

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Midazolam Accord 1 mg/ml, süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süste- või infusioonilahuse 1 ml sisaldab 1 mg midasolaami (midasolaamvesinikkloriidina)

Ampullis	5 ml
Midasolaami kogus	5 mg

INN. *Midazolamum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 ml süste- või infusioonilahust sisaldab 3,53 mg naatriumi (naatriumkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 2,9...3,7 ja osmolaalsus 270...330 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Midasolaam on lühitoimeline uinuti, mida kasutatakse:

Täiskasvanutel

Teadvusel olekus sedatsioon diagnostiliste või raviprotseduuride (lokaalanesteesiaga või ilma) eelselt ja nende ajal.

Anesteesia

- Premedikatsioon enne anesteesia induksiooni.
- Anesteesia induksioon.
- Sedatiivse komponendina kombineeritud anesteesias.

Sedatsioon intensiivravi osakonnas.

Lastel

Teadvusel olekus sedatsioon diagnostiliste või raviprotseduuride (lokaalanesteesiaga või ilma) eelselt ja nende ajal.

Anesteesia

- Premedikatsioon enne anesteesia induksiooni.

Sedatsioon intensiivravi osakonnas.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

STANDARDANNUSED

Midasolaam on tugeva sedatiivse toimega ravim, mida tuleb manustada aeglaselt ja mille annust tuleb tiitrida. Kliinilisele vajadusele, patsiendi füüsilisele seisundile, vanusele ja samaaegselt manustatavatele ravimitele vastava sedatsiooni taseme ohutuks saavutamiseks on rangelt soovitatav annuse tiitrimine. Üle 60-aastastele täiskasvanutele, nõrgestatud organismiga või krooniliste haigustega patsientidele ja lastele tuleb ravimit manustada ettevaatusega ning iga patsiendi puhul hinnatakse riskitegureid individuaalselt. Standardannused on toodud järgnevas tabelis.

Täpsustav informatsioon on esitatud tabelile järgnevas tekstis.

Näidustus	< 60 aastased täiskasvanud	≥ 60 aastased täiskasvanud / nõrgestatud organismiga või krooniliste haigustega patsiendid	Lapsed
Sedatsioon teadvusel olekus	intravenoosselt Algannus: 2...2,5 mg Tiitrimisannused: 1 mg Koguannus: 3,5...7,5 mg	intravenoosselt Algannus: 0,5...1 mg Tiitrimisannused: 0,5...1 mg Koguannus: <3,5 mg	intravenoosselt 6 kuu...5 aasta vanustele Algannus: 0,05...0,1 mg/kg Koguannus: < 6 mg intravenoosselt 6...12-aastastele Algannus: 0,025...0,05 mg/kg Koguannus: <10 mg rektaalselt > 6 kuu vanustele 0,3...0,5 mg/kg intramuskulaarselt 1...15 aasta vanustele 0,05...0,15 mg/kg
Anesteesia premedikatsioon	intravenoosselt 1...2 mg korduvalt intramuskulaarselt 0,07...0,1 mg/kg	intravenoosselt Algannus: 0,5 mg Aeglane annuse suurendamine vastavalt vajadusele intramuskulaarselt 0,025...0,05 mg/kg	rektaalselt > 6 kuu vanustele 0,3...0,5 mg/kg intramuskulaarselt 1...15 aasta vanustele 0,08...0,2 mg/kg
Anesteesia induktsioon	intravenoosselt 0,15...0,2 mg/kg (0,3...0,35 mg/kg ilma premedikatsioonita)	intravenoosselt 0,05...0,15 mg/kg (0,15...0,3 mg/kg ilma premedikatsioonita)	
Sedatiivse komponendina kombineeritud anesteesias	intravenoosselt 0,03...0,1 mg/kg korduvate annustena või püsiinfusioonina 0,03...0,1 mg/kg/t	intravenoosselt <60-aastastele täiskasvanutele soovitatust väiksemates annustes	
Sedatsioon intensiivravi osakonnas	intravenoosselt Küllastusannus: 0,03...0,3 mg/kg, suurendades annuseid 1...2,5 mg kaupa Säilitusannus: 0,03...0,2 mg/kg/t		intravenoosselt <32 rasedusnädalat sündinud enneaegsetele vastsündinutele 0,03 mg/kg/t intravenoosselt >32 rasedusnädalat sündinud vastsündinutele ja kuni 6 kuu vanustele lastele 0,06 mg/kg/t

		intravenooselt > 6 kuu vanustele lastele Küllastusannus: 0,05...0,2 mg/kg Säilitusannus: 0,06...0,12 mg/kg/t
--	--	---

ANNUSED TEADVUSEL OLEKUS SEDATSIIONI LÄBIVIIMISEKS

Diagnostiliste või kirurgiliste protseduuride puhul vajalikuks sedatsiooniks teadvusel olekus manustatakse midasolaami intravenoosselt. Annus määratakse individuaalselt. Ravimit ei tohi manustada kiiresti või boolussüstena, vaid annust tuleb tiitrida. Sedatiivse toime algus võib individuaalselt varieeruda, olenees patsiendi seisundist ja kasutatud annustamise üksikasjadest (nt manustamise kiirus, annuse suurus). Kui on vajalik, võib manustada lisaannuseid vastavalt individuaalsele vajadusele. Toime algab ligikaudu 2 minutit pärast süstimist. Maksimaalne toime saavutatakse ligikaudu 5...10 minutiga.

Täiskasvanud

Midasolaami tuleb süstida veeni aeglaselt, manustades ligikaudu 1 mg ravimit 30 sekundi jooksul.

Alla 60-aastased täiskasvanud

Alla 60-aastastele täiskasvanutele manustatakse 5...10 minutit enne protseduuri algust algannusena 2...2,5 mg. Vajadusel võib algannusele järgnevalt manustada 1 mg lisaannuseid. Koguannus on keskmiselt 3,5...7,5 mg. Suurema kui 5 mg koguannuse manustamine ei ole tavaliselt vajalik.

Üle 60-aastased täiskasvanud

Üle 60-aastaste, nõrgestatud organismiga või krooniliste haigustega patsientide puhul on algannuseks 0,5...1 mg, mida manustatakse 5...10 minutit enne protseduuri algust. Vajadusel võib edaspidi manustada lisaannustena 0,5...1 mg. Kuna nendel patsientidel võib maksimaalne toime saabuda aeglasemalt, tuleb midasolaami lisaannuseid tiitrida väga aeglaselt ja ettevaatlikult. Suurema kui 3,5 mg koguannuse manustamine ei ole tavaliselt vajalik.

