

Димитар
21.10.2008

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

3

DORMICUM®
midazolam

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една ампула содржи 50 mg/10ml (i.v); односно 5 mg/5 ml (i.v; i.m.; rectal) мидазолам во форма на хидрохлорид и е наменета за *интравенска инфузија, интравенска инјекција, интрамускулна и ректална администрација.*

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- раствор за инјектирање

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

DORMICUM® е лек за предизвикување на сон, со краткотрајно дејство, кој се применува за следните индикации:

Возрасни

- Седација со очувана свест пред и за време на дијагностички или терапевтски процедури со или без локална анестезија
- Анестезија
- Премедикација пред вовед во анестезија
- Вовед во анестезија
- Како седативна компонента при комбинирана анестезија
- Седација во единици за интензивна нега

Деца

- Седација со очувана свест пред и за време на дијагностички или терапевтски процедури со или без локална анестезија
- Анестезија -
- Премедикација пред вовед во анестезија
- Седација во единици за интензивна нега



4.2 Дозирање и начин на примена

Мидазолам е потентен седативен лек поради што треба да се администрира бавно и да се дозира индивидуално.

Дозата се титрира со оглед на саканата седација, клиничката состојба, физикалниот статус, возраста и конкомитантните медикаменти.

Кај возрасни над 60 години, критично болни, пациенти со висок ризик и кај педијатриски пациенти, дозата се одредува претпазливо земајќи ги во предвид сите фактори на ризик за секој пациент поодделно.

Лекот делува за околу 2 минути по интравенската администрација. Максималниот ефект настапува по 5 до 10 минути.

Стандардните дози се прикажани на долната табела. Дополнителните податоци се дадени во текстот кој следи по табелата.

Табела 1 Стандардни дози

Индикација	Возрасни <60г.	Возрасни ≥60г критично болни, високоризични пациенти	Деца
Седација со очувана свест	i.v. иницијална доза 2-2.5 mg титрациона доза 1.0 mg вкупна доза 3.5-7.5 mg	i.v. иницијална доза 0.5-1mg титрациона доза 0.5-1mg вкупна доза <3.5mg	i.v. 6м-5год. иницијална доза 0.05-0.1mg/kg вкупна доза <6mg i.v. 6-12 г иницијална доза 0.025-0.05 mg/kg вкупна доза: <10mg 13-16г како возрасни <i>Ректално</i> >6м: 0.3-0.5 mg/kg i.m. 1-15г 0.05-0.15mg/kg
Анестезија со очувана свест премедикација	i.v. 1-2 mg повторувано i.m. 0.07- 0.1mg/kg	i.v. иницијална доза: 0.5mg бавна титрација по потреба i.m. 0.025-0.05 mg/kg	ректално >6м 0.3-0.5mg/kg i.m (1-15год) 0.08-0.2 mg/kg
Вовед во	i.v	i.v	не се применува



анестезија	0.2 mg/kg (0.2-0.35mg/kg без премедикација)	0.05 - 0.15 mg/kg (0.15-0.2 mg/kg без премедикација)
Седативна компонента при комбинирана анестезија	i.v интермитентни доза од 0.03- - 0.1 mg/kg или конт.инфузија од 0.03- 0.1 mg/kg/h	i.v не се применува пониски дози од препорачаните за возрасни <60г
Седација во единици за интензивна нега	i.v ударна доза 0.03-0.3 mg/kg со покачувања од 1-2.5 mg доза на одржување: 0.03-0.2mg/kg/h	i.v <32 нед.гестац 0.03 mg/kg/h i.v >32 нед/гестац. до 6 месеци: 0.06 mg/kg/h i.v. >6месеци ударна доза: 0.05 - 0.2 mg/kg доза на одржување: 0.06-0.12 mg/kg/h

Седација со очувана свесѝ ѝред хируршки или дијагностички ѝроцедури(инѝравенска администѝрација)

Дозата се подесува према пациентот и не треба да се аплицира брзо и во вид на болус. Почетокот на седацијата може да е варијабилен и зависи од физикалниот наод на пациентот и од начинот на дозирањето (пр. Брзината на адмиистрацијата, количината на лекот). Доколку е потребно, последователно можат да се аплицираат и дополнителни дози според индивидуалните потреби. Посебна претпазливост е потребна кај пациентите со нарушена респираторна функција.

Возрасни

Интравенската инјекција се аплицира бавно со брзина од околу 1 mg за 30 секунди.

Возрасни ѝод 60 ѝ:

Иницијалната доза изнесува 2 - 2.5mg дадена 5-10 минути пред процедурата; дополнително ако треба по 1mg, а рангот на потребни дози изнесува 3.5 – 7.5 mg. Обично не е потребна тотална доза поголема од 5mg.

Возрасѝ над 60 ѝдини; критични болни и ѝациенѝи со висок ризик



Иницијалната доза е намалена и изнесува 0.5 - 1mg, 5-10 минути пред процедурата; дополнително ако треба по 0.5 - 1mg. Со оглед дека кај овие пациенти максималниот ефект се постигнува побавно, дополнителните дози се титрираат мошне бавно и претпазливо. Обично не е потребна тотална доза поголема од 3.5mg.

Деца

Интравенска администрација:

Препаратот се титрира бавно до саканиот клинички ефект. Иницијална доза се администрира во тек на 2-3 минути и се чека 2-5 минути за евалуација на ефектот. Ако е потребна дополнителна седација, се продолжува со мали покачувања на дозата. Кај доенчиња и мали деца (под 5 години) обично се потребни повисоки дози во споредба со повозрасните деца.

