

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Midazolam B. Braun 5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος (1 φύσιγγα) περιέχει 5 mg μιδαζολάμης
ως 5.56 mg υδροχλωρική μιδαζολάμη

3 ml διαλύματος (1 φύσιγγα) περιέχει 15 mg μιδαζολάμης
ως 16.68 mg υδροχλωρική μιδαζολάμη

10 ml διαλύματος (1 φύσιγγα) περιέχει 50 mg μιδαζολάμης
ως 55.60 mg υδροχλωρική μιδαζολάμη

Έκδοχα: νάτριο 2.2 mg/ml

Για ολοκληρωμένο κατάλογο εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα
Ένα διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα
(pH 2.9 – 3.7)

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Midazolam B. Braun είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν πρόκλησης ύπνου σύντομης διάρκειας που ενδείκνυται:

Στους ενηλίκους

- ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ πριν από και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή θεραπευτικών διαδικασιών με ή χωρίς τοπική αναισθησία
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ
 - Προνάρκωση πριν από την έναρξη της αναισθησίας,
 - Εισαγωγή της αναισθησίας,
 - Ως κατασταλτικό στοιχείο σε συνδυασμένη αναισθησία.
- ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Στα παιδιά

- ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ πριν από και κατά τη διάρκεια διαγνωστικών ή θεραπευτικών διαδικασιών με ή χωρίς τοπική αναισθησία
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ
 - Προνάρκωση πριν από την έναρξη της αναισθησίας
- ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

ΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η μιδαζολάμη είναι ένα ισχυρό κατασταλτικό σκεύασμα το οποίο απαιτεί τιτλοποίηση και αργή χορήγηση. Η τιτλοποίηση ενδείκνυται αυστηρά για την ασφαλή επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου καταστολής αναλόγως με τις κλινικές απαιτήσεις, τη φυσική κατάσταση την ηλικία και την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων. Σε ενηλίκους άνω των 60 ετών, εξασθενημένους ή χρόνια ασθενείς, και σε παιδιατρικούς ασθενείς, η δόση πρέπει να καθορίζεται με προσοχή και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες κινδύνου σχετικοί με κάθε ασθενή. Οι τυποποιημένες δόσεις προσδιορίζονται στον παρακάτω πίνακα. Πρόσθετες λεπτομέρειες παραθέτονται στο κείμενο που ακολουθεί τον πίνακα.

Ένδειξη	Ενήλικες <60 ετών	Ενήλικες ≥60 ετών / εξασθενημένοι ή χρόνια ασθενείς	Παιδιατρικοί ασθενείς
Καταστολή με διατήρηση της συνείδησης	Ενδοφλεβίως Αρχική δόση: 2 – 2.5 mg Δόσεις τιτλοποίησης: 1 mg Ολική δόση: 3.5 – 7.5 mg	Ενδοφλεβίως Αρχική δόση: 0.5 – 1 mg Δόσεις τιτλοποίησης: 0.5 – 1 mg Ολική δόση: < 3.5 mg	Ενδοφλεβίως σε ασθενείς 6 μηνών – 5 ετών Αρχική δόση: 0.05 – 0.1 mg/kg Ολική δόση: <6 mg Ενδοφλεβίως σε ασθενείς 6 – 12ετών Αρχική δόση: 0.025 – 0.05mg/kg Ολική δόση: < 10 mg Ορθικώς σε ασθενείς > 6 μηνών 0.3 – 0.5 mg/kg ενδομυϊκώς σε ασθενείς 1 – 15 ετών 0.05 – 0.15mg/kg
Προνάρκωση αναισθησίας	ενδομυϊκώς 0.07 – 0.1 mg/kg	ενδομυϊκώς 0.025 – 0.05 mg/kg	ορθικώς σε ασθενείς >6 μηνών 0.3 – 0.5 mg/kg ενδομυϊκώς σε ασθενείς 1 – 15 ετών 0.08 – 0.2 mg/kg
Εισαγωγή αναισθησίας	Ενδοφλεβίως 0.15 – 0.2 mg/kg (0.3 – 0.35 χωρίς προνάρκωση)	Ενδοφλεβίως 0.1 – 0.2 mg/kg (0.15 – 0.3 χωρίς	