Lapsed

Intravenoosne manustamine:

Midasolaami annuseid tiitritakse aeglaselt kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni. Algannus manustatakse 2...3 minuti jooksul. Sedatiivse toime täielikuks hindamiseks tuleb enne protseduuri alustamist või annuse kordamist oodata veel 2...5 minutit. Kui on vajalik sedatiivset toimet suurendada, jätkata väikeste lisaannuste manustamist kuni sobiva sedatsioonitaseme saavutamiseni. Imikute ja alla 5-aastaste laste puhul võivad olla vajalikud oluliselt suuremad annused (mg/kg), võrreldes vanemate laste ja noorukitega.

- Alla 6 kuu vanused lapsed: alla 6 kuu vanused lapsed on eelkõige tundlikud hingamisteede obstruktsiooni ja hüpoventilatsiooni tekke suhtes. Seetõttu ei soovitata alla 6 kuu vanustele imikutele kasutada ärkvelolekus sedatsiooni.
- 6 kuu kuni 5 aasta vanused patsiendid: algannuseks on 0,05...0,1 mg/kg. Soovitud toime saavutamiseks võib olla vajalik kuni 0,6 mg/kg annuse manustamine, kuid koguannus ei tohi ületada 6 mg. Suuremate annustega võib kaasnedu sedatsiooni pikenemine ja hüpoventilatsiooni risk.
- Lapsed vanuses 6...12 aastat: algannusena 0,025...0,05 mg/kg. Vajalik võib olla koguannuse 0,4 mg/kg (maksimaalse annusena 10 mg) manustamine. Suuremate annustega võib kaasnedu sedatsiooni pikenemine ja hüpoventilatsiooni risk.
- 12...16-aastased lapsed: kasutada täiskasvanute annuseid.

Rektaalne manustamine:

Midasolaami koguannus on tavaliselt 0,3...0,5 mg/kg. Ampullis olev lahus manustatakse rektaalselt plastmassist aplikaatori abil, mis kinnitatakse süstla otsa. Kui manustatav kogus on liiga väike, võib

sellele lisada vett kuni kogumahuni 10 ml. Koguannus tuleb manustada ühe korraga. Vältida korduvat rektaalset manustamist.

Rektaalset manustamist ei soovitata lastele vanuses alla 6 kuu, kuna andmed selle vanusegrupi kohta on piiratud.

Lihasesisene manustamine:

Kasutatakse annuseid vahemikus 0,05...0,15 mg/kg. Tavaliselt vajatakse koguannusena kuni 10,0 mg. Intramuskulaarset manustamisviisi tuleks kasutada ainult erandjuhtudel. Eelistada tuleks rektaalset manustamist, kuna lihasesisene manustamine on valulik.

Alla 15 kg kehakaaluga lastel ei soovitata kasutada midasolaami lahuseid, mille kontsentratsioon on kõrgem kui 1 mg/ml. Suuremaid kontsentratsioone tuleks lahjendada 1 mg/ml-ni.

ANNUSED ANESTEESIA LÄBIVIIMISEKS

Premedikatsioon

Midasolaami manustamine vahetult enne protseduuri põhjustab sedatsiooni (uimastav või uimastav toime ja teadvuse hägunemine) ning preoperatiivset mälukaotust.

Midasolaami võib manustada ka koos antikolinergikumidega. Sellisel juhul manustatakse midasolaami intravenoosselt või intramuskulaarselt (sügavale lihasesse 20...60 minutit enne anesteesia induksiooni) ning laste puhul tuleks eelistada rektaalset manustamist (vt allpool).

Premedikatsiooni järgselt tuleb patsienti hoolikalt ja pidevalt jälgida, kuna tundlikkus ravimi suhtes on erinev ja tekkida võivad üleannustamise sümptomid.

Täiskasvanud

Preoperatiivseks sedatsiooniks ja preoperatiivseks mälukaotuseks on ASA klassifikatsiooni järgi I ja II klassi kuuluvatele ja alla 60-aastastele patsientidele soovitatavaks annuseks 1...2 mg veenisiseselt, mille manustamist korratakse vastavalt vajadusele, või 0,07...0,1 mg/kg lihasesiseselt. Üle 60-aastaste, nõrgestatud organismiga või krooniliste haigustega patsientide puhul tuleb midasolaami annust vähendada ja määrata individuaalselt. Soovitatav veenisisene algannus on 0,5 mg ja seda tuleb vastavalt vajadusele aeglaselt suurendada. Lihasesisesel manustamisel on soovitatavaks annuseks 0,025...0,05 mg/kg. Narkootiliste preparaatide samaaegsel manustamisel tuleb midasolaami annust vähendada. Tavaline annus on 2...3 mg.

Lapsed

Vastsündinud ja kuni 6 kuu vanused lapsed:

Ravimit ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel lastel, kuna olemasolevad andmed on piiratud.

Üle 6 kuu vanused lapsed

Rektaalne manustamine: Midasolaami koguannus (tavaliselt vahemikus 0,3...0,5 mg/kg) tuleb manustada 15...30 minutit enne anesteesia induksiooni. Ampullis olev lahus manustatakse rektaalselt plastmassist aplikaatori abil, mis kinnitatakse süstla otsa. Kui manustatav kogus on liiga väike, võib sellele lisada vett kuni kogumahuni 10 ml.

Lihasesisene manustamine: Kuna lihasesisene manustamine on valulik, tuleks seda manustamisviisi kasutada ainult erandjuhtudel. Eelistatav on rektaalne manustamine. Lihasesisesel manustamisel on tõestatud ohutus ja efektiivsus annusevahemikuks 0,08...0,2 mg/kg. Lapsed vanuses 1...15 aastat vajavad kehakaalu kohta proportsionaalselt suuremaid annuseid kui täiskasvanud.

Lastele kehakaaluga alla 15 kg ei soovitata midasolaami lahuseid, mille kontsentratsioon ületab 1 mg/ml. Kõrgemaid kontsentratsioone tuleks lahjendada 1 mg/ml-ni.

INDUKTSIOON

Täiskasvanud

Midasolaami kasutamisel anesteesia induksiooniks enne teiste anesteetikumide manustamist on patsientide reaktsioon erinev. Annust tuleb suurendada tiitrides kuni soovitud toime saavutamiseni.