- **Возраст под 6 месеци:** оваа возраст е особено вулнерабилна на опструкција на дишните патишта и хиповентилација. Поради тоа, примената на препаратот за оваа процедура не се препорачува освен ако потенцијалниот ризик е помал од корисноста од употребата. Се титрира индивидуално со мали покачувања на дозата и внимателен мониторинг.
- **Од 6 месеци до 5 години:** Иницијална доза - 0.05-0.1 mg/kg; тотална доза до 0.6 mg/kg по потреба, но не повеќе од 6mg. Примената на повисоки дози може да доведе до пролонгирана седација и ризик од хиповентилација.
- **Од 6 до 12 години:** Иницијална доза - 0.025-0.05 mg/kg; тотална доза до 0.4 mg/kg но не повеќе од 10 mg. Примената на повисоки дози може да доведе до пролонгирана седација и ризик од хиповентилација.
- **Деца од 13 - 16 години** - како возрасните

Ректална администрација кај деца ѝосѝари од 6 месеци

Вкупната доза се движи од 0.3 - 0.5 mg/kg.

Вкупната доза треба да се даде одеднаш и да се избегнува повторување на апликацијата. Примената кај деца под 6 месечна возраст не се препорачува со оглед на лимитирани податоци за примена кај оваа возрасна група.

Интрамускулна администрација кај деца 1-16 години:

Препорачаниот дозен опсег се движи од 0.05 – 0.15 mg/kg. дадени 5 - 10 минути пред процедурата. Обично не е потребна употреба на повисоки дози од вкупно 10 mg. Овој начин на апликација се применува само во исклучителни случаи. Се препорачува ректалниот начин на администрација со оглед на болноста на интрамускулната инјекција.



Кај деца со телесна маса под 15 kg, не се препорачува примена на раствори на мидазолам со концентрација над 1mg/ml. Повисоките концентрации треба да се разредат до 1mg/ml.

Анесџезија - џремедикација

Премедикацијата со препаратот даден кратко пред процедурата предизвикува седација и предоперативно нарушување на помнењето. Мидазолам може да се комбинира и со антихолинергици. За оваа индикација може да се примени интравенскиот или интрамускулниот начин на администрација (длабоко во мускул 20-60 минути пред вовед во анестезија) како и ректално кај деца. Пациентот мора да се следи внимателно по администрацијата поради индивидуалната сензитивност и евентуалните симптоми на предозирање.

Возрасни

За предоперативна седација и влијание врз помнењето на предоперативните порцедури, препорачаната доза кај возрасни со ASA физикален статус I и II на возраст под 60 години изнесува 1 – 2 mg i.v., повторувани по потреба или 0.07 -0.1 mg/kg i.m.

Возраси над 60 години; критични болни и пациенти со висок ризик : иницијална доза од 0.5 mg i.v. Се чека 2-3 минути за евалуација на ефектот. При интрамускулно давање се препорачува доза од 0.025 – 0.05 mg/kg ако нема конкомитантно давање на наркотични аналгетици. (вообичаена доза 2 - 3 mg)

Деца:

Ректална администрација кај деца над 6 месеци:

Тотална доза од 0.4 mg/kg (0.3 - 0.5 mg/kg) 20 - 30 мин. пред вовед во анестезија. Се аплицира со пластичен апликатор, по потреба се додава вода до волумен од 10 ml.

Интрамускулна апликација (деца од 1џ - 15 години)

Со оглед на болноста на процедурата само во исклучителни случаи препаратот се дава интрамускулно во ранг на дози од 0.08 - 0.2 mg/kg - длабоко интрамускулно 30 - 60 минути пред индукција на анестезијата.

Кај деца со телесна маса под 15 kg, не се препорачува примена на раствори на мидазолам со концентрација над 1mg/ml. Повисоките концентрации треба да се разредат до 1mg/ml.

Вовед во анесџезија

Возрасни

Доколку препаратот се применува за вовед во анестезија пред да бидат администрирани други анестетици се очекува варијабилен индивидуален



одговор. Дозата се титрира до саканиот ефект според возраста и клиничкиот статус на пациентот. Кога препаратот се употребува пред или во комбинација со други интравенски или инхалациони анестетици за вовед во анестезијата, иницијалната доза на секоја од компонентите може значајно да се намали, некогаш и до 25% од вообичаената иницијална доза.

Саканото ниво на анестезија се постигнува со постепена титрација. Интравенската доза се дава бавно; со покачувања на дозата не поголеми од 5 mg во тек на 20-30 секунди со 2 минути пауза меѓу последователните покачувања.

Возрасни под 60 години

- 0.2 mg/kg i.v. 20-30 секунди со 2 минутни интервали меѓу дозите.
- Кај пациенти кои не примиле премедикација може да се примени повисока доза од 0.3 - 0.35 mg/kg i.v. 20-30 секунди со 2 минутни интервали меѓу дозите. За комплетна индукција дозата се покачува околу 25% од иницијалната. Индукцијата може да се постигне и со испарливи инхалациони анестетици. Кај резистентни случаи може да се примени вкупна доза од 0.6 mg/kg за индукција но така висока доза може да го пролонгира опоравувањето од анестезија.

Возраст над 60 години; критични болни и пациенти со висок ризик :

- Кај пациенти кои не примиле премедикација најниската иницијална доза изнесува 0.15 - 0.2 mg/kg,
- Кај пациенти со премедикација дозата изнесува 0.05 - 0.15 mg/kg, i.v. 20-30 секунди со 2 минутни интервали меѓу дозите.

Деца

Примената на препаратот за вовед во анестезија кај деца не се препорачува со оглед на лимитирани податоци за примена кај оваа возрасна група.

Седативна компонента во комбинирана анестезија

Возрасни

Dormicum може да се примени како седативна компонента во комбинирана анестезија со дополнителни мали интравенски дадени дози (ранг помеѓу 0.03 - 0.1 mg/kg) или континуирано во вид на инфузија (ранг 0.03-0.1 mg/kg/h) типично во комбинација со аналгетици. Дозите и интервалот меѓу нив варираат зависно од индивидуалниот одговор на пациентот. Кај пациенти со возраст над 60 години; критични болни и пациенти со висок ризик потребни се пониски дози на одржување.

