

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dormicum 5 mg/5 ml, 15 mg/3 ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dormicum 5 mg/5 ml:

Κάθε ml περιέχει 1 mg midazolam (ως υδροχλωρική μιδαζολάμη)

Μία φύσιγγα των 5 ml περιέχει 5 mg μιδαζολάμη

Dormicum 5 mg/1 ml:

Κάθε ml περιέχει 5 mg midazolam (ως υδροχλωρική μιδαζολάμη)

Μία φύσιγγα των 3 ml περιέχει 15 mg μιδαζολάμη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα, δηλαδή είναι ουσιαστικά “χωρίς νάτριο”. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα, διάλυμα προς έγχυση ή διάλυμα για ορθική χορήγηση
Διαυγές, άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dormicum είναι βραχείας διάρκειας δράσης υπνωτικό φάρμακο το οποίο ενδείκνυται:

Σε ενήλικες

- Εν συνειδήσει καταστολή πριν και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή θεραπευτικών διαδικασιών με ή χωρίς τοπική αναισθησία
- Αναισθησία
 - Προνάρκωση πριν την εισαγωγή της αναισθησίας
 - Εισαγωγή της αναισθησίας
 - Κατασταλτικός παράγων σε συνδυασμένη αναισθησία
- Καταστολή σε μονάδες εντατικής θεραπείας

Σε παιδιά

- Εν συνειδήσει καταστολή πριν και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή θεραπευτικών διαδικασιών με ή χωρίς τοπική αναισθησία
- Αναισθησία
 - Προνάρκωση πριν την εισαγωγή της αναισθησίας
- Καταστολή σε μονάδες εντατικής θεραπείας

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνηθισμένη Δοσολογία

Η μιδαζολάμη είναι ένας ισχυρός κατασταλτικός παράγοντας που απαιτεί τιτλοποίηση δόσεως και αργή χορήγηση. Η τιτλοποίηση συνιστάται επισταμένως ώστε να επιτευχθεί με ασφάλεια το επιθυμητό επίπεδο καταστολής σύμφωνα με την κλινική ανάγκη, τη φυσική κατάσταση, την ηλικία και τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων. Σε ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών, εξασθενημένους ή ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νοσήματα και παιδιατρικούς ασθενείς, η δόση θα πρέπει να καθορίζεται με προσοχή και οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με κάθε ασθενή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Οι συνηθισμένες δοσολογίες παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Επιπρόσθετες λεπτομέρειες παρατίθενται στο κείμενο που ακολουθεί μετά τον πίνακα.

Ένδειξη	Ενήλικες <60 ετών	Ενήλικες ≥60 ετών/ εξασθενημένοι ή ασθενείς με χρόνια νοσήματα	Παιδιά
Εν συνειδήσει καταστολή	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) Αρχική δόση: 2-2,5 mg Δόσεις τιτλοποίησης: 1 mg Συνολική δόση: 3,5-7,5 mg	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) Αρχική δόση: 0,5-1 mg Δόσεις ρύθμισης: 0,5-1 mg Συνολική δόση: <3,5 mg	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) σε ασθενείς 6 μηνών-5 ετών Αρχική δόση: 0,05-0,1 mg/kg Συνολική δόση: <6 mg <i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) σε ασθενείς 6-12 ετών Αρχική δόση: 0,025-0,05 mg/kg Συνολική δόση: <10 mg δια του ορθού >6 μηνών 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m.</i> (ενδομυϊκώς) 1-15 ετών 0,05-0,15 mg/kg
Αναισθησία προνάρκωσης	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) 1-2 mg επαναλαμβανόμενα <i>i.m.</i> (ενδομυϊκώς) 0,07-0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) Αρχική δόση: 0,5 mg Αργή τιτλοποίηση αύξουσα ανάλογα με τις ανάγκες <i>i.m.</i> (ενδομυϊκώς) 0,025-0,05 mg/kg	δια του ορθού >6 μηνών 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m.</i> (ενδομυϊκώς) 1-15 ετών 0,08-0,2 mg/kg
Εισαγωγή αναισθησίας	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg χωρίς προνάρκωση)	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) 0,05-0,15 mg/kg (0,15- 0,3 mg/kg χωρίς προνάρκωση)	
Κατασταλτικό συστατικό σε συνδυασμένη αναισθησία	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) κατά περιοδικά διαστήματα δόσεις των 0,03-0,1 mg/kg ή συνεχής έγχυση 0,03-0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> (ενδοφλεβίως) μικρότερες δόσεις από τη συνιστώμενη για ενήλικες <60 ετών	

Καταστολή σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας	<i>i.v. (ενδοφλεβίως)</i> Δόση εφόδου: 0,03-0,3 mg/kg με κλιμακωτή αύξηση μέχρι τα 1-2,5 mg Δόση συντήρησης: 0,03-0,2 mg/kg/h	<i>i.v. (ενδοφλεβίως)</i> σε νεογνά ≤32 32 εβδομάδων 0,03 mg/kg/h <i>i.v. (ενδοφλεβίως)</i> σε νεογνά >32 εβδομάδων και παιδιά μέχρι και 6 μηνών 0,06 mg/kg/h <i>i.v. (ενδοφλεβίως)</i> σε ασθενείς >6 μηνών Δόση εφόδου: 0,05-0,2 mg/kg Δόση συντήρησης: 0,06-0,12 mg/kg/h
--	---	--

Δοσολογία σε εν συνειδήσει καταστολή

Για καταστολή εν συνειδήσει πριν από διαγνωστική ή χειρουργική επέμβαση, η μιδαζολάμη χορηγείται ενδοφλεβίως. Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται και να τιτλοποιείται και δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ή εφάπαξ (bolus) ένεση. Η έναρξη εμφάνισης της καταστολής μπορεί να ποικίλλει ανά ασθενή ανάλογα με τη φυσική κατάσταση και τις ακριβείς συνθήκες χορήγησης της δοσολογίας (π.χ. ταχύτητα χορήγησης, ποσότητα δόσης). Αν είναι απαραίτητο, επακόλουθες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν σύμφωνα με την ατομική ανάγκη του ασθενούς. Το φάρμακο αρχίζει να ενεργεί περίπου 2 λεπτά μετά την ένεση. Το μέγιστο αποτέλεσμα εμφανίζεται σε περίπου 5 έως 10 λεπτά.

Ενήλικες

Η ενδοφλέβια ένεση της μιδαζολάμης πρέπει να γίνεται αργά με ρυθμό περίπου 1 mg σε 30 δευτερόλεπτα.

Σε ενήλικες ηλικίας μικρότερης των 60 ετών η αρχική δόση είναι 2 έως 2,5 mg χορηγούμενη 5 έως 10 λεπτά πριν από την έναρξη της επέμβασης. Περαιτέρω δόσεις του 1 mg μπορεί να δοθούν εάν είναι απαραίτητο. Οι μέσες συνολικές δόσεις βρέθηκαν να κυμαίνονται μεταξύ 3,5 έως 7,5 mg. Συνολική δόση μεγαλύτερη των 5 mg δεν είναι συνήθως απαραίτητη.

Σε ενήλικες ασθενείς μεγαλύτερους των 60 ετών, σε εξασθενημένους ή σε ασθενείς που έχουν χρόνια νοσήματα, η αρχική δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 0,5-1,0 mg και να δίνεται 5-10 λεπτά πριν την έναρξη της διαδικασίας. Περαιτέρω δόσεις 0,5 έως 1 mg μπορεί να δοθούν εάν είναι απαραίτητο. Εφόσον στους ασθενείς αυτούς η μέγιστη επίδραση μπορεί να επιτευχθεί λιγότερο γρήγορα, επιπλέον μιδαζολάμη θα πρέπει να τιτλοποιηθεί πολύ αργά και προσεκτικά. Συνολική δόση μεγαλύτερη των 3,5 mg δεν είναι συνήθως απαραίτητη.

Παιδιά

Ενδοφλέβια χορήγηση: Η μιδαζολάμη πρέπει να τιτλοποιείται αργά μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Η αρχική δόση της μιδαζολάμης πρέπει να χορηγείται μέσα σε διάστημα 2 έως 3 λεπτών. Είναι απαραίτητο να περιμένει κανείς για 2 έως 5 επιπλέον λεπτά για να αξιολογήσει πλήρως την κατασταλτική δράση πριν την έναρξη της επέμβασης ή την επανάληψη της δόσης. Αν απαιτείται περαιτέρω καταστολή, πρέπει να συνεχιστεί η τιτλοποίηση με μικρές ποσότητες μέχρι να επιτευχθεί επαρκές επίπεδο καταστολής. Για βρέφη και παιδιά μικρότερα των 5 ετών μπορεί να απαιτηθούν σημαντικά υψηλότερες δόσεις (mg/kg) απ' ό,τι για μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους.

- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών: παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στην απόφραξη των αεραγωγών και τον ανεπαρκή αερισμό. Για το λόγο αυτό δε συνιστάται η χρήση σε καταστολή εν συνειδήσει σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών.
- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών μέχρι 5 ετών: αρχική δόση 0,05 έως 0,1 mg/kg.

Συνολική δόση μέχρι και 0,6 mg/kg μπορεί να είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί το επιθυμητό τελικό αποτέλεσμα αλλά η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 6 mg. Παρατεταμένη καταστολή και κίνδυνος ανεπαρκούς αερισμού μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες δόσεις.

- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών : αρχική δόση 0,025 έως 0,05 mg/kg. Συνολική δόση μέχρι και 0,4 mg/kg μέχρι μεγίστου 10 mg μπορεί να είναι απαραίτητη. Παρατεταμένη καταστολή και κίνδυνος ανεπαρκούς αερισμού μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες δόσεις.
- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως 16 ετών: πρέπει να τους χορηγείται η δοσολογία ενηλίκων ασθενών.

Ορθική χορήγηση: Η ολική δόση της μιδαζολάμης έχει εύρος συνήθως 0,3 έως 0,5 mg/kg. Η ορθική χορήγηση του διαλύματος της φύσιγγας πραγματοποιείται με πλαστικό ρύγχος που τοποθετείται στο άκρο της σύριγγας. Αν ο προς χορήγηση όγκος είναι πολύ μικρός, μπορεί να προστεθεί νερό μέχρι ολικού όγκου 10 ml. Η συνολική δόση θα πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και να αποφεύγεται επαναλαμβανόμενη ορθική χορήγηση. Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών δεν συνιστάται καθώς είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα στοιχεία γι' αυτόν τον πληθυσμό.

Ενδομυϊκή χορήγηση: Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται έχουν εύρος μεταξύ 0,05 και 0,15 mg/kg. Συνολική δόση μεγαλύτερη των 10,0 mg δεν είναι συνήθως απαραίτητη. Η οδός αυτή θα χρησιμοποιείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Η ορθική χορήγηση θα πρέπει να προτιμάται καθώς η ενδομυϊκή χορήγηση είναι επώδυνη.

Σε παιδιά σωματικού βάρους μικρότερου των 15 κιλών δεν συνιστώνται διαλύματα μιδαζολάμης συγκέντρωσης υψηλότερης του 1 mg/ml. Υψηλότερες συγκεντρώσεις θα πρέπει να αραιώνονται σε 1 mg/ml.

Δοσολογία Αναισθησίας

Προνάρκωση

Προνάρκωση με μιδαζολάμη η οποία δίδεται λίγο πριν την επέμβαση επιφέρει καταστολή (επαγωγή ύπνου ή υπνηλίας και ανακούφιση της ανησυχίας) και προεγχειρητική διαταραχή της μνήμης. Η μιδαζολάμη μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά. Στην ένδειξη αυτή η μιδαζολάμη πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά, βαθιά στη μάζα μεγάλου μυός 20 έως 60 λεπτά πριν την εισαγωγή της αναισθησίας ή κατά προτίμηση μέσω της ορθικής οδού στα παιδιά (βλέπε παρακάτω). Μετά τη χορήγηση προνάρκωσης είναι υποχρεωτική η στενή και συνεχής παρακολούθηση των ασθενών, καθώς η κατ' άτομον ευαισθησία ποικίλλει και μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Ενήλικες

Για προεγχειρητική καταστολή και για την εξασθένηση της μνήμης που αφορά στα προεγχειρητικά γεγονότα, η συνιστώμενη δόση για ενήλικες Φυσικής Κατάστασης I και II κατά ASA και ασθενείς κάτω των 60 ετών είναι 1-2 mg ενδοφλεβίως επαναλαμβανόμενα ανάλογα με τις ανάγκες ή 0,07 έως 0,1 mg/kg χορηγούμενη ενδομυϊκώς. Η δόση πρέπει να μειωθεί και να εξατομικευθεί όταν η μιδαζολάμη χορηγείται σε ενήλικες άνω των 60 ετών, εξασθενημένους ή ασθενείς με χρόνια νοσήματα. Η συνιστώμενη αρχική ενδοφλέβια δόση είναι 0,5 mg και θα πρέπει να τιτλοποιείται προς τα πάνω αργά ανάλογα με τις ανάγκες. Συνιστάται δόση 0,025 έως 0,05 mg/kg χορηγούμενη ενδομυϊκώς. Σε περίπτωση συγχορήγησης με ναρκωτικές ουσίες θα πρέπει να μειωθεί η δόση της μιδαζολάμης. Η συνήθης δόση είναι 2 έως 3 mg.

Παιδιατρικοί Ασθενείς

Νεογνά και παιδιά ηλικίας μέχρι και 6 μηνών:

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών δε συνιστάται καθώς τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα.

Παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας των 6 μηνών

Ορθική χορήγηση : Η συνολική δόση μιδαζολάμης, με εύρος συνήθως 0,3 έως 0,5 mg/kg, πρέπει να χορηγείται 15 έως 30 λεπτά πριν από την επαγωγή της αναισθησίας. Η ορθική χορήγηση του διαλύματος της φύσιγγας πραγματοποιείται με πλαστικό ρύγχος που τοποθετείται στο άκρο της σύριγγας. Αν ο προς χορήγηση όγκος είναι πολύ μικρός, μπορεί να προστεθεί νερό μέχρι ολικού όγκου 10 ml.

Ενδομυϊκή χορήγηση: Καθώς η ενδομυϊκή ένεση είναι επώδυνη, η οδός αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Θα πρέπει να προτιμάται η ορθική χορήγηση. Ωστόσο, δοσολογικό εύρος 0,08 έως 0,2 mg/kg μιδαζολάμης χορηγούμενο ενδομυϊκώς έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό και ασφαλές. Σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 1 και 15 ετών, απαιτούνται αναλογικά υψηλότερες δόσεις από ότι σε ενήλικες σε σχέση με το βάρος σώματος.

Σε παιδιά σωματικού βάρους μικρότερου των 15 κιλών δεν συνιστώνται διαλύματα μιδαζολάμης συγκέντρωσης υψηλότερης του 1 mg/ml. Υψηλότερες συγκεντρώσεις θα πρέπει να αραιώνονται σε 1 mg/ml.

Εισαγωγή

Ενήλικες

Εάν η μιδαζολάμη χρησιμοποιείται για την εισαγωγή της αναισθησίας πριν τη χορήγηση άλλων αναισθητικών παραγόντων, η ατομική ανταπόκριση ποικίλλει. Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται μέχρι του επιθυμητού αποτελέσματος σύμφωνα με την ηλικία του ασθενούς και την κλινική κατάσταση. Όταν η μιδαζολάμη χρησιμοποιείται πριν ή σε συνδυασμό με άλλους ενδοφλέβιους ή εισπνεόμενους παράγοντες για την εισαγωγή της αναισθησίας, η αρχική δόση κάθε παράγοντα μπορεί να μειωθεί σημαντικά, κατά διαστήματα τόσο χαμηλά όσο το 25% της συνήθους αρχικής δόσης του κάθε παράγοντα. Το επιθυμητό επίπεδο αναισθησίας επιτυγχάνεται με τιτλοποίηση κατά βήματα. Η ενδοφλέβια δόση εφόδου της μιδαζολάμης πρέπει να δίδεται αργά σε μικρές ποσότητες. Κάθε ποσότητα όχι μεγαλύτερη από 5 mg πρέπει να ενίεται σε διάστημα 20 έως 30 δευτερόλεπτα με 2λεπτα διαλείμματα μεταξύ της χορήγησης επακόλουθων επιπρόσθετων ποσοτήτων.

