да могат безопасно да се титрират на фона на седирането, предизвикано от аналгетиците.

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

Педиатрична популация:

Новородени и деца до 6-месечна възраст

Дормикум трябва да се прилага под формата на непрекъсната интравенозна инфузия, като се започне с 0,03 mg/kg/час (0,5 µg/kg/min) при новородени на гестационна възраст ≤32 седмици или 0,06 mg/kg/час (1 µg/kg/min) при новородени на 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 пациенти от педиатричната популация 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. Дормикум не трябва да се прилага като бърза интравенозна инжекция. Натоварващата доза се последва от непрекъсната интравенозна инфузия с 0,06 до 0,12 mg/kg/час (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 Дормикум, за да се засили или поддържа желаният ефект.

Когато се започва инфузия с Дормикум при пациенти с нарушена хемодинамика, обичайната натоварваща доза трябва да бъде титрирана с малки повишавания и пациентът трябва да се мониторира за хемодинамична нестабилност, напр. хипотония. Тези пациенти са чувствителни също и към потискащите ефекти на Дормикум 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.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане, приложението на Дормикум може да е свързано с по-изразена и продължителна седация, която може да включва клинично значима респираторна и съдречно-съдова депресия. Поради това, Дормикум трябва да се прилага с повишено внимание при тази популация пациенти и да се титрира за получаване на желаният ефект.

Пациенти с чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане намалява клирънса на интравенозно приложен мидазолам с последващо увеличение на терминалния полуживот. Поради това клиничните ефекти при пациенти с чернодробно увреждане може да бъдат по-изразени и продължителни. Може да е

необходимо дозата на мидазолам да се намали и трябва да се проследяват жизнените показатели (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Вижте по-горе, както и точка 4.4.

4.3 Противопоказания

- Дормикум не трябва да се използва при пациенти със свръхчувствителност към мидазолам, други бензодиазепини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Седиране 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 поддържане на дихателната и сърдечносъдовата функция, и от лица, специално обучени за разпознаване и лечение на очакваните нежелани събития, включително и дихателна и сърдечна ресусцитация. 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.

Бензодиазепини не се препоръчват за първично лечение на психотични заболявания.

Премедикация

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

Пациенти с висок риск

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

- пациенти в старческа възраст (над 60 години);
- пациенти с тежки заболявания;
- пациенти с хронична дихателна недостатъчност;
- пациенти с хронична бъбречна недостатъчност;
- пациенти с увредена чернодробна функция (бензодиазепините могат да отключат или да изострят енцефалопатията при пациенти с тежко чернодробно увреждане);
- пациенти с увредена сърдечна функция;
- педиатрични пациенти, особено тези с нестабилна сърдечносъдова функция.

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

Критерии за изписване

След прием на Дормикум 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 вкъщи след изписване.

Поносимост

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

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

Тъй като рискът от възникване на симптоми на отнемане е по-голям след внезапно прекъсване на лечението, особено след продължително седиране, т.е. ≥ 2 -3 дена, се препоръчва дозата да се намалява постепенно. Може да се появят следните симптоми: главоболие, диария, мускулна болка, изразена тревожност, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност, нарушения на съня, промени в настроението, халюцинации и гърчове. В тежки случаи могат да настъпят следните симптоми: деперсонализация, изтръпване и мравучкане на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт.

Амнезия

При терапевтични дози може да настъпи антероградна амнезия, като рискът се увеличава при по-високи дози. Продължителната амнезия може да представлява проблем при амбулаторните пациенти, които се изписват след интервенцията.

Парадоксални реакции

Има съобщения за парадоксални реакции като безпокойство, агитация, раздразнителност, неволеви движения (включително тонично/клонични гърчове и мускулен тремор), хиперактивност, враждебност, заблуда, гняв, агресивност, тревожност, кошмари, халюцинации, психози, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции, пароксизмална възбуда и физическо насилие, появяващи се след употреба на мидазолам. Тези реакции може да възникнат при приложение на по-високи дози и/или при бързо инжектиране на дозата. Най-висока честота на такива реакции е съобщена при деца и пациенти в старческа възраст, при които са били приложени интравенозно по-високи дози. Ако се появят такива реакции, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Нарушено елиминирание на мидазолам

Елиминирането на мидазолам може да бъде нарушено при пациенти, получаващи 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 може също да бъде забавено при пациенти с увредена чернодробна функция, малък сърдечен дебит и при новородени (вж. точка 4.2 „Употреба при специални популации“).