Деца

Кај деца препаратот не се применува за оваа индикација.

Долготрајна седација во единици за интензивна нега (и.в. администрација како болус инјекција или континуирана инфузија)



Возрасни: i.v. ударна доза се дава бавно со покачувања од 1 - 2.5 mg во тек на 20 - 30 секунди и 2 минутни интервали меѓу дозите. Ударната доза изнесува 0.03-0.3 mg/kg ; тотална доза до 15 mg (обично не треба).

Кај хиповолемија, вазоконстрикција или хипотермија помала ударна доза (или воопшто не се применува).

Во комбинација со потентен аналгетик, мидазолам се дава по него.

Интравенска доза на одржување: 0.03 - 0.2 mg/kg/h

Кај хиповолемија, вазоконстрикција или хипотермија помала доза на одржување. Кај долготрајна седација можна е појава на толеранција која наложува покачување на дозата.

Деца: Кај предвремено родени и новородени, како и кај деца со телесна маса под 15 kg, не се препорачува примена на раствори на мидазолам со концентрација над 1mg/ml. Повисоките концентрации треба да се разредат до 1mg/ml.

Деца до 6 месечна возраст

Се дава во вид на континуирана интравенска инфузија од 0.03 mg/kg/h (0.5 μ /kg/min) кај < 32 недели или 0.06 mg/kg/h (1 μ /kg/min) > 32 недели. Потребно е внимателно и често подесување на брзината на инфузијата, особено по првите 24 часа со цел да се даде најниска ефективна доза и да се избегне можноста за кумулација на лекот. Неопходно е мониторирање на респираторната функција и кислородната сатурација.

Деца над 6 мес.возраст

Кај интубирани и вештачки вентилирани пациенти се применува ударна доза од 0.05 - 0.2 mg/kg i.v. во тек на 2-3 минути. Дормикум не треба да се администрира како брза интравенска доза. Потоа континуирана и.в. инфузија 0.06 - 0.12 mg/kg/h (1-2 μ /kg/min).

Брзината на инфузијата може да се покачи или да се намали по потреба. Кога се почнува инфузијата со мидазолам кај пациенти со пореметена хемодинамија, вообичаената ударна доза се титрира со мали покачувања и пациентот се мониторира за евентуална хемодинамска нестабилност пр. хипотензија. Овие пациенти се особено осетливи на депресивниот ефект на мидазолам врз респираторната функција што налага внимателен мониторинг на фреквенцијата на дишење и кислородната сатурација.

4.3 Контраиндикации

- ◆ Преосетливост кон бензодиазепини или било која од компонентите на препаратот.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

4.4.1 Општо

Мидазолам треба да се користи само кога се достапни соодветни услови за реанимација, бидејќи и.в. администрација на мидазолам може да ја намали миокардијалната контрактилност и да предизвика апнеа. Во ретки случаи се појавиле тешки кардиореспираторни несакани ефекти. Ова вклучува:



респираторна депресија, апнеа, респираторен арест и/или кардијален арест. Вакви живото-загрозувачки инциденти има поголема веројатност да се појават кога инјекцијата се дава многу брзо или кога се администрира висока доза.

Во случај на седација со очувана свест обезбедена од страна на лекар кој не е анестезиолог, строго се советува ревидирање на препораките за пракса.

Премедикација

Кога мидазолам се користи за премедикација, бидејќи може да се појават различни сензитивности или симптоми на предозирање, обавезна е адекватна обсервација на пациентот.

Пациенти со висок ризик

Посебна внимателност е потребна кога мидазолам се администрира кај пациенти со висок ризик:

- пациенти со возраст над 60 години
- критични болни
- пациенти со:
 - нарушена респираторна функција
 - нарушена функција на бубрези
 - нарушена функција на црн дроб
 - нарушена функција на срце

Кај овие пациенти треба да се користат пониски дози и мора да се мониторираат континуирано поради појава на рани знаци на пореметувања на виталните функции.

После примање на Дормикум, пациентите треба да бидат отпуштени од болница или лекарска соба, само кога е препорачано од лекарот кој го води пациентот и доколку пациентот е придружен од некого. Се препорачува придружба на пациентот кога се враќа дома после отпуштање.

Толеранција

Пријавено е намалување на ефикасноста кога Дормикум се користи за долготрајна седација во единици за интензивна нега.

Симптоми на повлекување

Бидејќи ризикот од појава на симптоми на повлекување е поголем после нагло прекинување на терапијата, посебно после долготрајна седација на пр. $\geq 2 - 3$ дена, се препорачува постепено намалување на дозата. Може да се појават следните симптоми на повлекување: главоболка, болка во



мускулите, анксиозност, тензија, немир, конфузност, иритабилност, повратна инсомниа, промени во однесувањето, халуцинации и конвулзии.

Амнезија

Мидазолам предизвикува антероградна амнезија. Продолжена амнезија може да предизвика проблеми кај нехоспитализирани пациенти, кои се отпуштаат после извршената интервенција.

Парадоксални реакции

При употреба на мидазолам пријавена е појава на парадоксални реакции како што се: агитација, безволни движења (вклучувајќи тонични/клонични конвулзии и мускулен тремор), хиперактивност, непријателско расположение, реакција на бес, агресивност, пароксизмални возбуди и закани. Овие реакции може да се појават при користење на високи дози и/или кога инјекцијата се дава брзо. Ретка е инциденцата на чувствителност на овие реакции помеѓу децата и при користење на високи дози кај возрасните.

Нарушена елиминација на мидазолам

Елиминацијата на мидазолам може да биде нарушена кај пациенти кои примаат супстанции кои ја инхибираат или индуцираат CYP3A4 и може да биде потребно прилагодување на дозата, соодветно.