- Σε *προναρκωμένους* ενήλικες ηλικίας κάτω των 60 ετών, δόση 0,15 έως 0,20 mg/kg, χορηγούμενη ενδοφλεβίως είναι συνήθως επαρκής.
Σε *μη προναρκωμένους ενήλικες, ηλικίας κάτω των 60 ετών*, η δόση μπορεί να είναι υψηλότερη (0,3 έως 0,35 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως). Εάν απαιτούνται για ολοκλήρωση της εισαγωγής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικές ποσότητες ίσες με το 25 % περίπου της αρχικής δόσης του ασθενούς. Η εισαγωγή μπορεί εναλλακτικά να ολοκληρωθεί με εισπνεόμενα αναισθητικά. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, συνολική δόση μέχρι και 0,6 mg/kg μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εισαγωγή, αλλά τόσο πολύ υψηλότερες δόσεις μπορεί να παρατείνουν την ανάνηψη.
- Σε *προναρκωμένους ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών*, εξασθενημένους ή ασθενείς με χρόνια νοσήματα, πρέπει να μειωθεί σημαντικά η δόση π.χ., σε 0,05-0,15 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως για 20-30 δευτερόλεπτα και αφήνοντας 2 λεπτά για να δράσει.
- *Μη-προναρκωμένοι ενήλικες* ηλικίας άνω των 60 ετών απαιτούν συνήθως μεγαλύτερη ποσότητα μιδαζολάμης για εισαγωγή αναισθησίας. Συνιστάται αρχική δόση 0,15 έως 0,3 mg/kg. Για μη προναρκωμένους ασθενείς με βαριά συστηματική ασθένεια ή άλλη εξασθένιση, απαιτείται συνήθως μικρότερη ποσότητα μιδαζολάμης για εισαγωγή της

αναισθησίας. Αρχική δόση 0,15 έως 0,25 mg/kg είναι συνήθως επαρκής.

Ως κατασταλτικός παράγων σε συνδυασμένη αναισθησία

Ενήλικες

Η μιδαζολάμη μπορεί να χορηγηθεί ως κατασταλτικός παράγων σε συνδυασμένη αναισθησία είτε ενδοφλεβίως με επιπλέον μικρότερες δόσεις κατά περιοδικά διαστήματα (εύρος μεταξύ 0,03 και 0,1 mg/kg) ή με συνεχή έγχυση μιδαζολάμης χορηγούμενης ενδοφλεβίως (εύρος μεταξύ 0,03 και 0,1 mg/kg) ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αναλγητικά. Η δόση και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων ποικίλλουν ανάλογα με την ατομική αντίδραση του ασθενούς.

Σε ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών, εξασθενημένους ή ασθενείς με χρόνια νοσήματα, θα απαιτηθούν μικρότερες δόσεις συντήρησης.

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το επιθυμητό επίπεδο καταστολής επιτυγχάνεται με σταδιακή τιτλοποίηση κατά βήματα ακολουθούμενη είτε από συνεχή έγχυση ή από εφάπαξ (bolus) δόσεις χορηγούμενες κατά περιοδικά διαστήματα, σύμφωνα με την κλινική ανάγκη, τη φυσική κατάσταση, την ηλικία και συγχορήγηση άλλων φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

Ενήλικες

Ενδοφλέβιες δόσεις εφόδου: 0,03 έως 0,3 mg/kg θα πρέπει να δίνονται αργά σε μικρές ποσότητες. Κάθε ποσότητα 1 έως 2,5 mg πρέπει να ενίεται σε διάστημα 20 έως 30 δευτερολέπτων με 2 λεπτά διαλείμματα μεταξύ της χορήγησης επακόλουθων επιπρόσθετων ποσοτήτων. Σε υποογκαιμικούς, αγγειοσυσπασμένους ή υποθερμικούς ασθενείς, η δόση εφόδου θα πρέπει να μειωθεί ή να παραλειφθεί.

Όταν η μιδαζολάμη χορηγείται με ισχυρά αναλγητικά, θα πρέπει να χορηγούνται πρώτα τα αναλγητικά ώστε η καταστολή που προκλήθηκε από τα αναλγητικά να ακολουθείται από ασφαλή προσαρμογή των κατασταλτικών ενεργειών της μιδαζολάμης.

Ενδοφλέβια δόση συντήρησης: Οι δόσεις μπορεί να ποικίλουν από 0,03 έως 0,2 mg/kg/h. Σε υποογκαιμικούς, αγγειοσυσπασμένους ή υποθερμικούς ασθενείς, θα πρέπει να μειωθεί η δόση συντήρησης. Το επίπεδο καταστολής θα πρέπει να προσδιορίζεται τακτικά. Με μακράς διάρκειας καταστολή μπορεί να αναπτυχθεί ανοχή και η δόση θα πρέπει να αυξηθεί.

Νεογνά και παιδιά ηλικίας μέχρι και 6 μηνών

Η μιδαζολάμη θα πρέπει να χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ξεκινώντας με 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) σε νεογνά ηλικίας ≤ 32 εβδομάδων ή 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) σε νεογνά ηλικίας > 32 εβδομάδων και παιδιά ηλικίας μέχρι και 6 μηνών.

Σε πρόωρα βρέφη, νεογνά και παιδιά ηλικίας μέχρι και 6 μηνών δε συνιστώνται ενδοφλέβιες δόσεις εφόδου, τουναντίον η έγχυση μπορεί να χορηγηθεί πιο γρήγορα τις πρώτες λίγες ώρες ώστε να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να επανεκτιμάται συχνά και προσεκτικά ιδιαίτερα μετά τις πρώτες 24 ώρες έτσι ώστε να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση και να μειώνεται η πιθανότητα συσσώρευσης του φαρμάκου.

Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του ρυθμού αναπνοής και του κορεσμού με οξυγόνο.

Παιδιά ηλικίας άνω των 6 μηνών

Σε διασωληνωμένους και με ρυθμιζόμενο πνευμονικό αερισμό παιδιατρικούς ασθενείς, θα πρέπει να χορηγείται αργά δόση εφόδου 0,05 έως 0,2 mg/kg ενδοφλεβίως για διάστημα τουλάχιστον 2 έως 3 λεπτών ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση. Η μιδαζολάμη δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια δόση. Η δόση εφόδου ακολουθείται από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση των 0,06 έως 0,12 mg/kg/h (1 έως 2 µg/kg/min). Ο ρυθμός

έγχυσης μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί (γενικά κατά 25 % του αρχικού ή του επακόλουθου ρυθμού ένεσης) όπως απαιτείται ή συμπληρωματικές δόσεις μιδαζολάμης μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλεβίως ώστε να αυξηθούν ή να διατηρήσουν την επιθυμητή δράση. Αρχίζοντας μία έγχυση με μιδαζολάμη σε αιμοδυναμικά κατεσταλμένους ασθενείς, η συνήθης δόση εφόδου θα πρέπει να ρυθμιστεί σε μικρές ποσότητες και ο ασθενής να παρακολουθείται για αιμοδυναμική αστάθεια, π.χ. υπόταση. Οι ασθενείς αυτοί είναι επίσης ευπαθείς στις αναπνευστικές κατασταλτικές δράσεις της μιδαζολάμης και απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του αναπνευστικού ρυθμού και του κορεσμού με οξυγόνο.

Σε πρόωρα βρέφη, νεογνά και παιδιά σωματικού βάρους μικρότερου των 15 κιλών δεν συνιστώνται διαλύματα μιδαζολάμης συγκέντρωσης υψηλότερης του 1 mg/ml. Υψηλότερες συγκεντρώσεις θα πρέπει να αραιώνονται σε 1 mg/ml.

Χρήση σε Ειδικούς Πληθυσμούς

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η μιδαζολάμη μπορεί να συνοδεύεται από πιο έντονη και παρατεταμένη καταστολή, συμπεριλαμβανομένης κλινικά σχετικής αναπνευστικής και καρδιαγγειακής καταστολής. Κατά συνέπεια, η μιδαζολάμη θα πρέπει να χορηγείται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών και να τιτλοδοτείται για το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία μειώνει την κάθαρση της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης με επακόλουθη αύξηση της τελικής ημισείας ζωής. Συνεπώς οι κλινικές επιδράσεις μπορεί να είναι ισχυρότερες και παρατεταμένες. Η απαιτούμενη δόση της μιδαζολάμης μπορεί να μειωθεί και θα πρέπει να εδραιωθεί σωστή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε παραπάνω και παράγραφο 4.4

4.3 Αντενδείξεις

Η μιδαζολάμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν γνωστή υπερευαισθησία στις βενζοδιαζεπίνες ή σε οποιοδήποτε *έκδοχο* του προϊόντος.