Ένδειξη	Ενήλικες <60 ετών	Ενήλικες ≥60 ετών / εξασθενημένοι ή χρόνια ασθενείς (προνάρκωση)	Παιδιατρικοί ασθενείς
Συστατικό καταστολής στην συνδυασμένη αναισθησία	Ενδοφλεβίως Μεμονωμένες δόσεις των 0.03 – 0.1 mg/kg ή συνεχής έγχυση των 0.03 – 0.1 mg/kg/ώρα	Ενδοφλεβίως Χαμηλότερες δόσεις από ότι συστήνεται στους ενήλικες < 60 ετών	
Καταστολή στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ)	Ενδοφλεβίως Δόση εφόδου: 0.03 – 0.3mg/kg σε αυξήσεις των 1 – 2.5 mg Δόση διατήρησης: 0.03 – 0.2 mg/kg/ώρα		Ενδοφλεβίως σε νεογέννητα παιδιά < 32 εβδομάδων κήσης 0.03 mg/kg/ώρα Ενδοφλεβίως σε νεογέννητα παιδιά > 32 εβδομάδων και παιδιά μέχρι 6 μηνών 0.06 mg/kg/ώρα Ενδοφλεβίως σε ασθενείς ηλικίας > 6 μηνών Δόση εφόδου: 0.05 – 0.2 mg/kg Δόση διατήρησης: 0.06 – 0.12 mg/kg/h

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ

Για καταστολή με διατήρησης της συνείδησης πριν από τη διαγνωστική ή χειρουργική επέμβαση, η μιδαζολάμη χορηγείται ενδοφλεβίως. Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται και να τιτλοποιείται, και δεν πρέπει να χορηγείται με γρήγορη ή μεμονωμένη εφάπαξ έγχυση. Η έναρξη της νάρκωσης μπορεί να ποικίλει εξατομικευμένα ανάλογα με τη φυσική κατάσταση του ασθενή και τις λεπτομερείς συνθήκες της χορήγησης της δόσης (π.χ. ταχύτητα χορήγησης, ποσότητα δόσης). Εάν είναι απαραίτητο, μπορούν να χορηγηθούν ακόλουθες δόσεις αναλόγως με τις εξατομικευμένες ανάγκες. Η έναρξη της δράσης εμφανίζεται περίπου 2 λεπτά μετά από την έγχυση. Η μέγιστη δράση επιτυγχάνεται σε περίπου 5 έως 10 λεπτά.

Ενήλικες

Η ενδοφλέβια έγχυση της μιδαζολάμης πρέπει να γίνεται αργά με ρυθμό περίπου 1 mg σε 30 δευτερόλεπτα. Στους ενήλικες κάτω από την ηλικία των 60 ετών η αρχική δόση είναι 2 έως 2,5 mg που χορηγούνται σε 5 έως 10 λεπτά πριν από την έναρξη της διαδικασίας. Περαιτέρω δόσεις του 1 mg μπορούν να χορηγηθούν εάν είναι απαραίτητο. Η μέση τελική δόση έχει βρεθεί για να κυμαίνεται από 3,5 έως 7,5 mg. Συνολική δόση μεγαλύτερη από 5 mg δεν είναι συνήθως απαραίτητη. Στους ενήλικες άνω των 60 ετών, τους εξασθενημένους ή χρόνια ασθενείς, ξεκινάτε με τη χορήγηση δόσης 0,5 έως 1 mg. Περαιτέρω δόσεις 0,5 έως 1 mg μπορούν να χορηγηθούν εάν είναι απαραίτητο. Συνολική δόση μεγαλύτερη από 3,5 mg δεν είναι συνήθως απαραίτητη.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Ενδοφλέβια χορήγηση: Η μιδαζολάμη θα πρέπει να τιτλοποιείται αργά μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση. Η αρχική δόση της μιδαζολάμης θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε 2 έως 3 λεπτά. Πρέπει να υπάρχει πρόσθετη αναμονή 2 έως 5 λεπτών ώστε να αξιολογείται πλήρως η κατασταλτική δράση πριν από την έναρξη μίας διαδικασίας ή επανάληψη μίας δόσης. Εάν είναι

απαραίτητη περαιτέρω καταστολή, θα πρέπει να συνεχίζεται η τιτλοποίηση με μικρές αυξήσεις έως ότου επιτευχθεί το κατάλληλο επίπεδο καταστολής. Τα νήπια και τα μικρά παιδιά κάτω των 5 ετών είναι δυνατό να απαιτούν ουσιαστικά υψηλότερες δόσεις (mg/kg) από τα μεγαλύτερα παιδιά και τους εφήβους.

- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών: Οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών είναι ιδιαίτερα τρωτοί στην παρεμπόδιση των αεραγωγών και τον υποαερισμό. Για αυτόν τον λόγο, δε συνιστάται η χρήση της καταστολής με διατήρηση της συνείδησης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών.
- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών: Αρχική δόση 0,05 έως 0,1 mg/kg. Μια συνολική δόση μέχρι 0,6 mg/kg μπορεί να είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί το επιθυμητό τελικό σημείο, αλλά η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 6 mg. Η παρατεταμένη καταστολή και ο κίνδυνος υποαερισμού μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες δόσεις.
- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών: Αρχική δόση 0.025 έως 0.05 mg/kg. Μία συνολική δόση μέχρι 0,4 mg/kg έως ένα μέγιστο των 10 mg μπορεί να είναι απαραίτητη. Η παρατεταμένη καταστολή και ο κίνδυνος υποαερισμού μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες δόσεις.
- Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως 16 ετών: θα πρέπει να δοσολογούνται όπως οι ενήλικοι.