Елиминацијата на мидазолам може да биде одложена кај пациенти со дисфункција на црниот дроб, низок кардијачен аутпут и кај новороденчиња.

Предвреме родени

Како резултат на зголемениот ризик од појава на апнеа, посебна претпазливост се советува кога се изведува седација кај предвреме родени, помали од 36 недели од гестационата возраст чија трахеа не е интубирана. Треба да се избегнува брзо инјектирање кај предвреме родени, помали од 36 недели од гестационата возраст. Се препорачува внимателно следење на фреквенцијата на дишење и кислородната сатурација.

Деца, помали од 6 месеци

Децата помали од 6 месеци посебно се вулнерабилни на опструкции на дишните патишта и хиповентилација, затоа основно е титрација со мали зголемувања на клиничкиот ефект и внимателно следење на фреквенцијата на дишење и кислородната сатурација.

Истовремена употреба на алкохол/ ЦНС депресиви



Треба да се избегнува истовремена употреба на алкохол и/или ЦНС депресиви. Нивната истовремена потреба има потенцијал да предизвика зголемување на клиничките ефекти на Дормикум, вклучувајќи можна појава на тешка седација, клинички релевантна респираторна и/или кардиоваскуларна стагнација.

Медицинска историја на зависноста од алкохол или лекови

Треба да се избегнува употреба на Дормикум кај пациенти со медицинска историја на зависност од алкохол или лекови.

Друго

Употребата на бензодиазепини кај пациенти со историја на зависност од алкохол или лекови треба да се прави со голема претпазливост. Како и со секоја супстанција со ЦНС-депресивно и/или мускулно-релаксирачки карактеристики, особена грижа треба да се води кога се администрира мидазолам кај пациенти со мистениа гравис.

4.4.2 Зависност

Кога мидазолам се користи при долготрајна седација, може да дојде до појава на зависност. Ризикот од појава на зависност се зголемува со големината на дозата и траењето на терапијата; повисок е и кај пациенти кои се зависни од алкохол и дроги.

4.4.3 Влијание врз психофизичките способности

Седацијата, амнезијата, намалената концентрација и намалената мускулна функција можат да влијаат врз способноста на пациентот да вози моторно возило или да ракува со машини. Лекарот и фармацевтот се должни да го предупредат болниот да внимава доколку за време на земањето на лекот управува со моторно возило или машина.

4.4.4 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Лек-лек интеракција

Метаболизирањето на мидазолам се одвива предоминантно преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4) изоензимот, поради што инхибиторите или индукторите на овој изоензим можат да предизвикаат интеракции со мидазолам. За клинички значајните фармакокинетски интеракции како единствено одговорен се смета дека е овој механизам на модулација на активноста на CYP3A. Меѓутоа, постои теоретска можност дека акутното истиснување на мидазолам од врската со албумин може да предизвика интеракции со лекови кои постигнуваат високи серумски терапевтски концентрации како што се претпоставува за нпр. валпроичната киселина. Не е познато дека мидазолам ја менува фармакокинетиката на други лекови.

Се препорачува внимателно следење на клиничките ефекти и виталните знаци за време на примената на мидазолам земајќи во предвид дека

клиничките ефекти на мидазолам можат да бидат поизразени и подолго да траат во случај на коадминистрација на СYP3A - инхибитори. Зависно од јачината на овој инхибирачки ефект врз СYP3A дозата на мидазолам може да биде и многу намалена. Спротивно на ова, администрацијата на СYP3A индукторите може да доведе до потреба од примена на повисоки дози на мидазолам за постигнување на саканиот ефект.

Во случај на СYP3A индукција и иреверзибилна инхибиција (таканаречена механизам-базирана инхибиција) ефектот врз фармакокинетиката на мидазолам може да перзистира неколку дена до неколку недели по администрацијата на СYP3A инхибиторот. Примери за механизам-базирана СYP3A инхибиција вклучуваат антибактериски лекови (пр. кларитромицин, еритромицин, изонијазид); анти- HIV средства (пр. - HIV протеазни инхибитори, делафирдин); антихипертензивни (пр. верапамил, дилтиазем); полови стероидни хормони и нивни рецепторски модулатори (пр. гестоден, ралоксифен) и некои хербални конституенти (пр. бергамот, грејпфрут). Спротивно на другите механизам-базирани инхибитори (прикажани подолу), етинилестрадиол/норгестрел применети за орална контрацепција, со сок од грејпфрут (200 ml) не доведуваат до значајна промена на плазматските концентрации на интравенски администрираниот мидазолам.

Обемот на инхибиторната/ индуцирачката способност на лековите е голем. Антифунгалниот лек кетоконазол, мошне потентен СYP3A инхибитор, доведува до 5 кратно покачување на плазматските концентрации на интравенски дадениот мидазолам. Туберкулозатакиот лек рифампицин припаѓа на најсилните индуктори на СYP3A и неговата коадминистрација резултира со намалување на плазматските концентрации на интравенскиот мидазолам за околу 60%.

Начинот на примената на мидазолам исто така ја детерминира јачината на промените во неговата фармакокинетика поради модулацијата на СYP3A:

а) Се очекуваат помали промени во плазматските концентрации по интравенска во споредба со пероралната примена на мидазолам, со оглед дека модулацијата на СYP3A освен што влијае врз системскиот клиренс влијае и врз биорасположливоста на перорално дадениот мидазолам.

б) Не се изведени студии за оценка на ефектот на СYP3A модулацијата врз фармакокинетиката на мидазолам по ректална и интрамускулна администрација. Со оглед дека по ректална администрација лекот делумно го бајпасира црниот дроб и експресијата на СYP3A во колон е помалку изразена во споредба со горните партии на ГИТ, се очекува дека промената во плазматските концентрации на мидазолам како последица на СYP3A ќе биде помалку изразена по ректална во споредба со пероралната администрација. Бидејќи по интрамускулна администрација лекот директно влегува во системската циркулација, се очекува сличен ефект од СYP3A модулацијата како по интравенско давање.