Annust suurendatakse patsiendi vanusest ja kliinilisest seisundist lähtuvalt. Kui midasolaami kasutatakse enne või kombinatsioonis teiste anesteesia induktsiooniks kasutatavate intravenoosete või inhaleeritavate ravimitega, tuleks kõikide ravimite algannuseid oluliselt vähendada, mõnikord kuni 25%-ni tavalisest algannusest.

Soovitud anesteesia tase saavutatakse annuse järk-järgulisel suurendamisel. Intravenosseks anesteesia induktsiooniks manustatakse midasolaami aeglaselt väikeste annustena. Kõik kuni 5 mg annused tuleb süstida 20...30 sekundi jooksul, oodates järgneva annuse manustamiseni 2 minutit.

- *Premedikatsiooni saanud alla 60-aastased täiskasvanud*
Premedikatsiooni saanud alla 60-aastastele täiskasvanutele piisab tavaliselt intravenosse annusena 0,15...0,2 mg/kg manustamisest.
- *Premedikatsiooni mittesaanud alla 60 aasta vanused patsiendid*
Premedikatsiooni mittesaanud alla 60 aasta vanuste patsientide puhul võib kasutada suuremaid annuseid (0,3...0,35 mg/kg i.v.). Kui soovitakse täielikku induktsiooni, võivad lisaannused moodustada ligikaudu 25% patsiendi algannusest. Induktsiooni võib läbi viia ka inhaleeritavate anesteetikumidega. Ravimile resistentsetel juhtudel võib induktsiooniks kasutada koguanust kuni 0,6 mg/kg, kuid sellised suuremad annused võivad põhjustada narkoosist väljumise pikenedist.
- *Premedikatsiooni saanud üle 60-aastased täiskasvanud, nõrgestatud organismiga või krooniliste haigustega patsiendid*
Annust tuleb oluliselt vähendada, nt kuni 0,05...0,15 mg/kg, mis manustatakse veenisiseselt 20...30 sekundi jooksul ning toime saabumist oodatakse 2 minutit.
- *Premedikatsiooni mittesaanud üle 60-aastased täiskasvanud*
Premedikatsiooni mittesaanud üle 60-aastaste täiskasvanute puhul vajatakse tavaliselt induktsiooniks suuremaid midasolaami annuseid: algannusena soovitatavalt 0,15...0,3 mg/kg. Premedikatsiooni mittesaanud nõrgestatud organismiga või raske süsteemse haigusega patsientidele tuleb induktsiooniks tavaliselt manustada vähem midasolaami. Algannusena piisab üldiselt 0,15...0,25 mg/kg manustamisest.

SEDATIIVSE KOMPONENDINA KOMBINEERITUD ANESTEESIAS

Täiskasvanud

Kombineeritud anesteesia sedatiivse komponendina võib midasolaami manustada kas väikeste intravenoosete korduvannustena (vahemikus 0,03...0,1 mg/kg) või veenisisesese püsiinfusioonina (vahemikus 0,03...0,1 mg/kg/h), tavaliselt kombinatsioonis analgeetikumidega. Annuste suurused ja annuste vahelised intervallid on indiviiditi erinevad.

Üle 60-aastaste täiskasvanute, nõrgestatud organismiga või krooniliste haigustega patsientide puhul vajatakse väiksemaid säilitusannuseid.

SEDATSIOON INTENSIIVRAVI OSAKONNAS

Soovitud sedatsiooni tase saavutatakse midasolaami annuse järk-järgulisel suurendamisel, millele järgneb kas püsiinfusioon või korduvad boolussüstid. Annustatakse vastavalt kliinilisele vajadusele, patsiendi seisundile, vanusele ja samaaegselt kasutatavatele ravimitele (vt lõik 4.5).

Täiskasvanud

Veenisese küllastusannus: 0,03...0,3 mg/kg manustatakse aeglaselt annust vähehaaval suurendades. Iga 1...2,5 mg lisaannus tuleb manustada 20...30 sekundi jooksul, oodates järgmise lisaannuse manustamiseni 2 minutit. Hüpotermiliste, vasokonstriksiooniga või hüpotermiliste patsientide puhul tuleks küllastusannust vähendada või see vahele jätta.

Kui midasolaami manustatakse koos tugevatoimeliste analgeetikumidega, tuleks analgeetikume manustada esimesena. Siis on midasolaami sedatiivse toime tiitrimine ohutu, kuna seda ei mõjuta analgeetikumide põhjustatud sedatsioon.

Veenisisene säilitusannus: annuste vahemikuks on 0,03...0,2 mg/kg/h. Hüповoleemiliste, vasokonstriksiooniga või hüpotermiliste patsientide puhul tuleks säilitusannust vähendada. Sedatsiooni taset tuleks hinnata regulaarselt. Pikaajalise sedatsiooni korral võib tekkida tolerantsus, mille tõttu võib olla vajalik annuse suurendamine.

Vastsündinud ja kuni 6 kuu vanused lapsed

Midasolaami manustatakse veenisese püsiinfusioonina. Enne 32. rasedusnädalat sündinud enneaegsete vastsündinute puhul on algannuseks 0,03 mg/kg/h (0,5 mikrogrammi/kg/min) ning pärast 32. rasedusnädalat sündinud enneaegsetele vastsündinutele ja kuni 6 kuu vanustele lastele 0,06 mg/kg/t (1 mikrogrammi/kg/min).

Enneaegsetele imikutele, vastsündinutele ja kuni 6 kuu vanustele lastele ei soovitata veenisestest küllastusannuste manustamist, pigem peaks terapeutiliste plasmakontsentratsioonide saavutamiseks esimestel tundidel olema infusioonikiirus suurem. Väikseima võimaliku efektiivse annuse valimiseks ja ravimi kuhjumise vältimiseks tuleb infusiooni kiirust sageli ja hoolikalt uuesti hinnata, eriti esimese 24 tunni möödumisel.

Vajalik on hingamissageduse ja hapniku saturatsiooni hoolikas jälgimine.

Üle 6 kuu vanused lapsed

Intubeeritud ja kunstlikul hingamisel olevatele lastele tuleks küllastusannusena manustada 0,05...0,2 mg/kg i.v. aeglaselt 2...3 minuti jooksul, et saavutada soovitud kliinilist toimet. Midasolaami ei tohi manustada kiire veenisese süstena. Küllastusannusele järgnevalt manustatakse midasolaami püsiinfusioonina 0,06...0,12 mg/kg/h (1...2 mikrogrammi/kg/min). Vastavalt vajadusele võib infusiooni kiirust suurendada või vähendada (üldiselt 25% algsest või järgnevast infusiooni kiirusest) või manustatakse soovitud toime säilitamiseks või suurendamiseks intravenoosselt midasolaami lisaannuseid.