Сънна апнея

Мидазолам инжекционен разтвор трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със синдром на сънна апнея и пациентите трябва да се наблюдават редовно.

Недоносени новородени

Поради повишен риск от апнея се препоръчва изключително внимание, когато се седират недоносени новородени и неинтубирани кърмачета на гестационна възраст под 36 седмици. Бързото инжектиране трябва да се избягва при недоносени новородени на

гестационна възраст под 36 седмици. 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/или продължителни ефекти на мидазолам върху дихателната система. Има съобщения за нежелани хемодинамични събития при деца с нестабилна сърдечносъдова функция; при тази популация трябва да се избягва бързото интравенозно приложение.

Педиатрични пациенти под 6-месечна възраст

Педиатричните пациенти 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 наблюдение на честотата на дишане и кислородната сатурация са особено важни (вж. също точка „Недоносени новородени“ по-горе).

Едновременна употреба с алкохол / вещества, които потискат ЦНС

Трябва да се избягва едновременната употреба на Дормикум с алкохол и/или вещества, които потискат ЦНС. Такова едновременно приложение може да засили клиничните ефекти на Дормикум, което може да включва тежка седация, която може да доведе до кома или смърт, клинично значима респираторна и/или сърдечносъдова депресия (вж. точка 4.5).

Анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства

Приложението на Дормикум трябва да се избягва при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства.

Други

Както при всички вещества с потискащ ефект върху ЦНС и/или с мускулно-релаксиращи свойства, е необходимо повишено внимание, когато мидазолам се прилага при пациенти с миастения гравис.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) в една ампула, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия лекарство-лекарство

Мидазолам се метаболизира почти изцяло от CYP3A4, CYP3A5. Инхибитори и индуктори на CYP3A могат съответно да повишат и намалят плазмените концентрации, а оттам и фармакодинамичните ефекти на мидазолам. Не е доказан друг механизъм, освен модулация на активността на CYP3A като източник на клинично значимо фармакокинетично лекарствено взаимодействие с мидазолам. Не е известно мидазолам да променя фармакокинетиката на други лекарства.

При едновременно приложение с CYP3A инхибитор, клиничните ефекти на мидазолам може да са по-изразени и по-продължителни, и може да се наложи по-ниска доза. Обратно, ефектът на мидазолам може да е по-слаб и да продължава по-кратко при едновременно приложение с CYP3A индуктор и може да е необходима по-висока доза.

В случай на индуциране на CYP3A и необратимо инхибиране (т.нар. базирано на механизма инхибиране), ефектът върху фармакокинетиката на мидазолам може да продължи от няколко дни до няколко седмици след приложението на CYP3A модулатор. Примери за CYP3A инхибитори на

базата на механизма включват антибактериални средства (напр. кларитромицин, еритромицин, изониазид), антиретровирусни средства (напр. HIV-протеазни инхибитори, като ритонавир (вкл. подсилени с ритонавир протеазни инхибитори), делавирдин), блокери на калциевите канали (напр. верапамил, дилтиазем), инхибитори на тирозин киназата (напр. иматиниб, лапатиниб, идеалалисиб), или модулатори на естрогенните рецептори като ралоксифен, и някои билкови съставки (напр. бергамотин). За разлика от други инхибитори на базата на механизма, етинилестрадиол, комбиниран с норгестрел или гестоден, използван за перорална контрацепция, и сок от грейпфрут (200 ml) не променят експозицията на мидазолам в клинично значима степен.

Обхватът на инхибиращата/индуциращата сила на лекарствата е широк. Антимикотичното лекарство кетоконазол, много силен СYP3A инхибитор, повишава плазмените концентрации на мидазолам, приложен интравенозно, с около 5 пъти. Туберкулостатичното лекарство рифампицин принадлежи към най-силните индуктори на СYP3A и едновременно му приложение води до намаляване на плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам с около 60 %.