ц) Соодветно со фармакокинетските принципи, клиничките студии покажале дека по единечна интравенска администрација на мидазолам промените на максималниот клинички ефект поради СYP3A модулацијата



се минорни додека траењето на ефектот може да е пролонгирано. Меѓутоа, по долготрајно администрирање на мидазолам, CYP3A инхибицијата предизвикува потенцирање и на ефектот и на неговото траење.

Листата дадена подолу е пример за клинички фармакокинетски лек-лек интеракции со мидазолам по интравенско администрирање. Важно е дека било кој лек кој поседува CYP3A модулаторен ефект *in vitro* и *in vivo* има потенцијал да ги промени плазматските концентрации на мидазолам а со тоа и неговиот ефект. Листата содржи информации од клинички студии за интеракции лек-лек за перорално администриран мидазолам во случај на непостоење на информација од интеракција со интравенски даден мидазолам, со тоа што како што е претходно кажано промените на плазматските концентрации по интравенско администрирање се помали во споредба со пероралното давање.

Лекови кои го инхибираат CYP3A

Азолни антифунгални лекови

- Кетоконазол 5-кратно ги покачува плазматските концентрации на мидазолам и 3 кратно неговиот терминален полуживот.
- Флуконазол и итраконазол ги покачуваат плазматските концентрации на мидазолам 2-3 пати асоцирано со покачување на терминалниот полуживот за 2.4 пати за итраконазол и 1.5 пати за флуконазол
- Посаконазол двојно ги зголемува плазматските концентрации на интравенски дадениот мидазолам.

Макролидни антибиотичи

- Еритромицин 1.6-2 пати ги зголемува плазматските концентрации на интравенски дадениот мидазолам како и терминалниот полуживот за 1.5-1.8 пати.
- Кларитромицин ги зголемува плазматските концентрации на интравенски дадениот мидазолам до 2.5 пати асоцирано со 1.5-2 кратно зголемување на терминалниот полуживот.

Дополнителни информации за перорален мидазолам

- *Рокситромицин* - ефектите на овој лек врз фармакокинетиката на мидазолам се разликуваат од еритромицинот и кларитромицинот. По перорална администрација, плазматските концентрации на мидазолам се покачуваат за околу 50% во споредба со 4.4 до 2.6 кратните зголемувања предизвикани со еритромицин односно кларитромицин. Умерениот ефект врз терминалниот полуживот на мидазолам од околу 30% укажува на минорно влијание на рокситромицинот врз интравенскиот мидазолам

HIV протеазни инхибитори

- *Саквинавир и други HIV протеазни инхибитори* по коадминистрацијата со саквинавир плазматските

концентрации на интравенски дадениот мидазолам се зголемуваат за 5.4 пати заедно со слично зголемување на терминалниот полуживот.

Антиагонисти на хистаминските H2 рецептори

- Циметидин ги покачува плазматските концентрации на мидазолам во steady state за 26%.

Блокатори на калциумовите канали

- Дилтиазем - единечна доза на овој лек ги покачува плазматските концентрации на интравенскиот мидазолам за околу 25% и го пролонгира терминалниот полуживот за околу 43%.

Дополнителни информации за перорален мидазолам

- Верапамил/дилтиазем - ги покачуваат плазматските концентрации на пероралниот мидазолам за 3 односно 4 пати. Терминалниот полуживот се зголемува за 41% односно 49%.

Други лекови / хербални производи

- Аторвастатин предизвикал околу 1.4 кратно покачување на плазматските концентрации на интравенскиот мидазолам во споредба со контролната група.

Дополнителни информации за перорален мидазолам

- Флувоксамин предизвикал благо покачување на плазматските концентрации на пероралниот мидазолам (28%) и двојно зголемување на терминалниот полуживот.
- Нефазодон - ги зголемил плазматските концентрации на пероралниот мидазолам 4.6 пати и предизвикал зголемување на терминалниот полуживот за 1.6 пати.
- Апрепитант дозно зависно ги покачил концентрациите во плазмата на пероралниот мидазолам (3.3 пати) по доза од 80 mg/d и терминалниот полуживот за околу 2 пати.
- Хлорзоксазон го намалил односот на CYP3A генерираниот метаболит alfa- hydroksimidazolam со мидазолам што укажува на негов инхибирачки ефект врз CYP3A
- Бикалутамид има минорен ефект врз пероралниот мидазолам т.е 27% покачување на плазматските концентрации на мидазолам
- Голденсил ја намалува ратата на CYP3A генерираниот метаболит alfa- hydroksimidazolam со мидазолам за околу 40%, што укажува на негов инхибирачки ефект врз CYP3A.

Лекови кои го индуцираат CYP3A

- Рифампицин ги намалува плазматските концентрации на интравенскиот мидазолам за околу 60% по 7 дневен третман со



рифампицин во доза од 600 mg/ден. Терминалниот полуживот се намалува за 50-60%.

Дополнителни информации за перорален мидазолам

- *Карбамазепин/фениитоин* - повторуваното дозирање на карбамазепин или фенитоин резултира со намалени плазматски концентрации на пероралниот мидазолам до 90% и скратување на терминалниот полуживот за околу 60%.
- *Ефавиренц* - 5 - кратното покачување на односот на CYP3A генерираниот метаболит *alfa-hydroksimidazolam* со мидазолам укажува на негов индуцирачки ефект врз CYP3A.

Хербални производи и храна

- *Ехинацеа* - екстрактот ги намалува плазматските концентрации на интравенскиот мидазолам за околу 20% а терминалниот полуживот се намалува за околу 42%.
- *Кантарионот* ги намалува плазматските концентрации на мидазолам за околу 20% - 40% со намалување на терминалниот полуживот за околу 15-17%.