Kui midasolaami infusiooni alustatakse hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel, tuleb tavalist küllastusannust tiitrida väikeste annuste kaupa ja jälgida patsienti hemodünaamika muutuste suhtes (nt hüpotensioon). Need patsiendid on tundlikumad ka midasolaami hingamist pärssiva toime suhtes ning vajalik on hingamissageduse ja hapniku saturatsiooni hoolikas jälgimine.

Enneaegsetele imikutele, vastsündinutele ja lastele kehakaaluga alla 15 kg ei soovitata manustada midasolaami lahuseid kontsentratsiooniga üle 1 mg/ml. Kõrgemaid kontsentratsioone tuleks lahjendada 1 mg/ml-ni.

Kasutamine erijuhtudel

Neerukahjustus

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) patsientidel on ühekordse intravenoosse annuse manustamise järgselt seondumata midasolaami farmakokineetika sarnane tervetel vabatahtlikel kirjeldatuga. Kuid pärast pikemaajalist infusiooni intensiivraviosakonna patsientidel oli sedatiivse toime keskmine kestus neerupuudulikkuse korral oluliselt pikenenud, mis on suurima tõenäosusega tingitud alfa-hüdroksümidasolaami glükuroniidi kuhjumisest.

Puuduvad spetsiifilised andmed raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsientide kohta, kes saavad midasolaami anesteesia induktsiooniks.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse korral väheneb intravenoosselt manustatud midasolaami kliirens, mille tagajärjel pikeneb terminaalne poolväärtusaeg. Seetõttu võib kliiniline toime olla tugevam ja kesta kauem. Midasolaami vajatav annus võib olla väiksem ning hoolikalt tuleb jälgida elulisi näitajaid. (Vt lõik 4.4).

Lapsed

Vt eespool ja lõik 4.4.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus midasolaami, bensodiasepiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske hingamispuudulikkuse või ägeda hingamisdepressiooniga patsientide puhul ei tohi seda ravimit kasutada teadvusel olekus sedatsiooni läbiviimiseks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Midasolaami tohivad manustada ainult vastava kogemusega arstid, kui käepärast on respiratoorse ja kardiovaskulaarse funktsiooni jälgimiseks ja toetamiseks vajalikud vahendid, või isikud, kes on saanud eriettevalmistuse kõrvaltoimete äratundmise ja ravi osas, sealhulgas elustamises. Kirjeldatud on raskeid kardiorespiratoorseid kõrvaltoimeid. Nendeks on hingamisdepressioon, apnoe, hingamis- ja/või südameseiskus. Selliste eluohtlike tüsistuste teke on tõenäolisem ravimi liiga kiirel süstimisel või suurte annuste manustamisel (vt lõik 4.8).

Eriti ettevaatlik peab olema teadvusel olekus sedatsiooni läbiviimisel hingamishäiretega patsientidel.

Alla 6 kuu vanused patsiendid on eriti tundlikud hingamisteede obstruktsiooni ja hüpoventilatsiooni tekke suhtes. Seetõttu on äärmiselt vajalik annuse tiitrimine väikeste osade kaupa kuni kliinilise toime saavutamiseni ning hoolikas hingamissageduse ja hapniku saturatsiooni jälgimine.

Kui midasolaami kasutatakse premedikatsiooniks, tuleb ravimi manustamise järgselt patsienti hoolikalt jälgida, kuna esineb individuaalseid erinevusi tundlikkuse osas ja tekkida võivad üleannustamise sümptomid.

Erilise ettevaatusega tuleb midasolaami manustada kõrge riskiga patsientidele:

- täiskasvanud patsiendid vanuses üle 60 eluaasta
- krooniliste haigustega või nõrgestatud organismiga patsiendid
- kroonilise hingamispuudulikkusega patsiendid
- kroonilise neerupuudulikkuse, maksafunktsiooni kahjustuse või südametegevuse häiretega patsiendid
- lapsed, eelkõige südame-veresoonkonna ebastabiilse seisundi korral.

Kõrge riskiga patsientidele tuleb manustada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2), jälgides neid pidevalt eluliste näitajate varajaste muutuste osas.

Sarnaselt kõikidele kesknärvisüsteemi pärssivatele ja/või lihastoonust langetavatele ravimitele tuleb müasteeniat (*myastenia gravis*) põdevatele patsientidele midasolaami manustada erilise ettevaatusega.

Tolerantsus

Intensiivraviosakonnas midasolaami kasutamisel pikaajaliseks sedatsiooniks on kirjeldatud ravimi efektiivsuse teatud langust.

Sõltuvus

Kui midasolaami kasutatakse pikaajaliselt intensiivravis, tuleks arvestada füüsilise sõltuvuse tekkevõimalusega. Sõltuvuse kujunemise risk suureneb suuremate annuste ja ravi pikema kestuse puhul; see on suurem ka alkoholi ja/või ravimite kuritarvitamise anamneesiga patsientidel (vt lõik 4.8).

Ärajätunähud

Midasolaami pikaajalisel kasutamisel intensiivravis võib kujuneda füüsiline sõltuvus. Seetõttu tekivad ravi järsul lõpetamisel ärajätunähud. Tekkida võivad järgmised sümptomid: peavalu, lihasvalu, ärevus, pingeseisund, rahutus, segasus, ärrituvus, unetuse taasteke, meeleolu muutused, hallutsinatsioonid ja krambihood. Kuna ärajätunähtude tekkerisk on suurem ravi järsul lõpetamisel, soovitatakse annuseid vähendada järk-järgult.

Amneesia

Midasolaam põhjustab anterograadset amneesiat (teatud situatsioonides on see efekt väga soovitatav, eelkõige enne kirurgilisi ja diagnostilisi protseduure ning nende ajal), mille kestus sõltub otseselt manustatud annuse suuruselt. Pikenenud amneesia võib põhjustada probleeme ambulatoorsetele patsientidele, kes lahkuvad haiglast teostatud protseduuri järgselt. Midasolaami parenteraalsel manustamisel tohib patsiente haiglast välja lubada või ooteruumi saata ainult koos saatjaga.