Ορθική χορήγηση: Η συνολική δόση της μιδαζολάμης κυμαίνεται συνήθως από 0,3 έως 0,5 mg/kg. Η ορθική χορήγηση του διαλύματος της φύσιγγας εκτελείται με τη βοήθεια του πλαστικού εφαρμογέα που βρίσκεται στερεωμένος στο τέλος της σύριγγας. Εάν ο όγκος που πρέπει να χορηγηθεί είναι πάρα πολύ μικρός, μπορεί να προστεθεί ενέσιμο ύδωρ μέχρι συνολικό όγκο 10 ml. Η συνολική δόση πρέπει να χορηγείται άμεσα και να αποφεύγεται η επαναλαμβανόμενη ορθική χορήγηση. Δε συνιστάται η χρήση σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών, δεδομένου ότι τα διαθέσιμα στοιχεία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα.

Ενδομυϊκή χορήγηση: οι δόσεις που χρησιμοποιούνται κυμαίνονται μεταξύ 0,05 και 0,15 mg/kg. Μια συνολική δόση μεγαλύτερη από 10,0 mg δεν είναι συνήθως απαραίτητη. Αυτός ο τρόπος πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Η ορθική χορήγηση πρέπει να προτιμάται δεδομένου ότι ενδομυϊκή έγχυση είναι επίπονη.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος λιγότερο από 15 kg, δεν συνιστώνται διαλύματα μιδαζολάμης με συγκεντρώσεις υψηλότερες από 1 mg/ml. Υψηλότερες συγκεντρώσεις πρέπει να αραιώνονται σε 1 mg/ml.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

ΠΡΟΝΑΡΚΩΣΗ

Η προνάρκωση με μιδαζολάμη χορηγούμενη λίγο πριν από μία διαδικασία προκαλεί την καταστολή (επαγωγή του ύπνου ή της υπνηλίας και ανακούφιση της ανησυχίας) και την προεγχειρητική εξασθένιση της μνήμης. Η μιδαζολάμη μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά. Για αυτήν την ένδειξη η μιδαζολάμη πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς, βαθιά εντός μίας μεγάλης μυϊκής μάζας 20 έως 60 λεπτά πριν από την επαγωγή της αναισθησίας), ή κατά προτίμηση μέσω ορθικής χορήγησης στα παιδιά (βλ. παρακάτω). Η ορθή παρακολούθηση του ασθενή μετά από τη χορήγηση της προνάρκωσης είναι υποχρεωτική καθώς η εξατομικευμένη ευαισθησία ποικίλλει και είναι δυνατό να εμφανιστούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Ενήλικες

Για προεγχειρητική καταστολή και για εξασθένηση της μνήμης των προεγχειρητικών γεγονότων, για τους ενήλικες φυσικής κατάστασης κατά ASA I & II και κάτω των 60 ετών η συνιστώμενη δόση είναι 0,07 έως 0,1 mg/kg χορηγούμενη ενδομυϊκώς. Η δόση πρέπει να μειώνεται και να εξατομικεύεται όταν η μιδαζολάμη χορηγείται σε ενήλικους άνω των 60 ετών, σε εξασθενημένους ή χρόνια ασθενείς. Συνιστάται δόση 0,025 έως 0,05 mg/kg ενδομυϊκώς. Η συνηθισμένη δόση είναι 2 έως 3 mg.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Ορθική χορήγηση: Η συνολική δόση της μιδαζολάμης που κυμαίνεται συνήθως από 0,3 έως 0,5 mg/kg θα πρέπει να χορηγείται 15 έως 30 λεπτά πριν από την επαγωγή της αναισθησίας. Η ορθική χορήγηση του διαλύματος της φύσιγγας εκτελείται με τη βοήθεια του πλαστικού εφαρμογέα που βρίσκεται στερεωμένος στο τέλος της σύριγγας. Εάν ο όγκος που πρέπει να χορηγηθεί είναι πάρα πολύ μικρός, μπορεί να προστεθεί ενέσιμο ύδωρ μέχρι συνολικό όγκο 10 ml.

Ενδομυϊκή χορήγηση: Δεδομένου ότι ενδομυϊκή έγχυση είναι επίπονη, θα πρέπει αυτός ο τρόπος χορήγησης να χρησιμοποιείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Θα πρέπει να προτιμάται η ορθική χορήγηση. Εντούτοις, έχει αποδειχθεί ότι δόσεις μιδαζολάμης οι οποίες κυμαίνονται από 0,08 έως 0,2 mg/kg και χορηγούνται ενδομυϊκά είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1 και 15 ετών, απαιτούνται αναλογικά υψηλότερες δόσεις απ' ό,τι στους ενήλικους σε σχέση με το σωματικό βάρος.