Η χρήση του φαρμάκου για καταστολή εν συνειδήσει σε ασθενείς με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια ή οξεία αναπνευστική καταστολή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η μιδαζολάμη πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία σε περιβάλλον πλήρως εξοπλισμένο για την παρακολούθηση και την υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας και από άτομα ειδικά εκπαιδευμένα στην αναγνώριση και τη διαχείριση αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών και καρδιακών ανανήψεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σοβαρές καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές συμπεριελάμβαναν αναπνευστική καταστολή, άπνοια, αναπνευστική ανακοπή και/ή καρδιακή ανακοπή. Τέτοια απειλητικά για τη ζωή συμβάματα είναι πιθανότερο να εμφανιστούν όταν η ένεση χορηγείται πολύ γρήγορα ή όταν χορηγείται υψηλή δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνιστώνται για την αρχική θεραπεία ψυχωσικής ασθένειας.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την ένδειξη της εν συνειδήσει καταστολής σε ασθενείς με αναπνευστική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε απόφραξη των αεραγωγών και ανεπαρκή αερισμό επομένως είναι απαραίτητη ρύθμιση με μικρές ποσότητες μέχρι κλινικού αποτελέσματος και προσεκτική παρακολούθηση του ρυθμού αναπνοής και του κορεσμού με οξυγόνο.

Όταν η μιδαζολάμη χορηγείται για προνάρκωση, είναι υποχρεωτική η κατάλληλη παρακολούθηση του ασθενούς μετά τη χορήγηση καθώς η κατ' άτομο ευαισθησία ποικίλλει και μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν η μιδαζολάμη χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου:

- ενήλικες μεγαλύτεροι των 60 ετών
- εξασθενημένοι ασθενείς ή ασθενείς με χρόνια νοσήματα π.χ.
- ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια
- ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια (οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία), ή καρδιακή ανεπάρκεια
- παιδιατρικοί ασθενείς ιδιαίτερα αυτοί που πάσχουν από καρδιαγγειακή αστάθεια.

Αυτοί οι υψηλού κινδύνου ασθενείς απαιτούν χαμηλότερες δοσολογίες (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς για πρώιμα σημεία μεταβολής των ζωτικών λειτουργιών.

Όπως συμβαίνει και με κάθε ουσία με ιδιότητες καταστολής του ΚΝΣ και/ή μυϊκής χάλασης, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται η μιδαζολάμη σε ασθενή με βαρεία μυασθένεια (gravis).

Ανοχή

Έχει αναφερθεί μερική απώλεια αποτελεσματικότητας όταν η μιδαζολάμη χρησιμοποιήθηκε σαν μακράς διάρκειας καταστολή σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Εξάρτηση

Όταν η μιδαζολάμη χρησιμοποιείται σε μακρόχρονη καταστολή σε μονάδες εντατικής θεραπείας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να αναπτυχθεί φυσική εξάρτηση από τη μιδαζολάμη. Ο κίνδυνος εξάρτησης αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής, και είναι ακόμα μεγαλύτερος σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό κατάχρησης οιοπνεύματος και/ή ναρκωτικών ουσιών (βλ. παράγραφο 4.8).

Συμπτώματα στέρησης

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αγωγής με μιδαζολάμη σε μονάδες εντατικής θεραπείας μπορεί να αναπτυχθεί φυσική εξάρτηση. Έτσι, απότομη διακοπή της αγωγής θα συνοδεύεται από συμπτώματα στέρησης. Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν: κεφαλαλγίες, διάρροια, μυϊκό άλγος, υπερβολικό άγχος, ένταση, ανησυχία, σύγχυση, ευερεθιστότητα, διαταραχές ύπνου, μεταβολές διάθεσης, παραισθήσεις και σπασμοί. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν τα ακόλουθα συμπτώματα: αποπροσωποποίηση, μούδιασμα και μυρμήγκιασμα των άκρων, υπερευαισθησία στο φως, στο θόρυβο και στη φυσική επαφή. Καθώς ο κίνδυνος συμπτωμάτων στέρησης είναι μεγαλύτερος μετά από απότομη διακοπή της αγωγής, συνιστάται οι δόσεις να μειώνονται σταδιακά.

Αμνησία

Μπορεί να παρουσιαστεί προχωρητική αμνησία με θεραπευτικές δόσεις, με αυξημένο κίνδυνο σε υψηλότερες δόσεις (συντά αυτό το φαινόμενο είναι πολύ επιθυμητό σε καταστάσεις όπως πριν και κατά τη διάρκεια χειρουργικών και διαγνωστικών επεμβάσεων), η διάρκεια των οποίων σχετίζεται άμεσα με τη χορηγούμενη δόση. Παρατεταμένη αμνησία

μπορεί να προκαλέσει προβλήματα σε εξωτερικούς ασθενείς, οι οποίοι έχουν προγραμματιστεί για εξαγωγή μετά την επέμβαση. Μετά την παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης, οι ασθενείς πρέπει να φεύγουν από το νοσοκομείο ή τα εξωτερικά ιατρεία μόνο εφόσον συνοδεύονται από κάποιον συνοδό.

Παράδοξες αντιδράσεις

Παράδοξες αντιδράσεις όπως ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, ακούσιες κινήσεις (συμπεριλαμβανομένων τονικών/κλονικών σπασμών και μυϊκού τρόμου), αυξημένη ενεργητικότητα, εχθρική διάθεση, αυταπάτη, θυμός, επιθετικότητα, άγχος, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψυχώσεις, ακατάλληλη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες συμπεριφορικές επιδράσεις, παροξυσμική διέγερση και παροξυσμική επιθετικότητα έχουν αναφερθεί ότι εμφανίζονται με τη μιδαζολάμη. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με υψηλές δόσεις και/ή όταν η ένεση χορηγείται γρήγορα. Η υψηλότερη συχνότητα αυτών των αντιδράσεων έχει αναφερθεί στα παιδιά και στους ηλικιωμένους. Εάν αυτό συμβαίνει, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του φαρμάκου.

Μεταβολή στην αποβολή της μιδαζολάμης

Η αποβολή της μιδαζολάμης μπορεί να μεταβληθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουσίες οι οποίες αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 και η δόση της μιδαζολάμης ίσως πρέπει να προσαρμοστεί αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η αποβολή της μιδαζολάμης μπορεί επίσης να καθυστερήσει σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, χαμηλό κατά λεπτό όγκο αίματος και σε νεογνά (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπνική Άπνοια

Οι αμπούλες Midazolam πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Πρόωρα βρέφη και νεογνά

Λόγω του αυξημένου κινδύνου άπνοιας, συνιστάται εξαιρετική προσοχή όταν καταστέλλονται πρόωρα νεογνά και νεογνά που είχαν γεννηθεί πρόωρα των οποίων η τραχεία δεν έχει διασωληνωθεί. Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του ρυθμού αναπνοής και του κορεσμού με οξυγόνο.

Πρέπει να αποφεύγεται ταχεία ένεση σε νεογνά.

Τα νεογνά έχουν επίσης μειωμένη και/ή ανώριμη λειτουργία των οργάνων και είναι επίσης ευπαθή σε βαριά και/ή παρατεταμένα αποτελέσματα της μιδαζολάμης στο αναπνευστικό. Έχουν αναφερθεί αιμοδυναμικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή αστάθεια. Πρέπει να αποφεύγεται ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Παιδιατρικοί ασθενείς μικρότεροι των 6 μηνών:

Σε αυτό τον πληθυσμό, η μιδαζολάμη ενδείκνυται για καταστολή μόνο στην εντατική μονάδα θεραπείας.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς μικρότεροι των 6 μηνών είναι ιδιαίτερος εύάλωτοι στην απόφραξη των αεραγωγών και στον υποαερισμό, γι' αυτό και η ρύθμιση με μικρές ποσότητες έως την κλινική δράση και η προσεκτική παρακολούθηση του αριθμού των αναπνοών και του κορεσμού του οξυγόνου είναι απαραίτητα. (βλ. επίσης παράγραφο "Πρόωρα βρέφη" παραπάνω)

Ταυτόχρονη χρήση οινοπνεύματος /Κατασταλτικών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος:

Η ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης με οινοπνεύμα ή/και κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος θα πρέπει να αποφεύγεται. Αυτή η συγχορήγηση μπορεί δυνητικά να αυξήσει την κλινική δράση της μιδαζολάμης που πιθανόν να συμπεριλαμβάνει σοβαρή καταστολή που μπορεί να οδηγήσει σε κόμα ή θάνατο ή κλινικώς σχετιζόμενη αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.5).

Ιατρικό ιστορικό κατάχρησης οινοπνεύματος ή ναρκωτικών ουσιών

Η μιδαζολάμη όπως και οι άλλες βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό κατάχρησης οινοπνεύματος ή ναρκωτικών ουσιών.