Paradoksaalsed reaktsioonid

Midasolaami kasutamise ajal on kirjeldatud paradoksaalseid reaktsioone, nagu näiteks agitatsioon, tahte allumatud liigutused (sh toonilis-koonilised krambid ja lihastreemor), hüperaktiivsus, vaenulikkus, raevuhood, agressiivsus, paroksüsmaalsed erutushood ja kallaletung. Sellised reaktsioonid võivad tekkida suurte annuste kasutamisel ja/või ravimi kiirel manustamisel. Sagedamini on selliseid reaktsioone kirjeldatud laste ja eakate patsientide seas.

Midasolaami eliminatsiooni muutused

Midasolaami eliminatsiooni võivad muuta ravimid, mis pärssivad või indutseerivad CYP3A4 ning vajalikuks võib osutuda midasolaami annuse vastav kohandamine (vt lõik 4.5).

Midasolaami eritumine võib olla pikenenud ka maksafunktsiooni häirete korral, südame madala väljutusmahuga patsientidel ja vastsündinutel (vt lõik 5.2).

Enneaegsed vastsündinud ja imikud

Seoses suurema riskiga apnoe tekkeks tuleb enneaegsetel vastsündinutel ja enneaegsena sündinud intubeerimata imikutel sedatsiooni rakendada äärmise ettevaatusega. Vajalik on hoolikas hingamissageduse ja hapniku saturatsiooni jälgimine.

Vastsündinute puhul tuleb vältida ravimi kiiret süstimist.

Vastsündinutel on elundid ebaküpsed ja/või nende funktsioon langenud ning seetõttu on nad tundlikumad ka midasolaami tugeva ja/või pikaajalise toime suhtes hingamisele.

Südame-veresoonkonna ebastabiilse seisundiga lastel on kirjeldatud ebasoodsaid hemodünaamilisi toimeid; nende patsientide puhul tuleb vältida ravimi kiiret veenisest manustamist.

Alla 6 kuu vanused imikud

Nendel patsientidel on midasolaam näidustatud ainult sedatsiooni läbiviimiseks intensiivraviosakonnas.

Alla 6 kuu vanustel lastel on eriti suur eelsoodumus hingamisteede obstruktsiooni ja hüpoventilatsiooni tekkeks, mistõttu on vajalik annuse tiitrimine väikeste osade kaupa kuni kliinilise toime saavutamiseni, samuti on vajalik hoolikas hingamissageduse ja hapniku saturatsiooni jälgimine (vt ka lõik „Enneaegsed imikud” eespool).

Alkoholi/kesknärvisüsteemi pärssivate ainete samaaegne kasutamine

Vältida tuleb midasolaami kasutamist koos alkoholi või/ja kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega. Samaaegsel kasutamisel võib suureneda midasolaami kliiniline toime, põhjustades tugevat sedatsiooni või kliiniliselt olulist hingamisdepressiooni (vt lõik 4.5).

Anamneesis alkoholi või ravimite kuritarvitamine

Midasolaami nagu ka teiste bensodiasepiinide kasutamist tuleks vältida patsientidel, kellel on anamneesis teada alkoholi või ravimite kuritarvitamist.

Haiglast väljalubamise kriteeriumid

Pärast midasolaami saamist tohib patsiendi haiglast välja lubada või ooteruumi saata vaid juhul, kui seda soovitab raviarst ja kui patsiendil on olemas saatja. Pärast haiglast kojulubamist ei tohiks patsienti üksi jätta.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Midasolaam metaboliseerub CYP3A4 vahendusel.

CYP3A inhibiitorid ja indutseerijad võivad põhjustada midasolaami plasmakontsentratsiooni ja sellest tulenevalt ravimi toimete tugevnemist ja nõrgenemist, mistõttu on vajalik annuse kohandamine.

Farmakokineetilised koostoimed CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega on enam väljendunud midasolaami suukaudsel kui veenisisesel manustamisel, eriti kuna CYP3A4 leidub ka seedetrakti ülaosas. Sel põhjusel muutuvad ravimi suukaudsel manustamisel nii ravimi süsteemne kliirens kui biosaadavus, samal ajal kui parenteraalse manustamise puhul muutub ainult süsteemne kliirens. Pärast midasolaami ühekordse annuse veenisest manustamist muutub maksimaalne kliiniline toime CYP3A4 inhibeerimise tõttu vähe, samas võib pikeneda toime kestus. Kuid pärast midasolaami pikaajalist manustamist suurenevad CYP3A4 inhibeerimise korral nii toime efektiivsus kui kestus. Puuduvad uuringud CYP3A4 moduleerimise toime kohta midasolaami farmakokineetikale pärast rektaalset ja intramuskulaarset manustamist. Arvatakse, et need koostoimed on vähem väljendunud rektaalse kui suukaudse manustamise puhul, sest esimesel juhul ei läbi ravim seedetrakti, samal ajal kui lihasesisesel manustamise puhul ei tohiks CYP3A4 moduleerimise mõju olla oluliselt erinev midasolaami veenisisesel manustamise puhul täheldatust.

Seetõttu on midasolaami kasutamise ajal soovitatav kliinilise toime ja elutähtsate näitajate hoolikas jälgimine, võttes arvesse seda, et midasolaami kliiniline toime võib olla tugevam ning ka kesta kauem CYP3A4 inhibiitori samaaegsel kasutamisel, isegi kui seda manustatakse ainult ühekordselt. Eriti võivad midasolaami suurte annuste manustamine või pikaajalised infusioonid tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid saavatele patsientidele (nt intensiivravis) põhjustada pikaajalisi hüpnootilisi toimeid, aeglasemat anesteesiast taastumist ja hingamisdepressiooni, mis vajavad annuse kohandamist.

CYP3A4 indutseerimise korral tuleb arvestada sellega, et maksimaalse indutseeriva toime saabumine ning ka kadumine võtab aega mitu päeva. Erinevalt mitmeid päevi kestnud ravist indutseerijaga, viib lühiajaline ravi vähem väljendunud koostoimeteeni midasolaamiga. Kuid tugevatoimeliste indutseerijate puhul ei saa isegi lühiajalise ravi korral välistada olulist induksiooni.

Ei ole teada, et midasolaam muudaks teiste ravimite farmakokineetikat.