Δε συνιστάται η χρήση σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών, δεδομένου ότι τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος λιγότερο από 15 kg, δεν συνιστώνται διαλύματα μιδαζολάμης με συγκεντρώσεις υψηλότερες από 1 mg/ml. Υψηλότερες συγκεντρώσεις πρέπει να αραιώνονται σε 1 mg/ml.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ενήλικες

Εάν η μιδαζολάμη χρησιμοποιείται για την επαγωγή (εισαγωγή) της αναισθησίας πριν χορηγηθούν άλλα σκευάσματα αναισθησίας, η εξατομικευμένη ανταπόκριση διαφοροποιείται. Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται στο επιθυμητό αποτέλεσμα αναλόγως με την ηλικία του ασθενή και την κλινική του κατάσταση. Όταν η μιδαζολάμη χρησιμοποιείται πριν ή σε συνδυασμό με άλλα ενδοφλέβια ή εισπνεόμενα σκευάσματα για την εισαγωγή της αναισθησίας, η αρχική δόση κάθε σκευάσματος θα πρέπει να μειώνεται σημαντικά. Το επιθυμητό επίπεδο αναισθησίας επιτυγχάνεται με τη σταδιακή τιτλοποίηση. Η ενδοφλέβια δόση εισαγωγής της μιδαζολάμης πρέπει να χορηγείται αργά σε αυξανόμενες δόσεις. Κάθε αύξηση όχι περισσότερων από 5 mg πρέπει να ενίεται μέσα σε 20 έως 30 δευτερόλεπτα με διαστήματα 2 λεπτών μεταξύ των διαδοχικών αυξήσεων.

- Σε ενήλικες ηλικίας κάτω από 60 ετών, επαρκεί συνήθως ενδοφλέβια δόση από 0,15 έως 0,2 mg/kg. Σε ενήλικες ηλικίας κάτω των 60 ετών που δεν έχουν λάβει προνάρκωση η δόση μπορεί να είναι υψηλότερη (0,3 έως 0,35 mg/kg ενδοφλέβια). Εάν είναι απαραίτητο για να ολοκληρωθεί η εισαγωγή, μπορεί να χρησιμοποιηθούν αυξήσεις περίπου 25% της αρχικής δόσης του ασθενή. Η εισαγωγή μπορεί αντ' αυτού να ολοκληρωθεί με εισπνεόμενα αναισθητικά. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνολική δόση μέχρι 0,6 mg/kg για την εισαγωγή, αλλά τέτοιες μεγαλύτερες δόσεις μπορεί να παρατείνουν την αποκατάσταση.

- Σε ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών, εξασθενημένους και χρόνια ασθενείς, η δόση είναι 0,1 έως 0,2 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Οι ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών που δεν έχουν λάβει προνάρκωση απαιτούν συνήθως περισσότερη μιδαζολάμη για την εισαγωγή, συνιστάται αρχική δόση 0,15 έως 0,3 mg/kg. Ασθενείς με βαρεία συστηματική νόσο ή άλλη εξασθένηση απαιτούν συνήθως λιγότερη μιδαζολάμη για την εισαγωγή. Αρχική δόση 0,15 έως 0,25 mg/kg είναι συνήθως αρκετή.

ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ή ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

Ενήλικες

Η μιδαζολάμη μπορεί να δοθεί ως κατασταλτικό συστατικό στη συνδυασμένη αναισθησία είτε σε περαιτέρω διακοπτόμενες μικρές ενδοφλέβιες δόσεις (μεταξύ 0,03 και 0,1 mg/kg) είτε σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μιδαζολάμης (μεταξύ 0,03 και 0,1 mg/kg/h) συνήθως σε συνδυασμό με αναλγητικά. Η δόση και τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων ποικίλλουν ανάλογα με την εξατομικευμένη αντίδραση του ασθενή.

Στους ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών, σε εξασθενημένους ή χρόνια ασθενείς, απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις διατήρησης.