Κριτήρια χορήγησης εξιτηρίου

Μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης, οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν εξιτήριο από το νοσοκομείο ή από την αίθουσα παρακολούθησης μόνο όταν αυτό συνιστάται από το θεράποντα γιατρό και εφόσον αυτοί συνοδεύονται. Συνιστάται ο ασθενής να συνοδεύεται όταν επιστρέφει στο σπίτι του μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα, δηλαδή είναι ουσιαστικά “χωρίς νάτριο”.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Οι αναστολείς και οι επαγωγείς του CYP3A4 έχουν τη δυνατότητα αντίστοιχα να αυξάνουν και να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του πλάσματος και επακόλουθα τις επιδράσεις της μιδαζολάμης επομένως κατά συνέπεια απαιτούνται ανάλογες προσαρμογές της δόσης.

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4 εκδηλώνονται περισσότερο στην από του στόματος συγκριτικά με την ενδοφλέβια μιδαζολάμη, ιδιαίτερα εφόσον το CYP3A4 βρίσκεται επίσης στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτό συμβαίνει διότι στην από στόματος οδό χορήγησης τόσο η συστηματική κάθαρση όσο και η διαθεσιμότητα θα μεταβάλλονται ενώ στην παρεντερική οδό μόνο η μεταβολή στη συστηματική κάθαρση γίνεται αποτελεσματικά. Μετά από εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας μιδαζολάμης, η συνέπεια στην ανώτατη κλινική επίδραση εξαιτίας της αναστολής του CYP3A4 θα είναι μικρής σημασίας ενώ η διάρκεια της επίδρασης πιθανόν να είναι παρατεταμένη. Εντούτοις, κατόπιν παρατεταμένης δράσης μιδαζολάμης, η σημασία και η διάρκεια της επίδρασης θα είναι αυξημένη με την παρουσία του αναστολέα CYP3A4.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες στη ρύθμιση του CYP3A4 στη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης μετά την ορθική και την ενδομυϊκή χορήγηση. Αναμένεται ότι αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα εκδηλώνονται λιγότερο από το ορθό έναντι της από του στόματος οδού εξαιτίας του ότι η γαστρεντερική οδός παρακάμπτεται ενώ κατόπιν ενδομυϊκής χορήγησης, οι επιδράσεις της ρύθμισης του CYP3A4 δεν θα πρέπει να διαφέρουν σημαντικά από εκείνες της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης.

Επομένως συνιστάται να παρακολουθούνται προσεκτικά οι κλινικές επιδράσεις και τα ζωτικά σημεία κατά τα διάρκεια χρήσης της μιδαζολάμης, λαμβάνοντας υπόψη ότι πιθανόν να είναι πιο ισχυρά και να διαρκούν περισσότερο μετά τη συγχορήγηση ενός αναστολέα CYP3A4, εφόσον χορηγείται μόνο μια φορά. Είναι αξιοσημείωτο το ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων ή μακράς διάρκειας εγχύσεων μιδαζολάμης σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 π.χ. κατά τη διάρκεια εντατικής φροντίδας, πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα μεγάλης διάρκειας υπνωτικές δράσεις, καθυστερημένη ανάρρωση και αναπνευστική καταστολή, οπότε να απαιτούνται προσαρμογές δόσης.

Αναφορικά με την εισαγωγή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι για την εν λόγω διαδικασία απαιτούνται αρκετές μέρες για να επιτευχθεί η μέγιστή της επίδραση και επίσης αρκετές μέρες μέχρι να διακοπεί. Σε αντίθεση με μια θεραπεία μερικών ημερών με ένα παράγοντα εισαγωγής, αναμένεται μικρής διάρκειας θεραπεία να έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο εμφανή ειδική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (DDI) με τη μιδαζολάμη. Εντούτοις, για ισχυρούς επαγωγείς δεν μπορεί να αποκλειστεί σχετική επαγωγή ακόμη και κατόπιν θεραπείας μικρής

διάρκειας.

Δεν είναι γνωστό εάν η μιδαζολάμη μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων.

Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A:

Αντιμυκητιασικά κατηγορίας των αζολών

- Η κετοконаζόλη αύξησε τις συγκεντρώσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης στο πλάσμα έως 5 φορές, ενώ αύξησε τον τελικό χρόνο ημιζωής μέχρι περίπου 3 φορές. Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχωρηγείται με τον ισχυρό CYP3A4 αναστολέα της κετοконаζόλης, θα πρέπει να γίνεται σε εντατική μονάδα θεραπείας ή σε παρόμοιο περιβάλλον το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Η κλιμάκωση της δόσης και η προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να εξετάζεται, ειδικά εάν χορηγούνται περισσότερες από μία ενδοφλέβιες δόσεις μιδαζολάμης. Η ίδια σύσταση πιθανόν να εφαρμόζεται επίσης και για άλλα αντιμυκητιασικά κατηγορίας των αζολών (βλέπε παρακάτω), εφόσον αναφέρονται αυξημένες επιδράσεις καταστολής της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης, αν και λιγότερες.
- Η βορικοναζόλη αύξησε την έκθεση της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης έως 3- 4 φορές ενώ ο χρόνος ημιζωής αποβολής της αυξήθηκε περίπου έως 3 φορές.
- Η φλουконаζόλη και ιτρακοναζόλη αύξησαν και οι δύο τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης μέχρι 2-3 φορές σχετιζόμενες με μια αύξηση στον τελικό χρόνο ημιζωής μέχρι 2,4 φορές για την ιτρακοναζόλη 1,5 φορές για τη φλουконаζόλη, αντίστοιχα.
- Η rosacozazole αύξησε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης περίπου έως 2 φορές.
Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι εάν η μιδαζολάμη χορηγείται από του στόματος, η έκθεση της θα είναι δραστικά υψηλότερη σε σχέση με τα προαναφερόμενα, αξιοσημείωτα με κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη.

Οι φύσιγγες μιδαζολάμης δεν ενδείκνυνται για από στόματος χορήγηση.

Αντιβιοτικά μακρολίδης

- Η ερυθρομυκίνη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης περίπου έως 1,6-2 φορές σχετιζόμενη με αύξηση στον τελικό χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης έως 1,5-1,8 φορές.
- Η κλαριθρομυκίνη αύξησε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της μιδαζολάμης έως 2,5 φορές σχετιζόμενη με αύξηση στον τελικό χρόνο ημιζωής της μιδαζολάμης έως 1,5-2 φορές.
Επιπλέον πληροφορίες για την από στόματος μιδαζολάμη
- Η τελιθρομυκίνη αύξησε τα επίπεδα πλάσματος της από του στόματος μιδαζολάμης στο πλάσμα 6 φορές.
- Ροξιθρομυκίνη: Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη ροξιθρομυκίνη με την ενδοφλέβια μιδαζολάμη, η αύξηση κατά 30% της ήπιας επίδρασης στον τελικό χρόνο ημιζωής του από στόματος δισκίου μιδαζολάμης, προσδιορίζοντας ότι οι επιδράσεις της ροξιθρομυκίνης στην ενδοφλέβια μιδαζολάμη πιθανόν να είναι μικρότερης σημασίας.

Ενδοφλέβια αναισθητικά

- Η διάθεση ενδοφλέβιας μιδαζολάμης άλλαξε επίσης με ενδοφλέβια προποφόλη (η AUC και η ημίσεια ζωή αυξήθηκαν κατά 1,6 φορές).

Αναστολείς πρωτεάσης

- Σακουιναβίρη και άλλοι HIV αναστολείς πρωτεάσης: Η συγχορήγηση με αναστολείς πρωτεάσης μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση της μιδαζολάμης. Με τη συγχορήγηση λοπιναβίρης ενισχυμένης με ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης αυξήθηκαν έως 5,4 φορές, σχετιζόμενες με παρόμοια αύξηση στον τελικό χρόνο ημιζωής. Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με HIV αναστολείς πρωτεάσης, η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να ακολουθήσει την περιγραφή της παραπάνω παραγράφου για αντιμυκητιασικά της κατηγορίας αζολών, την κετοконаζόλη.
- Αναστολείς πρωτεάσης HCV: Το Boceprevir και το telaprevir μειώνουν την κάθαρση της μιδαζολάμης. Αυτή η επίδραση οδήγησε σε 3,4 φορές αύξηση της AUC της μιδαζολάμης μετά από i.v. χορήγηση και παρατείνει τον χρόνο ημιζωής κατά την απέκκριση 4 φορές.