CYP3A inhibeerivad ravimid

Asooli tüüpi seenevastased ravimid

- Ketokonasooli toimel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon 5 korda, samal ajal kui terminaalne poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 3 korda. Kui parenteraalset midasolaami manustatakse koos tugeva CYP3A inhibiitori ketokonasooliga, peab seda tegema intensiivravi või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni tekkimisel. Kaaluda tuleb ravimi manustamist väiksemateks annusteks jaotatuna või annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami veenisine annus. Sama soovitus võib kehtida ka teiste asooli tüüpi seenevastaste ravimite puhul (vt allpool), sest kirjeldatud on veenisiseselt manustatud midasolaami sedatiivse toime suurenemist, kuigi vähemal määral.
- Vorikonasooli toimel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami ekspositsioon 3 korda, samal ajal kui eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 3 korda.
- Nii flukonasooli kui itrakonasooli toimel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon 2...3 korda, mida seostati terminaalset poolväärtusaja pikenedamisega vastavalt 2,4 korda itrakonasooli ja 1,5 korda flukonasooli toimel.
- Posakonasooli toimel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 korda.

- Tuleb meeles pidada, et suukaudse manustamise järgselt on midasolaami ekspositsioon oluliselt suurem kui ülalnimetatud juhtudel, eriti ketokonasooli, itrakonasooli ja vorikonasooli kasutamisel.

Midasolaami ampullide sisu ei ole ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Makroliidantibiootikumid

- Erütromütsiini toimel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon ligikaudu 1,6...2 korda, mida seostati midasolaami terminaalne poolväärtusaja pikenemisega 1,5...1,8 korda.
- Klaritromütsiini toimel suurenes midasolaami plasmakontsentratsioon kuni 2,5 korda ja terminaalne poolväärtusaeg pikenes 1,5...2 korda.
Täiendav informatsioon suukaudse midasolaami kohta:
- Roksitromütsiin: Kuigi puuduvad andmed roksitromütsiini toime kohta veenisiseselt manustatud midasolaamile, näitab vähene toime suukaudse midasolaami tableti terminaalne poolväärtusajale (pikenemine ligikaudu 30%), et roksitromütsiini toime veenisiseselt manustatud midasolaamile võib olla väiksem.

HIV proteaasi inhibiitorid

Sakvinaaviir ja teised HIV proteaasi inhibiitorid: Proteaasi inhibiitorite samaaegne manustamine võib põhjustada midasolaami kontsentratsiooni olulist suurenemist. Ritonaviiriga potentsieritud lopinaviiri samaaegsel kasutamisel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon 5,4 korda, mis oli seotud terminaalne poolväärtusaja sarnase pikenemisega. Kui parenteraalset midasolaami manustatakse koos HIV proteaasi inhibiitoritega, peab ravi vastama eespool ketokonasooli puhul toodud kirjeldusele.

Täiendav informatsioon suukaudse midasolaami kohta:

Teiste CYP3A4 inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal on midasolaami suukaudsel manustamisel oodata oluliselt suuremat plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei tohi proteaasi inhibiitoreid manustada koos suukaudse midasolaamiga.

Kaltsiumikanali blokaatorid

- Diltiaseem: Diltiaseemi ühekordse annuse manustamisel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon ligikaudu 25% ja terminaalne poolväärtusaeg pikenes 43%.
Täiendav informatsioon suukaudse midasolaami kohta:
- Verapamiili/diltiaseemi toimel suurenes suukaudse midasolaami plasmakontsentratsioon vastavalt 3 ja 4 korda. Midasolaami terminaalne poolväärtusaeg pikenes vastavalt 41% ja 49%.

Erinevad ravimid/taimsed toimeained

- Atorvastatiini samaaegsel manustamisel suurenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon 1,4 korda võrreldes kontrollgrupiga.
Täiendav informatsioon suukaudse midasolaami kohta:
- Nefasodooni toimel suurenes suukaudse midasolaami plasmakontsentratsioon 4,6 korda ning terminaalne poolväärtusaeg pikenes 1,6 korda.
- Aprepitant viis suukaudse midasolaami plasmakontsentratsiooni annusest sõltuva suurenemiseni (3,3 korda 80 mg ööpäevase annuse puhul) ja terminaalne poolväärtusaja ligikaudu 2-kordse pikenemiseni.

CYP3A indutseerivad ravimid

- Rifampitsiini toimel vähenes veenisiseselt manustatud midasolaami plasmakontsentratsioon ligikaudu 60% pärast rifampitsiini manustamist annuses 600 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul. Terminaalne poolväärtusaeg lühenes ligikaudu 50...60%.
Täiendav informatsioon suukaudse midasolaami kohta:
- Rifampitsiini toimel vähenes tervetel isikutel suukaudse midasolaami plasmakontsentratsioon 96% ja selle psühhomotoorsed toimed kadusid peaaegu täielikult.

- Karbamasepiin/fenütoiin: Karbamasepiini või fenütoini korduvad annused viisid suukaudse midasolaami plasmakontsentratsiooni kuni 90% languseni ja terminaalse poolväärtusaja lühenemiseni 60% võrra.
- Efavirens: CYP3A4 vahendusel moodustunud metaboliidi alfa-hüdroksümidasolaami ja midasolaami suhte 5-kordne suurenemine kinnitab ravimi CYP3A4 indutseerivat toimet.

Taimsed toimeained ja toit

- Naistepuna toimel väheneb midasolaami plasmakontsentratsioon ligikaudu 20...40% ja terminaalne poolväärtusaeg lüheneb ligikaudu 15...17%. Erinevatel naistepuna ekstraktidel võib olla erinev CYP3A4 indutseeriv toime.

Farmakodünaamilised koostoimed

Midasolaami samaaegne manustamine koos teiste sedatiivse/hüpnootilise toimega ja kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega (sh alkohol) viib suure tõenäosusega sedatsiooni pikenemise ja hingamisdepressiooni tekkeni.

Siia kuuluvad opiaadid (kui neid kasutatakse analgeetikumide, köhapärssijate või asendusravimitena), antipsühhootikumid, anksiolüütikumide või hüpnootikumidena kasutatud teised bensodiasepiinid, barbituraadid, propofool, ketamiin, etomidaat; sedatiivsed antidepressandid, H₁-antihistamiinikumid ja tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid.

Alkohol võib märkimisväärselt tugevdada midasolaami sedatiivset toimet. Midasolaami manustamise ajal tuleb täielikult hoiduda alkoholi tarvitamisest (vt lõik 4.4).

Midasolaami toimel väheneb inhaleeritavate anesteetikumide minimaalne alveolaarne kontsentratsioon.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Midasolaami raseduseaegse ohutuse hindamiseks puuduvad piisavad andmed.

Loomkatsete põhjal ei ole midasolaam teratogeense toimega, kuid nagu teiste bensodiasepiinide kasutamisel, on täheldatud fetotoksilist toimet. Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raseduse esimesel kahel trimestril.