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το επιθυμητό επίπεδο καταστολής επιτυγχάνεται με τη σταδιακή τιτλοποίηση της μιδαζολάμης που ακολουθείται είτε από συνεχή έγχυση είτε από μεμονωμένες εφάπαξ δόσεις, σύμφωνα με την κλινική ανάγκη, τη φυσική κατάσταση, την ηλικία και την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ενήλικες

Ενδοφλέβια δόση εφόδου: Θα πρέπει να χορηγούνται αργά 0,03 έως 0,3 mg/kg σε αυξανόμενες δόσεις. Κάθε αυξανόμενη δόση 1 έως 2,5 mg πρέπει να ενίεται μέσα σε 20 έως 30 δευτερόλεπτα σε διαστήματα 2 λεπτών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων. Σε ασθενείς με υπογκαιμία, αγγειοσύσπαση ή υποθερμία η δόση εφόδου πρέπει να μειώνεται ή να παραλείπεται. Όταν η μιδαζολάμη δίδεται μαζί με ισχυρά αναλγητικά, τα τελευταία πρέπει να χορηγούνται πρώτα, έτσι ώστε να μπορούν οι κατασταλτικές δράσεις της μιδαζολάμης να τιτλοποιούνται ακίνδυνα πάνω από οποιαδήποτε καταστολή που προκαλείται από το αναλγητικό.

Ενδοφλέβια δόση διατήρησης: Οι δόσεις μπορούν να κυμανθούν από 0,03 έως 0,2 mg/kg/h. Σε ασθενείς με υπογκαιμία, αγγειοσύσπαση ή υποθερμία θα πρέπει να μειώνεται η δόση διατήρησης. Το επίπεδο καταστολής πρέπει να αξιολογείται τακτικά. Με τη μακροχρόνια καταστολή μπορεί να αναπτυχθεί ανοχή και η δόση μπορεί να πρέπει να αυξηθεί.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας άνω των 6 μηνών

Σε διασωληνωμένους και παιδιατρικούς ασθενείς που υποστηρίζονται με τεχνητή αναπνοή, θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια δόση εφόδου 0,05 έως 0,2 mg/kg αργά μέσα σε τουλάχιστον 2 έως 3 λεπτά για να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση. Η μιδαζολάμη δε θα πρέπει να χορηγείται ως γρήγορη ενδοφλέβια δόση. Η δόση εφόδου ακολουθείται από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με 0,06 έως 0,12 mg/kg/h (1 έως 2 μικρογραμμάρια/kg/min). Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί (γενικά κατά 25% του αρχικού ή του ακόλουθου ρυθμού έγχυσης) όταν απαιτείται, ή μπορούν να χορηγηθούν συμπληρωματικές ενδοφλέβιες δόσεις μιδαζολάμης ώστε να αυξηθεί ή να διατηρηθεί η επιθυμητή δράση.

Κατά την έναρξη έγχυσης μιδαζολάμης σε αιμοδυναμικά επηρεασμένους ασθενείς, η συνηθισμένη δόση εφόδου θα πρέπει να τιτλοποιείται σε μικρές αυξανόμενες δόσεις και ο ασθενής να παρακολουθείται για αιμοδυναμική αστάθεια, π.χ. υπόταση. Αυτοί οι ασθενείς είναι επίσης τρωτοί σε δράσεις αναπνευστικής καταστολής της μιδαζολάμης και απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση του αναπνευστικού ρυθμού και του κορεσμού οξυγόνου.

Νεογέννητα και βρέφη ηλικίας μέχρι 6 μηνών

Η μιδαζολάμη θα πρέπει να δίδεται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, ξεκινώντας από 0,03 mg/kg/h (0,5 μικρογραμμάρια/kg/min) στα νεογέννητα με ηλικία κύησης < 32 εβδομάδες ή 0,06 mg/kg/h (1 μικρογραμμάρια/kg/min) στα νεογέννητα με ηλικία κύησης > 32 εβδομάδες και στα μικρά παιδιά μέχρι 6 μηνών.

Οι ενδοφλέβιες δόσεις εφόδου δε συνιστώνται στα πρόωρα νεογέννητα, νεογέννητα και βρέφη μέχρι 6 μηνών, ίσως η έγχυση μπορεί να χορηγηθεί πιο γρήγορα τις πρώτες ώρες για να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να επαναξιολογείται προσεκτικά και συχνά, ιδιαίτερα μετά από τις πρώτες 24 ώρες ώστε να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση και να μειωθεί έτσι το ενδεχόμενο συσσώρευσης του φαρμάκου.

Απαιτείται ο προσεκτικός έλεγχος του αναπνευστικού ρυθμού και του κορεσμού οξυγόνου.