Επιπλέον πληροφορίες από την από του στόματος μιδαζολάμη

Βάσει δεδομένων από άλλους αναστολείς του CYP3A4, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μιδαζολάμης αναμένονται να αυξηθούν σημαντικά όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος. Επομένως, οι αναστολείς πρωτεάσης δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

- Διλτιαζέμη: Μια εφάπαξ δόση διλτιαζέμης που χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση bypass στεφανιαίας αρτηρίας αύξησε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της ενέσιμης μιδαζολάμης έως περίπου 25 % και ο τελικός χρόνος ημιζωής παρατάθηκε έως 43%. Αυτό ήταν μικρότερο από την 4-πλάσια αύξηση που παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση από το στόμα μιδαζολάμης.

Επιπλέον πληροφορίες για την από στόματος μιδαζολάμη

- Η βεραπαμίλη αύξησε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της από στόματος μιδαζολάμης έως 3 φορές. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της μιδαζολάμης αυξήθηκε έως 41 %.

Διάφορα φάρμακα/Βότανα

- Η ατορβαστατίνη οδήγησε σε αύξηση 1,4 φορές στη συγκέντρωση του πλάσματος της ενέσιμης μιδαζολάμης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.
- Η ενδοφλέβια φαιντανύλη είναι ένας ασθενής αναστολέας της απέκκρισης της μιδαζολάμης: η AUC και ο χρόνος ημίσειας ζωής της i.v. μιδαζολάμης αυξήθηκαν κατά 1,5 φορές σε παρουσία φαιντανύλης.

Επιπλέον πληροφορίες για την από στόματος μιδαζολάμη

- Η νεφάζοδονη αύξησε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της από στόματος μιδαζολάμης έως 4,6 φορές με αύξηση του τελικού χρόνου ημιζωής της έως 1,6 φορές.
- Η απρεπιτάντη αύξησε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της από στόματος μιδαζολάμης έως 3,3 φορές μετά από 80 mg/ ημέρα σχετιζόμενη με αύξηση του τελικού χρόνου ημιζωής περίπου έως 2 φορές.

Φάρμακα που επάγουν το CYP3A

- Η ριφαμπικίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης περίπου έως 60 % μετά από 7 μέρες ριφαμπικίνης 600 mg χορηγούμενης άπαξ ημερησίως. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της μιδαζολάμης μειώθηκε έως 50- 60 %.
- Το ticagrelor είναι ένας ασθενής επαγωγέας του CYP3A, αλλά έχει μόνο μικρές επιδράσεις σε εκθέσεις με ενδοφλέβια χορήγηση midazolam (-12%) και 4-υδροξυ-

μιδαζολάμη (-23%).

Επιπλέον πληροφορίες για την από στόματος μιδαζολάμη

- Η ριφαμπικίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της από στόματος μιδαζολάμης περίπου έως 96 % σε υγιή άτομα και οι ψυχοκινητικές επιδράσεις της σχεδόν εξαλείφθηκαν.
- Καρβαμαζεπίνη/φαινυτοΐνη: Επαναλαμβανόμενες δόσεις καρβαμαζεπίνης ή φαινυτοΐνης είχαν ως αποτέλεσμα μείωση των συγκεντρώσεων του πλάσματος της από στόματος μιδαζολάμης περίπου έως και 90 % και μείωση του τελικού χρόνου ημιζωής έως 60 %.
- Η πολύ ισχυρή επαγωγή του CYP3A4 που παρατηρήθηκε μετά από mitotane ή enzalutamide οδήγησε σε βαθιά και μακροχρόνια μείωση των επιπέδων μιδαζολάμης σε ασθενείς με καρκίνο. Η AUC της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης μειώθηκε στο 5% και 14% των φυσιολογικών τιμών αντίστοιχα.
- Το clobazam και το efavirenz είναι ασθενείς επαγωγείς του μεταβολισμού της μιδαζολάμης και μειώνουν την AUC της μητρικής ένωσης κατά περίπου 30%. Υπάρχει μια προκύπτουσα αύξηση κατά 4-5 φορές στην αναλογία του δραστικού μεταβολίτη (α-υδροξυ-μιδαζολάμη) στη μητρική ένωση, αλλά η κλινική σημασία αυτού είναι άγνωστη.
- Το vemurafenib ρυθμίζει τα ισοένζυμα του CYP και αναστέλλει ήπια το CYP3A4: Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων οδήγησε σε μια μέση μείωση της από στόματος έκθεσης σε midazolam κατά 32% (έως 80% στα άτομα).

Βότανα και τροφή

- Το St John's Wort μείωσε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μιδαζολάμης περίπου έως 20-40% σε συσχέτισμό με τη μείωση του τελικού χρόνου ημιζωής κατά περίπου 15-17 %. Εξαρτώμενο από το ειδικό εκχύλισμα του St John's Wort, η επαγωγική δράση στο CYP3A4 πιθανώς να ποικίλλει.

Πρόσθετες πληροφορίες από το midazolam από το στόμα

- Η quercetin (που περιέχεται επίσης στο Ginkgo biloba) και το Panax ginseng έχουν και οι δύο ανεπαρκή αποτελέσματα επαγωγής ενζύμων και μειωμένη έκθεση στη μιδαζολάμη μετά από χορήγηση από το στόμα σε ποσοστό 20-30%.

Οξεία μετατόπιση πρωτεΐνης

- Βαλπροϊκό οξύ: Δεν μπορεί να αποκλειστεί η αυξημένη συγκέντρωση της ελεύθερης μιδαζολάμης λόγω της μετατόπισης από τις θέσεις δέσμευσης πρωτεϊνών πλάσματος από βαλπροϊκό οξύ, αν και η κλινική συσχέτιση μιας τέτοιας αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.

Φαρμακοδυναμικές

Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις (DDI)

Η συγχρήγηση της μιδαζολάμης με άλλους κατασταλτικούς/υπνωτικούς παράγοντες και κατασταλτικά του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένου του οινοπνεύματος, είναι πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένη καταστολή και καρδιο-αναπνευστική καταστολή.

Παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν παράγωγα οπιούχα (εφόσον χορηγούνται ως αναλγητικά, αντιβηχικά ή υποκατάστατα θεραπειών), αντιψυχωσικά, άλλες βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται ως αγχολυτικά ή υπνωτικά, βαρβιτουρικά, προποφόλη, κεταμίνη, ετομιδάτη, αντικαταθλιπτικά κατασταλτικά, μη πρόσφατες H1-αντιισταμίνες και κεντρικά δρώντα αντιυπερτασικά.

Το οινόπνευμα μπορεί να ενισχύσει σημαντικά την κατασταλτική δράση της μιδαζολάμης. Η λήψη οινοπνεύματος θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά στην περίπτωση χορήγησης μιδαζολάμης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η μιδαζολάμη μειώνει την ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) των εισπνεόμενων αναισθητικών.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα για την εκτίμηση της ασφάλειας της μιδαζολάμης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν τερατογενετική δράση όμως έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα όπως και με άλλες βενζοδιαζεπίνες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από κύησεις που είχαν εκτεθεί σε μιδαζολάμη κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο τριμήνων της κύησης. Έχει προταθεί αυξημένος κίνδυνος συγγενών παραμορφώσεων που σχετίζονται με τη χρήση βενζοδιαζεπινών κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων μιδαζολάμης στο τελευταίο τρίμηνο κύησης, κατά τη διάρκεια του τοκετού ή όταν χρησιμοποιείται σαν παράγοντας εισαγωγής στην αναισθησία σε καισαρική τομή έχει αναφερθεί ότι δημιουργεί ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα ή στο έμβρυο (κίνδυνο αναρρόφησης στη μητέρα, ανωμαλίες στον καρδιακό ρυθμό του εμβρύου, υποτονία, εξασθενημένη ικανότητα θηλασμού, υποθερμία και αναπνευστική καταστολή στο νεογνό).

Επιπλέον, βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν βενζοδιαζεπίνες κατά τη διάρκεια του τελευταίου σταδίου της κύησης μπορεί να έχουν αναπτύξει φυσική εξάρτηση και μπορεί να διατρέχουν κάποιο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωμάτων στέρησης κατά την μεταγεννητική περίοδο.