Акутно истиснување од протеински носачи

- *Валпроична киселина* - во една публикација е дискутирано акутното истиснување на мидазолам од протеинскиот носач од страна на валпроичната киселина како потенцијален механизам на интеракција лек-лек. Клиничката релевантност на оваа студија е со ограничена валидност поради методологијата на испитувањето. Меѓутоа, поради високите плазматски концентрации на валпроичната киселина, истиснувањето на мидазолам од протеините резултира со потенциран ефект на мидазоламот и тој треба да се има во предвид.

Фармакодинамски интеракции лек - лек

Коадминистрацијата на мидазолам и други лекови со седативно и хипнотичко дејство, вклучително и алкохолот се очекува да даде потенциран седативен / хипнотички ефект. Тука спаѓаат опијати/опиоиди (кога се применуваат како аналгетици, антитусици или супститутивни третмани), антипсихотици, други бензодиазепини, користени како анксиолитици или хипнотици, барбитурати, пропофол, кетамин, етомидат, седативни антидепресиви, антихистаминици и антихипертензивни со централно дејство. Мидазолам ја намалува минималната алвеоларна концентрација на инхалационите анестетици.

Потенциран седативен ефект, ефекти врз респирацијата и хемодинамијата се јавуваат при коадминистрација на мидазолам со други лекови со централно дејство вклучувајќи и алкохол, поради што е неопходно следење на виталните знаци. По администрација на мидазолам не смее да се консумира алкохол.

Покажано е дека спиналната анестезија може да го потенцира седативниот ефект на i.v мидазолам. Поради тоа треба да се намали дозата



на мидазолам. Исто така по интрамускулна администрација на лидокаин и бупивакаин потребно е намалување на дозата на интравенски дадениот мидазолам за предизвикување на седација.

Лековите кои го подобруваат помнењето и вниманието, како што е физостигминот, го супримираат хипнотичкиот ефект на мидазолам. Слично на ова, кофеинот во доза од 250 mg делумно го намалува седативниот ефект на мидазолам.

4.5 Употреба кај специјални популации

4.5.1 Бременост и доење

Нема доволно податоци за оценка на безбедноста од употребата на мидазолам во тек на бременоста. Примената на бензодиазепини треба да се избегнува во тек на бременоста освен ако не постои побезбедна алтернатива. Администрацијата на мидазолам во последниот триместар од бременоста или во високи дози за време на породувањето се поврзува со појава на неправилна срцева работа кај фетусот, хипотонија, забавено цицање, хипотермија и умерена респираторна депресија кај новороденото. Доенчиња, чии мајки хронично примале бензодиазепини во поодминатата бременост можат да развијат и физичка зависност со ризик од апстиненцијален синдром во постнаталниот период.

Не се препорачува употреба на мидазолам во текот на бременоста. Мидазолам може да се употребува само во случаи кога потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Мидазолам се излучува во мали количини и преку мајчино млеко. На мајките кои дојат им се препорачува да го прекинат доењето 24 часа по администрацијата на мидазолам.

4.5.2 Деца

- кај предвреме родени, новородени и деца помали од 15kg, не се препорачуваат раствори на мидазолам со концентрација повисока од 1mg/ml. Повисоките концентрации треба да се разредат до концентрација од 1mg/ml.

- не се препорачува и.в. и ректална администрација кај деца помали од 6 месеци, со исклучок на деца од единиците за интензивна нега, бидејќи тие се вулнерабилни на опструкција на дишните патишта и хиповентилација.

- Дормикум не е индициран кај деца при индукција на анестезија и како седативна компонента во комбинирана анестезија, бидејќи податоците се ограничени.

4.5.3 Стари лица

Кај постари лица, на возраст ≥ 60 години, препорачани се пониски дози и треба континуирано да се мониторираат, поради појава од рани знаци на пореметување на виталните функции.

4.5.4 Ренални оштетувања

Кај пациенти со ренални оштетувања, фармакокинетиката на невзрациот мидазолам е слична со онаа пријавена кај здрави волонтери.



Кај пациенти со хронични ренални заболувања, се покажало дека се акумулира alfa- hydroksimidazolam и дека може да придонесе во клиничкиот ефект на мидазолам, резултирајќи со продолжена седација.

Табела 2 Време потребно за будење (h) после прекин на инфузија со мидазолам

	Број на пациенти	Време потребно за будење (min.)	
		Средна $\pm$ SD	Граници
Сите пациенти	37	27.8 $\pm$ 37.2	0 - 140
Пациенти без ренална и хепатална дисфункција	24	13.6 $\pm$ 16.4	0 - 58
Пациенти со ренална и хепатална дисфункција	9	44.6 $\pm$ 42.5	2 - 120
Пациенти со ренална слабост и заболување на црниот дроб	2	-	124 - 140

4.5.5 Хепатални оштетувања

Хепаталните оштетувања го редуцираат клиренсот на интравенски администрираниот мидазолам со последователно зголемување на терминалниот полуживот. Затоа, клиничките ефекти може да бидат појаки и продолжени. Препорачана доза на мидазолам може да биде редуцирана и потребно е правилно мониторирање на виталните знаци.

4.6 Несакани дејства

4.6.1 Постмаркетиншки

Поремејувања на имуниот систем: генерализирани хиперсензитивни реакции (реакции на кожа, кардиоваскуларни реакции, бронхоспазма), анафилактичен шок.

Психички поремејувања: конфузност, еуфорија, халуцинации. Парадоксални реакции како што се агитираност, неволеви покрети (вклучително тонични / клонични покрети и мускулен тремор), хиперактивност, непријателско расположение, реакција на бес, агресивност, пароксизмална возбуденост и напади се почесто пријавени кај деца и повозрасни пациенти.

Примената на **DORMICUM®** дури и во терапевтски дози- може да предизвика физичка зависност. По пролонгирана i.v администрација , прекинувањето, особено наглото прекинување може да доведе до апстиненцијални симптоми вклучително и конвулзии.