Στα πρόωρα νεογέννητα, τα νεογέννητα και τα βρέφη κάτω από 15 kg βάρος σώματος, δε συνιστώνται τα διαλύματα μιδαζολάμης με συγκεντρώσεις υψηλότερες από 1 mg/ml. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πρέπει να αραιώνονται σε 1 mg/ml.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη μιδαζολάμη, στις βενζοδιαζεπίνες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- καταστολή με διατήρηση της συνείδησης σε ασθενείς με βαρεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή οξεία αναπνευστική καταστολή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η μιδαζολάμη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν είναι διαθέσιμες οι κατάλληλες για την ηλικία και το μέγεθος εγκαταστάσεις ανάνηψης, δεδομένου ότι η ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης είναι δυνατό να μειώσει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και να προκαλέσει άπνοια. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν εμφανιστεί σοβαρά ανεπιθύμητα καρδιοαναπνευστικά περιστατικά. Αυτά περιλαμβάνουν καταστολή της αναπνοής, άπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια και/ή καρδιακή ανακοπή. Τέτοια απειλητικά για τη ζωή γεγονότα είναι πιθανότερο να εμφανιστούν όταν δίδεται η έγχυση πάρα πολύ γρήγορα ή όταν χορηγείται υψηλή δόση. Οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών είναι ιδιαίτερα τρωτοί στην παρεμπόδιση αεραγωγών και στον υποαερισμό, επομένως είναι ουσιαστικής σημασίας η τιτλοποίηση με μικρές αυξανόμενες δόσεις μέχρι την κλινική δράση και ο προσεκτικός έλεγχος της αναπνευστικής συχνότητας και του κορεσμού του οξυγόνου.

Όταν η μιδαζολάμη χρησιμοποιείται για προνάρκωση είναι υποχρεωτική η επαρκής παρακολούθηση του ασθενή μετά από τη χορήγηση καθώς η εξατομικευμένη ευαισθησία ποικίλλει και είναι δυνατόν τα εμφανιστούν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση μιδαζολάμης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου:

- ενήλικες άνω των 60 ετών
- χρόνια ασθενείς ή εξασθενημένοι ασθενείς, π.χ.
 - ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια,

- ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μειωμένη ηπατική λειτουργία ή με μειωμένη καρδιακή λειτουργία,
- παιδιατρικοί ασθενείς ειδικά εκείνοι με καρδιαγγειακή αστάθεια.

Αυτοί οι ασθενείς υψηλού κινδύνου απαιτούν χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς για πρόωρα σημάδια μεταβολών των ζωτικών λειτουργιών.

Οι βενζοδιαζεπίνες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού ή κατάχρησης ναρκωτικών ουσιών.

Όπως με κάθε ουσία με κατασταλτικές ιδιότητες του Κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή/ και μυοχαλαρωτικές ιδιότητες, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση μιδαζολάμης σε ασθενή που πάσχει από βαρεία μυασθένεια.

Ανοχή

Έχει αναφερθεί κάποια απώλεια της αποτελεσματικότητας όταν η μιδαζολάμη χρησιμοποιήθηκε για μακροχρόνια καταστολή σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Εξάρτηση

Όταν η μιδαζολάμη χρησιμοποιείται για μακροχρόνια καταστολή στις ΜΕΘ, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι είναι δυνατό να αναπτυχθεί φυσική (σωματική) εξάρτηση. Ο κίνδυνος εξάρτησης αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Συμπτώματα στέρησης

Κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης θεραπείας με μιδαζολάμη στις ΜΕΘ, είναι δυνατό να αναπτυχθεί σωματική εξάρτηση. Επομένως, η απότομη διακοπή της θεραπείας συνοδεύεται από συμπτώματα απεξάρτησης. Είναι δυνατό να εμφανιστούν τα παρακάτω συμπτώματα: πονοκέφαλοι, μυαλγίες, άγχος, ένταση, ανησυχία, σύγχυση, οξυθυμία, υποτροπιάζουσα αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης, παραισθήσεις και σπασμοί. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος συμπτωμάτων απεξάρτησης είναι μεγαλύτερος μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας, συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης.

Αμνησία

Η μιδαζολάμη προκαλεί υποστροφική αμνησία (συνήα αυτή η δράση είναι επιθυμητή σε καταστάσεις όπως πριν από και κατά τη διάρκεια χειρουργικών και διαγνωστικών διαδικασιών), η διάρκεια της οποίας συσχετίζεται άμεσα με τη χορηγημένη δόση. Η παρατεταμένη αμνησία μπορεί να παρουσιάσει προβλήματα στους εξωτερικούς ασθενείς, οι οποίοι προγραμματίζουν εξιτήριο μετά από την επέμβαση. Εφόσον λάβουν μιδαζολάμη παρεντερικά, οι ασθενείς θα πρέπει να φεύγουν από το νοσοκομείο ή το θάλλαμο παρακολούθησης μόνο συνοδευόμενοι από κάποιο υπεύθυνο άτομο.

Παράδοξες αντιδράσεις

Παράδοξες αντιδράσεις όπως ταραχή, ακούσιες κινήσεις (συμπεριλαμβανομένων των τονικών /κλονικών σπασμών και του μυϊκού τρόμου), υπερδραστηριότητα, εχθρότητα, αντίδραση οργής, επιθετικότητα, παροξυσμικός ενθουσιασμός και επίθεση, έχουν αναφερθεί ότι εμφανίζονται με τη χρήση της μιδαζολάμης. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν με υψηλές δόσεις ή/ και όταν γίνεται γρήγορα η έγχυση. Υψηλότερη συχνότητα τέτοιων αντιδράσεων έχει αναφερθεί στα παιδιά και τους ηλικιωμένους.