Начинът на приложение на мидазолам също определя степента на промяна във фармакокинетиката, дължаща се на модулацията на СYP3A. Промяната в плазмените концентрации се очаква да е по-малка при интравенозно, в сравнение с перорално приложение на мидазолам, тъй като модулацията на СYP3A не се ограничава само в черния дроб, а се появява и в чревната стена и по този начин не само засяга системния клирънс, а и бионаличността на перорално приложения мидазолам. Липсват проучвания, изследващи ефекта на модулацията на СYP3A върху фармакокинетиката на мидазолам след ректално и интрамускулно приложение. Тъй като след ректално приложение лекарството частично заобикаля черния дроб и експресията на СYP3A в дебелото черво е по-малка в сравнение с горните отдели на стомашно-чревния тракт, се очаква промяната в плазмените концентрации на мидазолам, дължаща се на модулация на СYP3A да бъде по-малка при ректалния, в сравнение с пероралния начин на приложение. Тъй като след интрамускулно приложение лекарството директно навлиза в системната циркулация, се очаква ефектите от СYP3A модулацията да бъдат подобни на тези при интравенозно приложения мидазолам. В съответствие с фармакокинетичните принципи, клиничните проучвания показват, че след единична интравенозна доза мидазолам, промяната на максималния клиничен ефект, дължаща се на модулация на СYP3A ще бъде незначителна, докато продължителността на ефекта може да е удължена. Въпреки това, след продължително приложение на мидазолам, както степента, така и продължителността на ефекта ще бъдат увеличени при наличие на инхибиране на СYP3A.

Следващият списък дава примери за клинични фармакокинетични лекарствени взаимодействия с мидазолам след интравенозно приложение. Важно е, че всяко лекарство, за което е доказано, че притежава СYP3A модулиращи ефекти, съответно *in vitro* и *in vivo*, има потенциал да промени плазмените концентрации на мидазолам и следователно, и неговите ефекти. Списъкът включва информация от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия с перорално приложен мидазолам, в случай че за едновременно прилаганото с интравенозен мидазолам лекарство няма информация. Все пак, както е посочено по-горе, промяната в плазмените концентрации се очаква да бъде по-малка за интравенозно, в сравнение с перорално приложение на мидазолам.

Лекарства, които инхибират СYP3A:

Азолови антимикотици:

- Кетоконазол и вориконазол повишават плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам съответно 5 пъти и 3-4 пъти, като терминалният полуживот се увеличава около 3 пъти. Ако парентерален мидазолам се приложи едновременно с тези мощни инхибитори на СYP3A, 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 интравенозно приложение на повече от една доза мидазолам.

- Флуконазол и итраконазол повишават плазмените концентрации на интравенозен мидазолам 2–3 пъти с едновременно увеличение на терминалния полуживот съответно 2,4 пъти за итраконазол и 1,5 пъти за флуконазол.
- Позаконазол повишава плазмените концентрации на интравенозен мидазолам около 2 пъти.

Макролидни антибиотици

- Еритромицин води до повишаване на плазмените концентрации на интравенозен мидазолам с около 1,6–2 пъти и на терминалния полуживот на мидазолам с 1,5–1,8 пъти.
- Кларитромицин повишава плазмените концентрации на мидазолам с до 2,5 пъти и на терминалния полуживот с 1,5–2 пъти.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Телитромицин повишава плазмените нива на перорално приложен мидазолам 6-пъти.
- Рокситромицин: Ефектите на рокситромицин върху фармакокинетиката на мидазолам са по-малки в сравнение с тези на еритромицин и кларитромицин. След перорално приложение плазмените концентрации на мидазолам се повишават с около 50 % в сравнение с еритромицин и кларитромицин, които предизвикват повишение съответно от 4,4 пъти и 2,6 пъти. Слабият ефект върху терминалния полуживот на перорално приложен мидазолам таблетки, водещ до повишение с около 30 %, показва, че ефектите на рокситромицин върху интравенозно приложен мидазолам може да са малки.

Интравенозни анестетици

- Разпределението на интравенозно приложен мидазолам също се променя от интравенозно приложен пропофол (AUC и полуживотът се увеличават с 1,6 пъти).

Протеазни инхибитори

- Саквинавир и други HIV протеазни инхибитори: При едновременно приложение с лопинавир, подсилен с ритонавир, плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам се повишават с около 5,4 пъти, свързано с подобно повишаване 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 за кетоконазол, в раздела за азолови антимиотици.
- НСV протеазни инхибитори: Боцепревил и телапревил намаляват клирънса на мидазолам. Този ефект води до 3,4-кратно повишаване на AUC на мидазолам след интравенозно приложение и удължава 4-кратно елиминационния му полуживот.