Συνεπώς, η μιδαζολάμη μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εφόσον είναι απολύτως απαραίτητη, όμως είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της για καισαρική τομή.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος για το έμβρυο σε περίπτωση χορήγησης της μιδαζολάμης για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση κοντά στην περίοδο του τοκετού. Η μιδαζολάμη εκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Οι μητέρες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερώνονται να διακόψουν τη γαλουχία για 24 ώρες μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η καταστολή, αμνησία, διαταραγμένη συγκέντρωση και ανεπαρκής μυϊκή λειτουργία είναι δυνατόν να επιδράσουν αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Πριν από τη λήψη της μιδαζολάμης, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν πρέπει να οδηγούν οχήματα ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να αναρρώσουν πλήρως. Ο γιατρός θα πρέπει να αποφασίζει πότε οι δραστηριότητες αυτές μπορούν να ξαναρχίσουν. Συνιστάται ο ασθενής να συνοδεύεται όταν επιστρέφει σπίτι του μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο.

Εάν η διάρκεια του ύπνου είναι ανεπαρκής ή καταναλώνεται αλκοόλ, η πιθανότητα μειωμένης εγρήγορσης μπορεί να αυξηθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχει αναφερθεί (συχνότητα όχι γνωστή, δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) ότι εμφανίζονται όταν ενίεται η μιδαζολάμη:

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$

Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Υπερευαισθησία, αγγειοίδημα, αναφυλακτική καταπληξία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός, συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές της διάθεσης, αλλαγές στη γενετήσια ορμή Διέγερση*, εχθρότητα*, οργή*, επιθετικότητα*, διέγερση* Φυσική φαρμακευτική εξάρτηση και σύνδρομο στέρησης Κατάχρηση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Ακούσιες κινήσεις (συμπεριλαμβανομένων τονικοκλωνικών κινήσεων και μυϊκού τρόμου)*, υπερδραστηριότητα* Καταστολή (παρατεταμένη και μετεγχειρητική), μειωμένη εγρήγορση, υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, αταξία, προχωρητική αμνησία**, η διάρκεια της οποίας σχετίζεται άμεσα με τη χορηγούμενη δόση Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε πρόωρα βρέφη και νεογνά Σπασμοί λόγω απόσυρσης φαρμάκου
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Καρδιακή ανακοπή, βραδυκαρδία
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Υπόταση, αγγειοδιαστολή, θρομβοφλεβίτιδα, θρόμβωση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Αναπνευστική καταστολή, άπνοια, αναπνευστική ανακοπή, δύσπνοια,

	λαρυγγόσπασμος, λόξυγκας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Κόπωση, ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Πτώσεις, κατάγματα***
<i>Κοινωνικές περιστάσεις</i>	
μη γνωστή συχνότητα	Βιαιοπραγία*

* Αυτές οι παράδοξες αντιδράσεις στο φάρμακο έχουν αναφερθεί ιδιαίτερος σε παιδιά και ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4).

**Η προχωρητική αμνησία μπορεί να υπάρχει ακόμα στο τέλος της διαδικασίας και σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί παρατεταμένη αμνησία (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάρτηση: η χρήση μιδαζολάμης ακόμα και σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη φυσικής εξάρτησης. Έπειτα από παρατεταμένη IV χορήγηση, η διακοπή, ιδιαίτερος η απότομη διακοπή του προϊόντος, μπορεί να συνοδεύεται από συμπτώματα στέρησης συμπεριλαμβανομένων σπασμών λόγω απόσυρσης φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάχρησης.

*** Ο κίνδυνος πτώσεων και καταγμάτων αυξάνεται σε εκείνους οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένων των αλκοολούχων ποτών) και στους ηλικιωμένους.

Έχουν συμβεί σοβαρές καρδιο-αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Απειλητικά για τη ζωή συμβάματα είναι περισσότερο πιθανόν να παρατηρηθούν σε ενήλικες άνω των 60 ετών και σε εκείνους με προϋπάρχουσα αναπνευστική ανεπάρκεια ή διαταραγμένη καρδιακή λειτουργία, ιδιαίτερος όταν η ένεση γίνεται εξαιρετικά γρήγορα ή όταν χορηγείται υψηλή δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Ομοίως με άλλες βενζοδιαζεπίνες, η μιδαζολάμη συνήθως προκαλεί υπνηλία, αταξία, δυσαρθρία και νυσταγμό. Η υπερδοσολογία μιδαζολάμης είναι σπανίως απειλητική για τη ζωή αν το φάρμακο λαμβάνεται μόνο του, αλλά μπορεί να επιφέρει απώλεια αντανακλαστικών, άπνοια, υπόταση, καρδιοαναπνευστική καταστολή και σε σπάνιες περιπτώσεις κόμα. Το κόμα, αν συμβεί συνήθως διαρκεί μόνο λίγες ώρες, όμως πιθανόν να είναι παρατεταμένης διάρκειας και κυκλικό, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι κατασταλτικές επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών στο αναπνευστικό είναι πιο σοβαρές σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο.

Οι βενζοδιαζεπίνες αυξάνουν τις επιδράσεις άλλων κατασταλτικών φαρμάκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του οινόπνευματος.

Αγωγή

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα όπως προσδιορίζονται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς πιθανόν να χρειαστούν συμπτωματική θεραπεία για επιδράσεις στο καρδιακό/αναπνευστικό ή επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Σε περίπτωση από στόματος χορήγησης η περαιτέρω απορρόφηση θα πρέπει να αναστέλλεται με την κατάλληλη μέθοδο π.χ. θεραπεία με χορήγηση ενεργού άνθρακα εντός 1-2 ωρών. Εφόσον χορηγηθεί ενεργός άνθρακας, είναι υποχρεωτική η προστασία των αεραγωγών σε ασθενείς με υπνηλία. Σε περίπτωση μικτής κατάποσης διαφόρων φαρμάκων θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πλύσης στομάχου, όχι όμως σε τακτική βάση.

Εφόσον η καταστολή του ΚΝΣ κριθεί σοβαρή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η flumazenil ως ανταγωνιστής βενζοδιαζεπινών. Η χορήγηση της πρέπει να γίνεται κάτω από στενή παρακολούθηση. Έχει βραχύ χρόνο ημιζωής (περίπου μια ώρα), επομένως οι ασθενείς που το έχουν λάβει χρειάζονται παρακολούθηση μετά το τέλος της επίδρασής του. Η flumazenil αντενδείκνυται παρουσία φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό σπασμών (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη σωστή χρήση αυτού του φαρμάκου, ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της flumazenil.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Υπνωτικά και κατασταλτικά (παράγωγα βενζοδιαζεπινών), κωδικός ATC: N05CD08.

Η μιδαζολάμη έχει υπνωτικά και κατασταλτικά αποτελέσματα που χαρακτηρίζονται από ταχεία εμφάνιση και βραχεία διάρκεια. Επίσης ασκεί αγχολυτικά, αντισπασμωδικά και μυοχαλαρωτικά αποτελέσματα. Η μιδαζολάμη παρεμποδίζει την ψυχοκινητική λειτουργία μετά από μεμονωμένες ή / και πολλαπλές δόσεις, αλλά προκαλεί ελάχιστες αιμοδυναμικές αλλαγές.

Οι κεντρικές δράσεις των βενζοδιαζεπινών διαμεσολαβούνται μέσω της ενίσχυσης της νευροδιαβίβασης μέσω των υποδοχέων GABA σε ανασταλτικές συνάψεις. Παρουσία βενζοδιαζεπινών, η συγγένεια του υποδοχέα GABA για τον νευροδιαβιβαστή ενισχύεται μέσω θετικής αλλοστερικής διαμόρφωσης με αποτέλεσμα αυξημένη δράση απελευθερούμενου GABA στη ροή ιόντων χλωρίου μέσω της μετασυναπτικής διαμεμβράνης.

Χημικά η μιδαζολάμη, είναι ένα παράγωγο της ομάδος των ιμιδαζοβενζοδιαζεπινών. Αν και η ελεύθερη βάση είναι λιπόφιλη ουσία με μικρή διαλυτότητα στο νερό, το βασικό άζωτο στη θέση 2 του συστήματος δακτυλίων της ιμιδαζοβενζοδιαζεπίνης επιτρέπει στο δραστικό συστατικό της μιδαζολάμης να σχηματίζει υδατοδιαλυτά άλατα με οξέα. Παράγεται έτσι ένα σταθερό και καλά ανεκτό διάλυμα για ένεση.

Αυτό σε συνδυασμό με το γρήγορο μεταβολικό μετασχηματισμό είναι οι αιτίες για γρήγορη έναρξη και μικρή διάρκεια των αποτελεσμάτων. Εξαιτίας της χαμηλής τοξικότητάς της, η μιδαζολάμη έχει ευρύ θεραπευτικό εύρος.