Καθυστερημένη απομάκρυνση της μιδαζολάμης

Η αποβολή της μιδαζολάμης διαφέρει στους ασθενείς που λαμβάνουν ενώσεις οι οποίες αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5)

Η αποβολή της μιδαζολάμης μπορεί επίσης να καθυστερήσει σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, χαμηλό κλάσμα καρδιακής εξώθησης και στα νεογνά (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρόωρα νεογέννητα και νεογέννητα

Λόγω αυξημένου κινδύνου άπνοιας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν καταστέλλονται πρόωρα νεογέννητα και προγενέστεροι πρόωροι ασθενείς. Είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση του αναπνευστικού ρυθμού και του κορεσμού του οξυγόνου. Πρέπει να αποφεύγεται η γρήγορη έγχυση στα νεογέννητα.

Τα νεογέννητα έχουν μειωμένη ή/ και ανώριμη οργανική λειτουργία και είναι επίσης τρωτά στις βαθιές ή/ και παρατεταμένες αναπνευστικές επιδράσεις της μιδαζολάμης. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αιμοδυναμικές δράσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή αστάθεια, η γρήγορη ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Το Midazolam B. Braun 5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα περιέχει 2.2 mg νάτριο ανά मिलίτρο. Κατά τη χορήγηση μεγαλύτερων ποσοτήτων του διαλύματος (π.χ. πάνω από 10,2 ml που αντιστοιχεί σε πάνω από 1 mmol νάτριο) αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα περιορισμού νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της μιδαζολάμης καταλύεται σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Οι αναστολείς και οι επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4), αλλά επίσης και άλλες ενεργές ουσίες (βλ. παρακάτω), μπορούν να οδηγήσουν σε αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με τη μιδαζολάμη.

Δεδομένου ότι η μιδαζολάμη μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό στο πρώτο στάδιο, η χορηγούμενη παρεντερικά μιδαζολάμη επηρεάζεται θεωρητικά λιγότερο από τις μεταβολικές αλληλεπιδράσεις και οι κλινικά σημαντικές συνέπειες θα πρέπει να περιορίζονται.

Ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη και κετοκοναζόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιδαζολάμης από του στόματος με κάποιες αντιμυκητιασικές αζόλες (ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη) αυξάνουν εμφανώς τα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα και παρατείνουν τον χρόνο ημίσειας ζωής της, οδηγώντας σε σημαντική εξασθένιση των δοκιμασιών ψυχικής καταστολής. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής αυξάνονται περίπου από 3 έως 8 ώρες. Όταν δόθηκε μια εφάπαξ δόση μιδαζολάμης για βραχυπρόθεσμη καταστολή, η δράση της μιδαζολάμης δεν ενισχύθηκε ούτε παρατάθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό από την ιτρακοναζόλη, οπότε δεν απαιτείται γι' αυτόν το λόγο μείωση της δόσης. Εντούτοις, η χορήγηση υψηλών δόσεων ή οι μακροχρόνιες εγχύσεις μιδαζολάμης σε ασθενείς που λαμβάνουν ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή κετοκοναζόλη, π.χ. κατά τη διάρκεια παραμονής τους σε μονάδες εντατικής θεραπείας, μπορεί να οδηγήσει σε μακράς διάρκειας υπνωτικές δράσεις, πιθανή καθυστερημένη ανάνηψη και πιθανή καταστολή της αναπνοής, απαιτώντας κατά συνέπεια την προσαρμογή της δόσης.

Βεραπαμίλη και διλτιαζέμη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης με ενδοφλέβια μιδαζολάμη και βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη.

Εντούτοις, όπως ήταν αναμενόμενο, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης ποικίλλουν κατά έναν κλινικά σημαντικό τρόπο όταν συνδυάζεται με αυτούς τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ειδικότερα εμφανίζεται σχεδόν διπλασιασμός της τιμής του χρόνου ημίσειας ζωής και του μέγιστου επιπέδου στο πλάσμα, με συνέπεια μια έντονα μειωμένη απόδοση στις δοκιμασίες συντονισμού και γνωστικής λειτουργίας ενώ προκαλείται βαθιά καταστολή. Όταν χρησιμοποιείται η μιδαζολάμη δια στόματος, συνιστάται συνήθως η προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση όταν χρησιμοποιείται η μιδαζολάμη για βραχύχρονη καταστολή, προσοχή πρέπει να δίδεται όταν χορηγείται ενδοφλέβια μιδαζολάμη ταυτόχρονα με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη.