Антагонисти на хистаминовите H2 рецептори

- Симетидин повишава стационарните плазмени концентрации на мидазолам с 26 %.

Калциеви антагонисти

- Дилтиазем: единична доза дилтиазем, приложена на пациенти, подложени на коронарен артериален байпас графт повишава плазмената концентрация на интравенозно приложен мидазолам с около 25 %, а терминалният полуживот се удължава с около 43 %. Това е малко от 4-кратното увеличение, наблюдавано след перорално приложение на мидазолам.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Верапамил повишава плазмената концентрация на перорално приложен мидазолам 3 пъти. Терминалният полуживот на мидазолам се удължава с 41 %.

Различни лекарства/растителни продукти

- Аторвастатин води до 1,4-кратно повишаване на плазмените концентрации на интравенозен мидазолам в сравнение с контролната група.
- Интравенозно приложен фентанил е слаб инхибитор на елиминирането на мидазолам: AUC и полуживотът на интравенозно приложен мидазолам се увеличават 1,5 пъти в присъствието на фентанил.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Флувоксамин води до леко повишаване на плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам (28 %), а терминалният полуживот се удвоява.
- Нефазодон повишава плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам 4,6 пъти и удължава терминалния му полуживот 1,6 пъти.
- Инхибиторите на тирозин киназата показват *in vitro* (иматиниб, лапатиниб или след перорално приложение *in vivo* (иделалисиб)), че са мощни инхибитори на CYP3A4. След едновременно приложение с иделалисиб, експозицията на перорално приложен мидазолам се повишава средно 5,4 пъти.
- NK1 рецепторни антагонисти (апрепитант, нетупитант, казопрепитант) предизвикват доза-зависимо повишаване на плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам до 2,5-3,5 пъти и удължават терминалния полуживот около 1,5-2 пъти.
- Хлорзоксазон намалява съотношението на генерирания от CYP3A метаболит 1'-хидроксимидазолам (известен още като α -хидроксимидазолам) към мидазолам, което показва инхибиращ ефект върху CYP3A.
- За редица лекарства или растителни лекарства се наблюдава слабо взаимодействие с елиминирането на мидазолам, при съпътстващи промени в експозицията му (< 2-кратна промяна в AUC) (бикалутамид, еверолимус, циклоспорин, симепреверин, пропиверин, берберин, съдържащ се също в *Hydrastis canadensis*). Тези слаби взаимодействия допълнително намаляват след интравенозно приложение.

Лекарства, които индуцират CYP3A

- Рифампицин намалява плазмените концентрации на интравенозно приложен мидазолам с около 60 % след 7-дневно приложение на 600 mg рифампицин веднъж дневно. Терминалният полуживот намалява с около 50 %-60 %.
- Тикагрелор е слаб индуктор на CYP3A, но има само слаб ефект върху експозицията на интравенозно приложен мидазолам (-12 %) и 4-хидроксимидазолам (-23 %).

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Карбамазепин/фенитоин: Многократно приложение на карбамазепин или фенитоин води до намаление на плазмените концентрации на перорално приложен мидазолам с до 90 % и скъсява терминалния полуживот с около 60 %.
- Много силната индукция на CYP3A4, която се наблюдава след митоган или ензалутамид, води до изразено и продължително намаляване на нивата на мидазолам при пациенти с рак. AUC на перорално приложения мидазолам намалява съответно до 5 % и 14 % от нормалните стойности.
- Клобазам и ефавиренц са слаби индуктори на метаболизма на мидазолам и намаляват AUC на изходното съединение с приблизително 30 %. Налице е 4-5-кратно увеличение на съотношението на активния метаболит (α -хидроксимидазолам) спрямо изходното съединение, но клиничното значение на това не е известно.
- Вемурафениб модулира CYP изоензимите и инхибира в лека степен CYP3A4: многократното приложение води до средно намаление на експозицията на перорално приложен мидазолам с 32 % (до 80 % при някои индивиди).

Растителни продукти и храна

- Екстракт от корен на пурпурна ехинацея намалява плазмените концентрации (AUC) на i.v. приложен мидазолам с 20 %, което е свързано с намаление на полуживота от около 42 %.
- Жълтият кантарион намалява плазмените концентрации на мидазолам с около 20-40 %, а терминалния полуживот с около 15-17 %.