Μετά την ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση προκαλείται σύντομης διάρκειας προχωρητική αμνησία (ο ασθενής δε θυμάται τι συνέβη κατά τη διάρκεια της μέγιστης δράσης του φαρμάκου).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση μετά από ενδομυϊκή ένεση

Η απορρόφηση της μιδαζολάμης από τον μυϊκό ιστό είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 30 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από ενδομυϊκή ένεση είναι μεγαλύτερη από 90%.

Απορρόφηση μετά από ορθική χορήγηση

Η μιδαζολάμη απορροφάται γρήγορα μετά από ορθική χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 30 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 50%.

Κατανομή

Όταν η μιδαζολάμη χορηγείται ενδοφλεβίως, η καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου στο πλάσμα παρουσιάζει μία ή δύο σαφείς φάσειςδιάθεσης. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 0,7-1,2 l/kg. Ποσοστό 96-98% της μιδαζολάμης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η κύρια πρωτεΐνη σύνδεσης είναι η αιμοσφαιρίνη. Γίνεται μικρή και ασήμαντη έκκριση της μιδαζολάμης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Σε ανθρώπους, η μιδαζολάμη έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα και ότι περνά στην κυκλοφορία του

εμβρύου. Μικρές ποσότητες της μιδαζολάμης ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα. Η μιδαζολάμη δεν αποτελεί υπόστρωμα για τους μεταφορείς φαρμάκων.

Μεταβολισμός

Η μιδαζολάμη αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά μέσω βιομετατροπής. Το ποσοστό της δόσης που μεταβολίζεται στο ήπαρ έχει εκτιμηθεί σε 30-60%. Η μιδαζολάμη υδροξυλιώνεται μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 CYP3A4 και CYP3A5 και ο κύριος μεταβολίτης στα ούρα και στο πλάσμα είναι η 1' - υδροξυμιδαζολάμη (γνωστή επίσης ως άλφα-υδροξυμιδαζολάμη). Οι συγκεντρώσεις της 1' - υδροξυμιδαζολάμης στο πλάσμα είναι 12% της μητρικής ουσίας. Η 1' - υδροξυμιδαζολάμη είναι φαρμακολογικά ενεργή αλλά συμβάλλει ελάχιστα μόνο (περίπου 10%) στη δράση της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης.

Αποβολή

Σε νεαρούς υγιείς εθελοντές η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής κυμαίνεται μεταξύ 1,5 - 2,5 ωρών. Ο χρόνος ημιζωής του μεταβολίτη είναι μικρότερος από 1 ώρα. Συνεπώς μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης, η συγκέντρωση της μητρικής ένωσης και ο κύριος μεταβολίτης μειώνεται παράλληλα. Η κάθαρση του πλάσματος της μιδαζολάμης είναι της τάξης των 300 - 500 ml ανά λεπτό. Οι μεταβολίτες της μιδαζολάμης αποβάλλονται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού: 60 - 80% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα σαν συζευγμένη με γλυκουρονικό οξύ 1-υδροξυμιδαζολάμη. Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο.

Όταν η μιδαζολάμη χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, η φαρμακοκινητική της αποβολής της δε διαφέρει από αυτή της bolus ένεσης. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση μιδαζολάμης δεν επάγει ένζυμα που μεταβολίζουν τα φάρμακα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένους ασθενείς μεγαλύτερους των 60 ετών η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής μπορεί να παραταθεί μέχρι και τέσσερις φορές.

Παιδιά

Ο ρυθμός ορθικής απορρόφησης στα παιδιά είναι παρόμοιος με αυτόν στους ενήλικες αλλά η βιοδιαθεσιμότητα είναι μικρότερη (5-18%). Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής μετά από ενδοφλέβια και ορθική χορήγηση είναι μικρότερη σε παιδιά 3-10 ετών (1-1,5 ώρες) συγκριτικά με αυτή στους ενήλικες. Η διαφορά είναι σε συμφωνία με την αυξημένη μεταβολική κάθαρση στα παιδιά.

Νεογνά

Σε πρόωρα και νεογνά η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής παρατείνεται με μέση τιμή τις 6-12 ώρες, πιθανώς λόγω ανωριμότητας του ήπατος και η κάθαρση είναι μειωμένη (βλ. παράγραφο 4.4). Νεογνά με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την ασφυξία διατρέχουν τον κίνδυνο να δημιουργήσουν απροσδόκητα υψηλές συγκεντρώσεις μιδαζολάμης στον ορό λόγω της σημαντικά μειωμένης και μεταβλητής κάθαρσης.

Παχύσαρκοι

Η μέση ημιπερίοδος ζωής σε παχύσαρκους ασθενείς είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς (5,9 έναντι 2,3 ώρες). Αυτό οφείλεται σε αύξηση κατά 50 % του όγκου κατανομής διορθωμένου για το συνολικό βάρος σώματος. Η κάθαρση δεν διαφέρει σημαντικά στους παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η κάθαρση σε ασθενείς με κίρρωση μπορεί να είναι μειωμένη και η ημιπερίοδος ζωής της

αποβολής μπορεί να είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με αυτή στους υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της μη δεσμευμένης μιδαζολάμης δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ο φαρμακολογικός ήπια δραστικός κύριος μεταβολίτης της μιδαζολάμης, το γλυκουρονίδιο της 1-υδροξυμιδαζολάμης, που απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, συσσωρεύεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η συσσώρευση προκαλεί παρατεταμένη καταστολή. Συνεπώς, η μιδαζολάμη θα πρέπει να χορηγείται προσεκτικά και να τιλοδοτείται στο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ασθενείς νοσηλεύόμενοι στην εντατική

Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι παρατεταμένη μέχρι και έξι φορές στους ασθενείς που νοσηλεύονται στην εντατική.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με αυτή σε υγιή άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν προκλινικά δεδομένα σχετικά με τη συνταγογράφηση επιπρόσθετα των στοιχείων που έχουν συμπεριληφθεί στα άλλα λήμματα της ΠΧΠ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Υδροχλωρικό οξύ
Νατρίου υδροξείδιο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Μην αραιώνετε το ενέσιμο διάλυμα Dormicum με 6% Dextran70 σε δεξτρόζη.
Μην αραιώνετε το ενέσιμο διάλυμα Dormicum με αλκαλικά ενέσιμα. Η μιδαζολάμη σχηματίζει ίζημα με δισανθρακικό νάτριο.
Το ενέσιμο διάλυμα Dormicum δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα διαλύματα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

Το αραιωμένο διάλυμα είναι χημικώς και φυσικώς σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 3 ημέρες σε θερμοκρασία 5° C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες (για την αραιώση βλ. επίσης παρ. 6.6).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τις φύσιγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγες : Άχρωμες γυάλινες τύπου I

Μεγέθη συσκευασίας

Γυάλινες φύσιγγες των 5 ml: Συσκευασία των 10.

Γυάλινες φύσιγγες των 3 ml: Συσκευασία των 5.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Συμβατότητα με τα ακόλουθα διαλύματα εγχύσεων:

- Χλωριούχο νάτριο 0,9%
- Δεξτρόζη 5%
- Δεξτρόζη 10%
- Λεβουλόζη 5%
- Διάλυμα Ringer
- Διάλυμα Hartmann.

Χημικώς και φυσικώς σταθερά για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 3 ημέρες σε θερμοκρασία 5°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C, εκτός εάν η διάλυση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

Με σκοπό την αποφυγή δυνητικής ασυμβατότητας με άλλα διαλύματα, οι φύσιγγες διαλύματος Dormicum δεν πρέπει να αναμιγνύονται με άλλα διαλύματα, εκτός εκείνων που αναφέρονται παραπάνω (βλ. παρ. 6.2 Ασυμβατότητες).

Οι φύσιγγες Dormicum προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικώς πριν τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή, ελεύθερα σωματιδίων διαλύματα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ROCHE (HELLAS) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών

151 25 Μαρούσι, Αττική

ΤΗΛ: 210 6166100

FAX: 210 6104524

ΚΑΤΟΧΟΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Γ. Α. Σταμάτης & Σία Λτδ

27 Ανδρέα Αραούζου

1076 Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ.: 22766276

Fax : 22765935

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

INJ. SOL. 15 MG / 3 ML AMP: 60649/09.09.2010

INJ. SOL. 5 MG / 5 ML AMP: 61090/09.09.2010

ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Dormicum 15mg/3ml: S00130

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία της πρώτης άδειας κυκλοφορίας

INJ. SOL. 15 MG / 3 ML AMP : 07.08.84

INJ. SOL. 5 MG / 5 ML AMP : 07.04.92

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας 09.09.2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