Midasolaami suurte annuste kasutamine raseduse viimasel trimestril, sünnituse ajal või keiserlõikeaegse anestesias induktsiooniks on emal või lootel põhjustanud kõrvaltoimete teket (emal inhalatsiooniga seotud riskid, lootel südame löögisageduse häired, hüpotoonia, nõrk imemisrefleks, hüpotermia ja vastsündinul hingamisdepressioon).

Lisaks võib raseduse viimases staadiumis pidevalt bensodiasepiini kasutanud emade lastel välja kujuneda füüsiline sõltuvus, mille tõttu esineb risk ärajätunähtude tekkeks postnataalses perioodis. Eespool kirjeldatu tõttu tohib midasolaami raseduse ajal kasutada ainult tungival vajadusel, kuid keiserlõike ajal on soovitatav midasolaami kasutamist vältida.

Võimalikke ohte vastsündinule tuleb silmas pidada midasolaami manustamisel iga kirurgilise protseduuri puhul, mis viiakse läbi sünnitustähtaja läheduses.

Midasolaam eritub väikestes kogustes rinnapiima. Imetavatele emadele tuleb soovitada rinnaga toitmine katkestada 24 tunniks pärast midasolaami manustamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Midasolaamil on tugev toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Sedatsioon, amneesia, tähelepanuvõime langus ja lihaskontrolli häired võivad negatiivselt mõjuda autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele. Enne midasolaami manustamist tuleb patsienti hoiatada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne täielikku taastumist. Arst otsustab, kui pika aja pärast on need tegevused patsiendile lubatud. Patsienti on soovitatav haiglast välja lubada ainult koos saatjaga.

4.8 Kõrvaltoimed

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest.

Esinemissageduse kategooriad on järgmised:

Väga sage: $\geq 1/10$

Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Teadmata	Ülitundlikkus, anafülaktiline šokk
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Teadmata	Segasusseisund, eufooriline meeleolu, hallutsinatsioonid Agitatsioon*, vaenulikkus*, raev*, agressiivsus*, erutus* Füüsiline ravimisõltuvus ja ärajätusündroom
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Teadmata	Tahtmatud liigutused (sh toonilis/kloonilised liigutused ning lihasvärin)*, hüperaktiivsus* Sedatsioon (pikemaajaline ja postoperatiivne), tähelepanuvõime vähenemine, somnolentsus, peavalu, pearinglus, ataksia, anterograadne amneesia**, mille kestus on otseselt seotud manustatud annusega Enneaegsetel imikutel ja vastündinutel on teatatud krampidest Ravimi ärajätmisest põhjustatud krampid
<i>Südame häired</i>	
Teadmata	Südame seiskumine, bradükardia
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Teadmata	Hüpotensioon, vasodilatsioon, tromboflebiit, tromboos
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Teadmata	Hingamisteede depression, apnoe, hingamise seiskumine, hingeldus, larüngospasm, luksumine
<i>Seedetrakti häired</i>	
Teadmata	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, suukuivus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Teadmata	Lööve, nõgestõbi, sügelus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Teadmata	Väsimus, süstekoha punetus, valu süstekohal
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	
Teadmata	Kukkumine, luumurrud***
<i>Sotsiaalsed tingimused</i>	
Teadmata	Kallale tungimine*

* Sellistest paradoksaalsetest ravimireaktsioonidest on teatatud iseäranis lastel ja eakatel (vt lõik 4.4).

** Protседuuri lõpus võib anterograadne amneesia ikka veel püsida ja üksikjuhtudel on teatud pikemaajalisest amneesias (vt lõik 4.4).

*** Kukkumiste ja luumurdude risk suureneb samaaegselt sedatiivseid aineid (sh alkohoolsed joogid) kasutavatel inimestel ja eakatel.

Sõltuvus: midasolaam võib isegi terapeutiliste annuste kasutamisel põhjustada füüsilise sõltuvuse kujunemist. Pärast pikaajalist veenisest manustamist võib ravi (eriti järsk) katkestamine põhjustada ärajätunähtude, sealhulgas krampide teket (vt lõik 4.4).

Tekkinud on rasked kardiorespiratoorsed kõrvaltoimed. Eluohtlikke tüsistusi esineb sagedamini üle 60-aastastel täiskasvanutel ja olemasoleva hingamispuudulikkuse või südamefunktsiooni häirega patsientidel, eriti ravimi liiga kiirel või suurte annuste manustamisel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Sarnaselt teistele bensodiasepiinidele põhjustab midasolaam sageli uimasust, ataksiat, düsartriid ja nüstagme. Midasolaami üleannustamine on harva eluohtlik, kui ravimit manustatakse üksinda, kuid võib põhjustada arefleksiid, apnoed, hüpotensiooni, kardiorespiratoorset depressiooni ja harva koomat. Kooma kestab tavaliselt mõne tunni, kuid võib olla pikaajalisem ja tsükliline, eriti eakatel patsientidel. Respiratoorse haigusega patsientidel on bensodiasepiini hingamist pärssiv toime tõsisem. Bensodiasepiinid suurendavad teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite, sh alkoholi toimet.

Ravi

Jälgida tuleb patsiendi elulisi näitajaid ja alustada toetavat ravi vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile. Eelkõige võivad patsiendid vajada sümptomaatilist ravi kardiorespiratoorsete või kesknärvisüsteemi toimete tõttu.

Suukaudsel manustamisel tuleb edasise imendumise vältimiseks kasutada sobivat meetodit, nt aktiivsõe manustamist 1...2 tunni jooksul. Uimasusega patsientidel on aktiivsõe manustamisel tähtis tagada hingamisteede kaitse. Kui on manustatud mitut ravimit, võib kaaluda maoloputust, kuid mitte rutiinse meetodina.

Raske kesknärvisüsteemi depressiooni korral kaaluda bensodiasepiini antagonisti, flumaseeni, kasutamist. Seda tohib manustada ainult hoolika jälgimise tingimustes. Ravimil on lühike poolväärtusaeg (ligikaudu üks tund), mistõttu flumaseeni saanud patsiendid vajavad jälgimist pärast toime kadumist. Flumaseeni tuleb väga ettevaatlikult kasutada koos krambiläve alandavate ravimitega (nt tritsüklilised antidepressandid või epileptilised ravimid). Lisainformatsiooni saamiseks selle ravimi õige kasutamise kohta tuleb lugeda flumaseeni ravimi omaduste kokkuvõtet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Bensodiasepiini derivaadid
ATC-kood: N05CD08.