Поремејувања на нервен систем: пролонгирана седација, намалено внимание, главоболка, спаност, атаксија, постоперативна седација, антероградна амнезија со траење директно зависно од дозата. Антероградната амнезија може да перзистира и на крајот од процедурата и во одделни случаи да трае и подолго.

Кај предвремено родени бебиња и доенчиња, забележани се конвулзии.

Кардиоваскуларни поремејувања - ретко се јавуваат потешки кардиоваскуларни несакани дејства кои вклучуваат срцев застој.



хипотензија, брадикардија, вазодилатација. Нуспојави опасни по живот повеќе се очекуваат да се јават кај лица над 60 години, како и кај оние кои имаат претходна респираторна инсуфициенција или нарушена срцева функција, особено ако инјекцијата се даде пребрзо или кога се применуваат високи дози.

Респираџорни џоремејувања - ретко се јавуваат тешки кардиореспираторни несакани ефекти. Ова вклучува респираторна депресија, апнеа, респираторен арест, диспнеа, ларингоспазма. Нуспојави опасни по живот повеќе се очекуваат да се јават кај лица над 60 години, како и кај оние кои имаат претходна респираторна инсуфициенција или нарушена срцева функција, особено ако инјекцијата се даде пребрзо или кога се применуваат високи дози.

Поремејувања во џасџироинџесџиналниот џракџ - гадење, повраќање, опстипација, сувост во устата.

Кожа и сџрукџури на кожата: осип, уртикарија, пруритус.

Локални реакции на месџото на аџликацијата: црвенило и болка на местото на инјекцијата, тромбофлебитис, тромбоза.

Повреди, џруење и џроцедурални комџикации - забележана е повисока инциденца на паѓања и фрактури кај возрасни лица третирани со бензодиазепини.

4.7 Предозирање

Бензодиазепините најчесто предизвикуваат поспаност, атаксија, дизартија и нистагмус. Предозирањето со Дормикум ретко е опасно по живот доколку е земен само тој лек, но може да доведе до арефлексџа, хипотензија, кардиореспираторна депресија, апнеа и ретко кома. Доколку дојде до кома, обџчно трае неколку часа, но може да биде одолжена и да се повторува, посебно кај постари пациенти. Бензодиазепините предизвикуваат респираторна депресија кои се посериозни кај пациенти со респираторно заболување.

Бензодиазепините го зголемуваат ефектот на другите депресанти на централниот нервен систем, вклучувајќи го и алкохолот.

Лекување на џредозирање:

Во третманот на предозирањето треба да се обрне внимание на мониторирање на виталните функции на пациентот и воспоставување на супортивни мерки зависно од клиничката состојба на пациентот. Понекогаш, пациентите може да имаат потреба од симптоматична терапија заради кардиореспираторни ефекти и ефекти на централниот нервен систем. Доколку се администрира перорално, треба да се спречи понатамошната абсорбџија со користење на соодветен метод на пр. третман во период од 1 - часа со користење на активен џаглен. Доколку активниот џаглен се употреби преку дишните патишта, потребна е заштита за поспаните пациенти. Во случај на мешана ингестија може да се земе во предвид гастрична лаважа, иако не е рутинска мерка.

Доколку депресијата на ЦНС е тешка треба да се земе во предвид употреба на флумазенил (Анексат), бензодиазепински антагонист. Администрацијата на Анексат треба да биде во строго контролирани услови. Лекот има кратко време на полуживот (околу 1 час), затоа кај пациентите кај кои е администриран флумазенил ќе биде потребно



мониторирање откако ќе престанат неговите ефекти. Примената на флумазенил треба да е со претпазливост особено ако се работи за комбинирано предозирање и со други лекови како и кај пациенти со епилепсија третирани со бензодиазепини.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: *Хипнотици и седативи АТС код NO5CD08*

Мидазолам, активната компонента на препаратот **DORMICUM®**, е дериват на имидазобензодиазепинската група. Слободната база е липофилна субстанца со ниска солубилност во вода. Основниот азот во позиција 2 на имидазобензодиазепинскиот прстенест систем и овозможува на активната компонента на препаратот да создава хидросолубилни соли со киселините. Фармаколошкото дејство на мидазолам се карактеризира со брз почеток и, благодареејќи на брзата метаболна трансформација, кратко траење на дејството. Со оглед на ниската токсичност мидазолам има голема терапевска ширина. **DORMICUM®** предизвикува брза седација и индукција на сон со потенциран интензитет. Исто така поседува анксиолитично, антиконвулзивно и мускулно-релаксантно дејство. По интрамускулна или интравенска администрација се јавува краткотрајна anterograde амнезија (пациентот не се сеќава на настаните кои се случиле за време на максималното дејство на лекот).

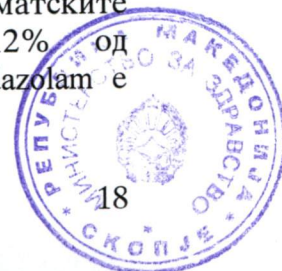
5.2 Фармакокинетски својства

После интрамускуларна администрација, апсорпцијата на мидазолам е брза и потполна. Максималните плазматски концентрации се постигнуваат во рок од 30 минути. Апсолутната биорасположливост по i.m. инјекција изнесува преку 90%.

По ректална апликација мидазоламот брзо се ресорбира. Максималните плазматски концентрации се постигнуваат во рок од 30 минути. Апсолутната биорасположливост изнесува околу 50%.

По интравенска администрација на мидазолам, кривата на плазматските концентрации покажува една или две значајни фази на дистрибуцијата. Волуменот на дистрибуција на мидазолам во состојба на динамичка рамнотежа изнесува 0.7-1.21 L/kg. Околу 96-98% од мидазоламот се врзува за плазматските протеини (најмногу за албуминот). Мидазолам бавно и во незначителни количини ја поминува хемато-енцефалната и плацентарната бариера. Ниски концентрации на мидазолам се забележани и во хуманото млеко.