Допълнителна информация от перорално приложен мидазолам

- Кверцетин (съдържащ се също в *Gingko biloba*) и Азиатски женшен (*Panax ginseng*) имат слаби ензимни индуциращи ефекти и намаляват експозицията на мидазолам след перорално приложение до 20-30 %.

Изместване от плазмените протеини

- Валпроева киселина: не може да се изключи повишаване на концентрацията на свободен мидазолам поради изместване от местата на свързване с плазмените протеини от валпроевата киселина, въпреки, че клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Фармакодинамични взаимодействия лекарство-лекарство

Едновременното приложение на мидазолам с други седативни/сънотворни средства, включително алкохол, може да доведе до засилени седативни/хипнотични ефекти. Примерите включват наркотични вещества/опиоиди (когато се използват като аналгетици, средства против кашлица или като заместително лечение), антипсихотици, други бензодиазепини, използвани като анксиолитици или сънотворни, барбитурати, пропофол, кетамин, етоmidат, седативни антидепресанти, антихистамини и антихипертензивни лекарства с централно действие. Мидазолам понижава минималната алвеоларна концентрация (MAC) на инхалаторните анестетици.

Засилване на нежеланите реакции, като например седация и кардио-респираторна депресия може да настъпи, когато мидазолам се прилага едновременно с вещества, потискащи централната

нервна система, включително алкохол. Алкохолът трябва да се избягва при пациенти, които приемат мидазолам (вж. точка 4.4).

Доказано е, че спиналната анестезия може да засили седативния ефект на i.v. приложения мидазолам. Поради това дозата мидазолам трябва да се намали. Когато лидокаин или бупивакаин се прилагат интрамускулно, дозата i.v. приложен мидазолам, необходима за седация, трябва да се намали.

Лекарства, които засилват бдителността/паметта, напр. физостигмин, намаляват хипнотичните ефекти на мидазолам. По-същия начин, 250 mg кофеин частично намалява седативните ефекти на мидазолам.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за оценка на безопасността на мидазолам по време на бременност. Употребата на бензодиазепини по време на бременност трябва да се избягва, освен ако няма по-безопасна алтернатива. Установено е, че приложението на мидазолам през последния триместър на бременността или във високи дози по време на раждане, води до неритмична сърдечна дейност на плода, хипотония, вяло сучене, хипотермия и умерено изразена респираторна депресия при новороденото. Освен това, новородени от майки, които през последния етап от бременността са приемали бензодиазепини редовно, може да са развили физическа зависимост и да са изложени на известен риск от развитие на симптоми на отнемане в постнаталния период.

Предполага се наличие на повишен риск от вродени малформации, свързани с употребата на бензодиазепини по време на първия триместър от бременността.

Мидазолам преминава в малки количества в кърмата. Майките, които кърмят, 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

Седация, амнезия, нарушено внимание и нарушена мускулна функция могат да повлияят неблагоприятно способността за шофиране и работа с машини. Преди да приеме Дормикум, 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. Ако продължителността на съня е недостатъчна или е консумиран алкохол, вероятността за нарушено внимание може да се увеличи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщават се следните нежелани реакции (с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка) при инжекционно приложение на мидазолам.

Според честотата категориите са, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$)

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

<i>Нарушения на имунната система</i>	
С неизвестна честота	Генерализирани реакции на свръхчувствителност (кожни реакции, сърдечно-съдови реакции, бронхоспазъм), ангиоедем, анафилактичен шок
<i>Психични нарушения</i>	
С неизвестна честота	<p>Състояние на объркване, дезориентация, нарушения в емоциите и настроението, промени в либидото</p> <p>Парадоксални реакции като: безпокойство, агитация*, раздразнителност, неволеви движения (включително тонично/клонични движения и мускулен тремор)*, хиперактивност*, нервност, враждебност*, гняв*, агресивност*, тревожност*, кошмари*, патологични сънища*, халюцинации*, психози*, неадекватно поведение* и други нежелани поведенчески реакции, пароксизмална възбуда* и физическо насилие*</p> <p>Физическа лекарствена зависимост, симптоми на отнемане</p> <p>Злоупотреба</p>
<i>Нарушения на нервната система</i>	
С неизвестна честота	<p>Продължителна седация, постоперативна седация, намалено внимание, главоболие, замаяване, атаксия, антероградна амнезия**, продължителността на която е пряко свързана с приложената доза</p> <p>Има съобщения за гърчове при недоносени кърмачета и новородени</p> <p>Гърчове при отнемане</p>
<i>Сърдечни нарушения</i>	
С неизвестна честота	Сърдечен арест, брадикардия
<i>Съдови нарушения</i>	
С неизвестна честота	Хипотония, вазодилатация
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	