Midasolaam on imidasobensodiasepiini grupi derivaat. Midasolaami vaba alus on lipofiilne ja vähesel määral vees lahustuv.

Imidasobensodiasepiini ringi 2. asetuses oleva aluselise lämmastiku tõttu saab midasolaam koos hapetega moodustada vees lahustuvaid sooli, mis annavad stabiilse ja hästi talutava süste- või infusioonilahuse.

Tänu kiirele metaboolsele transformatsioonile lühikese aja jooksul on midasolaami farmakoloogilise toime kestus lühike. Midasolaam on tugevalt sedatiivse ja uinutava toimega. Lisaks on tal anksiolüütiline, krambilvastane ja lihastoonust vähendav toime.

Lihase- või veenisese manustamise järgselt tekib lühiajaline anterogaadne amneesia (patsient ei mäleta ravimi maksimaalse toime ajal aset leidnud sündmusi).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine lihasesisesel manustamise järgselt

Midasolaami imendumine lihaskoest on kiire ja täielik. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 30 minuti jooksul. Absoluutne biosaadavus ravimi lihasesisesel manustamisel on üle 90%.

Imendumine rektaalsel manustamisel

Rektaalsel manustamisel imendub midasolaam kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 30 minutiga. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 50%.

Jaotumine

Midasolaami veenisisesel manustamisel moodustub plasmakontsentratsiooniaja kõverale üks või kaks eraldi jaotusfaasi. Jaotusruumala on püsiseisundis 0,7...1,2 l/kg. 96...98% midasolaamist seondub plasmavalkudega, põhiliselt albumiiniga. Tserebrospinaalvedelikku jõuab midasolaam aeglaselt ja väikestes koguses. Inimeste puhul on tõestatud, et midasolaam läbib platsentaarbarjääri ja jõuab aeglaselt loote vereringesse. Inimese rinnapiimas leidub midasolaami väikestes kogustes.

Metabolism

Midasolaam elimineeritakse peaaegu täielikult biotransformatsiooni teel. Maksas metaboliseerunud annuse fraktsioon on hinnangute järgi 30...60%. Midasolaam hüdroksüülitakse tsütokroom P4503A4 isoensüümi poolt. Plasmas ja uriinis on põhimetaboliidiks alfa-hüdroksümidasolaam.

Alfa-hüdroksümidasolaami plasmakontsentratsioon moodustab lähteühendi kontsentratsioonist 12%. Alfa-hüdroksümidasolaam on farmakoloogilise toimega, kuid lisab veenisiseselt manustatud midasolaamile toimet vaid minimaalselt (ligikaudu 10%).

Eritumine

Tervetel vabatahtlikel on midasolaami eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,5...2,5 tundi. Plasmakliirens on vahemikus 300...500 ml/min. Midasolaam eritub põhiliselt neerude kaudu (60...80% süstitavast annusest) glükuroniidiga konjugeeritud alfa-hüdroksümidasolaamina. Alla 1% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Alfa-hüdroksümidasolaami eliminatsiooni poolväärtusaeg on alla 1 tunni. Kui midasolaami manustatakse veeniinfusiooni teel, ei erine tema eliminatsiooni kineetika boolussüstena manustamisest.

Farmakokineetika kõrge riskirühmaga patsientidel

Eakad

Üle 60-aastastel täiskasvanutel võib eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneda kuni neli korda.

Lapsed

Rektaalselt manustatud ravimi imendumise kiirus on lastel sarnane täiskasvanutega, kuid biosaadavus on madalam (5...18%). Eliminatsiooni poolväärtusaeg intravenoosse ja rektaalse manustamise järgselt lastele vanuses 3...10 aastat on lühem (1...1,5 tundi) võrreldes täiskasvanutega. See erinevus on kooskõlas lastel esineva suurema metaboolse kliirensiga.

Vastsündinud

Vastsündinutel on eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 6...12 tundi, tõenäoliselt seoses maksa ebaküpsuse ja vähenenud kliirensiga (vt lõik 4.4).

Ülekaalulisus

Ülekaalulistel patsientidel on toimeaine keskmine poolväärtusaeg pikem võrreldes normaalkaaluliste patsientidega (5,9 vs 2,3 tundi). See on seotud kehakaalu järgi kohandatud jaotusruumala ligikaudu 50% suurenemisega. Kliirens on sarnane ülekaalulistel ja normaalkaalulistel isikutel.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksatsirroosiga patsientidel võib eliminatsiooni poolväärtusaeg olla pikem ja kliirens lühem võrreldes tervete vabatahtlikega (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on eliminatsiooni poolväärtusaeg sarnane tervetel vabatahtlikel täheldatuga.

Kriitiliselt haigetel patsiendid

Kriitiliselt haigetel patsientidel on midasolaami eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud kuni 6 korda.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südame paispuudulikkusega patsientidel on eliminatsiooni poolväärtusaeg pikem võrreldes tervetega (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad arsti jaoks olulised mittekliinilised ohutusandmed peale nende, mis juba sisalduvad ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Midasolaami süste- või infusioonilahust ei tohi lahjendada 6% dekstraanilahusega (0,9% naatriumkloriidilahusega), mis sisaldab glükoosi.
Midasolaami süste- või infusioonilahust ei tohi segada leeliseliste süstelahustega. Midasolaam annab vesinikkarbonaati sisaldavate lahustega sademe.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste lahustega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist

Valmislahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 15...25°C ning 3 päeva jooksul säilitamisel temperatuuril 2...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmislahus kohe ära kasutada.

Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Midasolaami 1 mg/ml süste- või infusioonilahus on 5 ml I tüüpi värvitust klaasist valge tipu / valge rõngaga ja sinise rõngaga OPC (*One Point Cut* - ühe säluga) / valge lahtimurtava otsaga ampullides. Karbis on 10 ampulli.

Ampull on saadaval blisterpakendis / alusplaadil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sobib kokku järgmiste infusioonilahustega:

- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahus
- 50 mg/ml (5%) glükoosilahus
- 100 mg/ml (10%) glükoosilahus
- 50 mg/ml (5%) fruktoosilahus
- Ringeri lahus
- Hartmanni lahus

Midasolaami ampullid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Enne manustamist tuleb süste- või infusioonilahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi.

Veenisisese püsiinfusiooni korral võib midasolaami süstelahust lahjendada vahemikus 0,015...0,15 mg/ml ühega ülalloetletud lahustest.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare Limited,
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

627809

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.04.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015