Мидазолам се елиминира скоро потполно преку биотрансформација. Хидроксилира преку цитохром P450A4 изозимот а неговиот главен уринарен и плазматски метаболит е α - hydroxymidazolam. Плазматските концентрации на α - hydroxymidazolam изнесуваат 12% од концентрациите на неметаболизираниот лек. α - hydroxymidazolam е



фармаколошки активен но само делумно (околу 10%) придонесува на дејството на интравенски аплицираниот мидазолам. Нема докази за постоење на генетски полиморфизам во оксидативниот метаболизам на мидазолам.

Кај здрави доброволци полуживотот на елиминација на мидазолам се движи меѓу 1.5 и 2.5 часа. Плазматскиот клиренс е во опсег од 300 - 500 ml/мин. Мидазолам се елиминира воглавно преку бубрежите: 60-80% од внесената доза се елиминира преку урина како глукурокоњугиран алфа - хидроксимидазолам. Помалку од 1% од лекот се елиминира во непроменета форма преку урина. Полуживотот на елиминација на главниот метаболит изнесува пократко од 1 час. По интравенско давање во вид на континуирана инфузија кинетиката на елиминација на мидазолам не се разликува од онаа по интравенска болус инјекција.

Кај возрасни над 60 години, полуживотот на елиминација на парентерално дадениот мидазолам може да се пролонгира и до 4 пати.

Брзината на апсорпција по ректална администрација кај деца е слична со возрасните, но биорасположивоста е пониска (5-18%). Меѓутоа, полуживотот на елиминација на интравенски или ректално аплицираниот мидазолам кај деца од 3-10 години е пократок во споредба со возрасните (1- 1.5 часа). Оваа разлика се должи на повисокиот метаболен клиренс кај децата.

Кај новородените полуживотот на елиминација на мидазолам е во просек 6 до 12 часа поради незрелост на црниот дроб и намалениот клиренс.

Кај обезни пациенти, просечниот полуживот на лекот е повисок во споредба со пациенти со нормална телесна тежина (8.4 во однос на 2.7 часа). Ова се должи на покачувањето од околу 50% на волуменот на дистрибуција корегирано за вкупна телесна маса. Нема значајни разлики во клиренсот помеѓу обезни и не-обезни пациенти.

Кај пациенти со цироза може да биде пролонгиран полуживотот на елиминација и намален клиренсот во споредба со здравите доброволци.

Кај болни со бубрежни оштетувања, не постојат разлики во кинетиката на елиминација во споредба со здравите доброволци.

Полуживотот на елиминација на мидазолам е пролонгиран и кај пациенти кои се критично болни, како и кај пациенти со срцева инсуфициенција.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Нема релевантни претклинички податоци во однос на безбедноста на препаратот кои не се веќе вклучени во другите делови на текстот.

Нема податоци за оценка на мутагениот и канцерогениот потенцијал на мидазолам како и влијанието врз процесите на репродукција.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти / натриум хлорид, хлороводородна киселина, натриум хидроксид, вода за инјекции.

6.2 Инструкции за употреба и ракување

Растворот на Дормикум ампулите да не се дилуира со Macrodex 6% во декстроза.

Растворот на Дормикум ампулите да не се меша со алкални инјекции. Мидазолам преципитира со натриум карбонат.

Растворот на Дормикум ампулите може да се дилуира со натриум хлорид 0.9%, декстроза 5% и 10%, левулоза 5%, Рингеров и Хартманов раствор (15 mg мидазолам во 100 - 1000 ml). Овие раствори се физички и хемиски стабилни 24 часа на собна температура или 3 дена на температура од 5 °C. Со цел да се избегне потенцијалната инкомпатибилност со другите раствори, растворот на Дормикум ампулите не смее да се меша со други раствори, освен со погоре спомнатите.

Од микробиолошка гледна точка растворот треба да се употреби веднаш. Доколку не се употреби веднаш, времето и условите во кои се чува лекот пред да се употреби се на одговорност на оној кој ќе ги употреби. Времето на чување не треба да е подолго од 24 часа на температура од 2-8 °C, освен во случаи кога дилуирањето се изведува во добро контролирани и валидирани асептични услови.

Дормикум ампулите се за еднократна употреба. Секој неупотребен раствор треба да се фрли.

Пред да се употреби, растворот треба визуелно да се прегледа. Може да се употребат само бистрите раствори, без честици.

Ректална администрација

Ректалната администрација на растворот се изведува со пластичен апликатор, фиксиран на крајот на шприцот. Доколку волуменот кој треба да се аплицира е многу мал, во тој случај може да се додаде вода до волумен од 10ml.

6.3 Рок на траење

Ампула 5mg/5ml

Пет (5) години од датумот на производство.

Ампула 50mg/10ml

Пет (5) години од датумот на производство.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Посебни мерки на чување

Да се чува на температура до 30°C, во надворешно пакување, на места заштитени од директна сончева светлина.



ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

После смрзнување може да дојде до преципитација која комплетно исчезнува после зголемување на собната температура и добро мешање.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

10 ампули x 5mg/5ml /кутија

5 ампули x 50mg/10ml /кутија

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ХОФФМАНН-ЛА РОШЕ ЛТД од Швајцарија - ПРЕТСТАВНИШТВО во
Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Ампула 5mg/5ml

Број: 15-2236/4

Датум: 30.05.2003

Ампула 50mg/10ml

Број: 15-2236/3

Датум: 30.05.2003

**9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ ОБНОВАТА НА
РЕГИСТРАЦИЈАТА**

Ампула 5mg/5ml

Датум: 30.05.2003

Ампула 50mg/10ml

Датум: 30.05.2003

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2007