С неизвестна честота	Респираторна депресия, апнея, респираторен арест, диспнея, ларингоспазъм, хълцане
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	
С неизвестна честота	Гадене, повръщане, запек, сухота в устата
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
С неизвестна честота	Кожен обрив, уртикария, пруритус
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
С неизвестна честота	Еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, тромбофлебит, тромбоза
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	
С неизвестна честота	Падания и фрактури***

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

** Антероградна амнезия може все още да се наблюдава в края на процедурата, а в отделни случаи се съобщава за продължителна амнезия (вж. точка 4.4).

*** Рискът от падания и фрактури се повишава при едновременна употреба със седативи (вкл. алкохолни напитки), както и при хора в старческа възраст.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност вероятността за поява на нежелани лекарствени реакции е по-висока (вж. точка 4.2 и 4.5).

Зависимост: употребата на Дормикум, дори в терапевтични дози може да доведе до развитие на физическа зависимост. Прекъсването на приема на продукта след продължително интравенозно приложение, особено рязкото прекъсване, може да доведе до симптоми на отнемане, включително гърчове (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на злоупотреба.

Наблюдават се тежки сърдечно-респираторни нежелани реакции. По-вероятно е животозастрашаващи състояния да настъпят при хора в старческа възраст (над 60 години) и тези с предшестваща дихателна недостатъчност или нарушена сърдечна функция, особено когато инжекцията се прави много бързо или когато се прилага висока доза (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Както другите бензодиазепини, мидазолам обикновено предизвиква сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането на Дормикум рядко е животозастрашаващо, ако лекарството е прието самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, сърдечно-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 показатели на пациентите и се предприемат поддържащи мерки според клиничното състояние на пациента. По-специално, пациентите може 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, напр. 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 помисли за 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.

Дормикум има хипнотични и седативни ефекти, характеризиращи се с бързо начало и кратка продължителност. Той притежава също анксиолитичен, антиконвулсивен и мускулно-релаксиращ ефект. Дормикум намалява психомоторната функция след единична и/или многократни дози, но причинява минимални хемодинамични промени.

Централното действие на бензодиазепините се медира чрез засилване на GABA-ергичната невротрансмисия в инхибиторните синапси. В присъствието на бензодиазепини, афинитетът на GABA рецептора за невротрансмитера се усилва чрез положителна алостерична модулация, което води до повишено действие на освободената GABA върху постсинаптичния трансмембранен поток на хлорни йони.

Химически, мидазолам е производно на имидазобензодиазепиновата група. Въпреки, че свободната база е липофилна субстанция със слаба разтворимост във вода, основният азот на втора позиция в системата на имидазобензодиазепиновия пръстен позволява активното вещество на Дормикум да образува водноразтворими соли с киселини. Това, заедно с бързата метаболитна трансформация са причините за бързо начало и кратка продължителност на ефектите. Поради ниската си токсичност, мидазолам има широк терапевтичен диапазон.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция след интрамускулно приложение

Абсорбцията на мидазолам от мускулната тъкан е бърза и пълна. Максимални плазмени концентрации се достигат за 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 за 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 стационарно състояние е 0,7-1,2 l/kg. 96 % - 98 % от мидазолам се свързва с плазмените протеини. Основният свързващ протеин е албумин. 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 кърмата. Мидазолам не е субстрат за лекарствените транспортери.

Биотрансформация

Мидазолам се елиминира почти напълно чрез биотрансформация. Установено е, че частта от дозата, екстрахирана от черния дроб, е 30 % - 60 %. Мидазолам се хидроксилира от изоензими на цитохром P450 CYP3A4 и CYP3A5 и основният метаболит в урината и плазмата е 1'-хидроксимидазолам (известен още като α -хидроксимидазолам). Плазмените концентрации на 1'-хидроксимидазолам са 12 % от тези на изходното съединение. 1'-хидроксимидазолам е фармакологично активен, но допринася само в минимална степен (около 10 %) за ефектите на мидазолам, приложен интравенозно.

Елиминиране

При млади здрави доброволци елиминационният полуживот на мидазолам варира от 1,5 до 2,5 часа. Елиминационният полуживот на метаболита е по-кратък от 1 час. Ето защо след приложение на мидазолам, концентрацията на изходното съединение и основния метаболит намаляват паралелно. Плазменият клирънс на мидазолам е в границите на 300 – 500 ml/min. Метаболитите на мидазолам се екскретират предимно чрез бъбреците (60 % - 80 % от дозата се

екскретира в урината под формата на глюкуроконюгиран 1'-хидроксимидазолам. Под 1 % от дозата се открива в урината като непроменено лекарство.

Когато мидазолам се прилага чрез интравенозна инфузия, кинетиката му на елиминиране не се отличава от тази след болусна инжекция. Многократното приложение на мидазолам не индуцира лекарство-метаболизиращите ензими.

Фармакокинетика при специални популации

Старческа възраст

При пациенти над 60-годишна възраст елиминационният полуживот може да бъде удължен до четири пъти.

Деца

Степента на ректална абсорбция при децата е подобна на тази при възрастните, но бионаличността е по-ниска (5 % - 18 %). Елиминационният полуживот след интравенозно и ректално приложение е по-кратък при деца на възраст 3-10 години (1-1,5 часа) в сравнение с възрастните. Разликата е в съответствие с повишения метаболитен клирънс при децата (вж. точка 4.2 и 4.4).

Новородени

При преждевременно родени и доносни новородени деца елиминационният полуживот е средно 6-12 часа, което вероятно се дължи на незрялостта на черния дроб, а клирънсът е намален. Новородени с чернодробно и бъбречно увреждане, свързано с асфиксия са изложени на риск от генериране на неочаквано високи серумни концентрации на мидазолам, дължащи се на значително намален и променлив клирънс (вж. точка 4.4).

Пациенти със затлъстяване

Средният полуживот е по-голям при пациенти със затлъстяване в сравнение с пациенти, при които не се наблюдава затлъстяване (8,4 спрямо 2,7 часа). Това се дължи на увеличаване с приблизително 50 % на обема на разпределение, коригиран за общото телесно тегло. Клирънсът не се различава значително при пациенти със затлъстяване и при пациенти без затлъстяване.

Пациенти с чернодробно увреждане

Клирънсът при циротични пациенти може да бъде намален, а елиминационният полуживот по-дълъг в сравнение с тези показатели при здрави доброволци (вж. точка 4.4.).

Пациенти с бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на несвързания мидазолам не се променя при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Фармакологично слабо активният основен метаболит на мидазолам, 1'-хидроксимидазолам глюкуронид, който се екскретира през бъбреците, кумулира при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Това кумулиране води до удължена седация. Поради това, мидазолам трябва да се прилага с повишено внимание и да се титрира до постигане на желания ефект.

Тежко болни пациенти

Елиминационният полуживот на мидазолам е удължен при тежко болни (вж. точка 4.4.).

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 предклинични данни от значение за 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

Дормикум инжекционен разтвор не трябва да се разрежда с 6 % Декстран 70 в декстроза.
Дормикум инжекционен разтвор не трябва да се смесва с алкални разтвори. Мидазолам преципитира с натриев бикарбонат.
Дормикум 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 при стайна температура или 3 дни при 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°C - 8°C освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия (за разреждане, вижте също точка 6.6.).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от безцветно стъкло.

Видове опаковки:

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

Съотношение на смесване: 15 mg мидазолам към 100-1000 ml инфузионен разтвор.

Разреденият разтвор е химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при стайна температура или 3 дни при 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°C - 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Дормикум инжекционен разтвор не трябва да се разрежда с 6 % Декстран 70 в декстроза. Дормикум инжекционен разтвор не трябва да се смесва с алкални разтвори. Мидазолам преципитира в натриев карбонат.

За да се избегне евентуална несъвместимост с други разтвори, Дормикум инжекционен разтвор не трябва да се смесва с други разтвори, с изключение на посочените в тази точка.

Дормикум инжекционен разтвор е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разтворът трябва да се провери визуално преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на твърди частици.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба: № П-3760
Регистрационен № 20030692

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

Дата на първо разрешаване: 14.11.2003 г.
Дата на последно подновяване: 12.12.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2017 г.