Αντιβιοτικά Μακρολίδια: Ερυθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιδαζολάμης δια στόματος και ερυθρομυκίνης ή κλαριθρομυκίνης αυξάνει σημαντικά το AUC της μιδαζολάμης στο τετραπλάσιο και αυξάνει παραπάνω από το διπλάσιο τον χρόνο ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης, ανάλογα με τη μελέτη. Παρατηρήθηκαν χαρακτηριστικές μεταβολές στις ψυχοκινητικές δοκιμασίες και υποδεικνύεται η προσαρμογή των δόσεων μιδαζολάμης, όταν χορηγείται δια στόματος, λόγω της σημαντικά καθυστερημένης αποκατάστασης.

Όταν δίδονται μεμονωμένες εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης για βραχυχρόνια καταστολή, η δράση της μιδαζολάμης δεν ενισχύεται ούτε παρατείνεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από την ερυθρομυκίνη, αν και καταγράφηκε μία σημαντική μείωση της κάθαρσης του πλάσματος. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή εάν η ενδοφλέβια μιδαζολάμη χορηγείται ταυτόχρονα με ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη. Δεν έχει παρουσιαστεί καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με τη μιδαζολάμη και άλλα μακρολίδια αντιβιοτικά.

Σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιμετιδίνης (σε δόσεις ίσες ή υψηλότερες από 800 mg/ημέρα) και ενδοφλέβιας μιδαζολάμης αυξάνει ελαφρώς τη δυναμική ισορροπία της συγκέντρωσης της μιδαζολάμης στο πλάσμα, η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε καθυστερημένη αποκατάσταση, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση ρανιτιδίνης δεν έχει καμία επίδραση. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη δεν έχουν επιπτώσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μιδαζολάμης που χορηγείται δια στόματος. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η ενδοφλέβια μιδαζολάμη μπορεί να χορηγείται μαζί με τις συνηθισμένες δόσεις σιμετιδίνης (π.χ. 400 mg/ημέρα) και ρανιτιδίνης χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Σακουιναβίρη

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας μεμονωμένης εφάπαξ δόσης 0,05 mg/kg μιδαζολάμης 3 ή 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση σακουιναβίρης (δόση 1200 mg τρεις φορές ημερησίως) σε 12 υγιείς εθελοντές μείωσε την κάθαρση της μιδαζολάμης κατά 56% και αύξησε το χρόνο ημίσειας ζωής από 4,1 σε 9,5 ώρες. Μόνο οι υποκειμενικές δράσεις της μιδαζολάμης (οπτικές αναλογικές κλίμακες με το στοιχείο "γενική επίδραση φαρμάκων") ενισχύθηκαν από τη σακουιναβίρη. Επομένως, μια μεμονωμένη εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μιδαζολάμης μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με τη σακουιναβίρη. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια παρατεταμένης έγχυσης μιδαζολάμης, συνιστάται μείωση της συνολικής δόσης για να αποφευχθεί η καθυστερημένη αποκατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλοι αναστολείς πρωτεασών: ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, και αμπρεναβίρη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες in vivo μελέτες αλληλεπίδρασης με την ενδοφλέβια μιδαζολάμη και άλλους αναστολείς πρωτεασών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η σακουιναβίρη έχει τη χαμηλότερη δύναμη αναστολής του CYP3A4 σε σχέση με όλους τους αναστολείς πρωτεασών, η μιδαζολάμη θα πρέπει να μειώνεται συστηματικά κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης έγχυσης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς πρωτεασών εκτός από τη σακουιναβίρη.

Καταστολείς ΚΝΣ

Άλλες κατασταλτικές δραστικές ουσίες μπορούν να ενισχύσουν τις δράσεις της μιδαζολάμης. Οι φαρμακολογικές κατηγορίες κατασταλτικών του ΚΝΣ περιλαμβάνουν τα οπιούχα (όταν χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά, αντιβηχικά ή ως συμπληρωματικές θεραπείες), τα αντιψυχωσικά, άλλες βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται ως αγχολυτικά ή υπνωτικά, τη φαινοβαρβιτάλη, τα ηρεμιστικά αντικαταθλιπτικά, τα αντισταμινικά και οι αντιυπερτασικές ουσίες που δρουν κεντρικά.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πρόσθετη καταστολή όταν η μιδαζολάμη συνδυάζεται με άλλες κατασταλτικές δραστικές ουσίες.

Επιπλέον, πρέπει να παρακολουθείται ιδιαίτερος η πρόσθετη αύξηση της αναπνευστικής καταστολής σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με οπιούχα, φαινοβαρβιτάλη ή βενζοδιαζεπίνες. Το αλκοόλ μπορεί να ενισχύσει εμφανώς την κατασταλτική δράση της μιδαζολάμης. Πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά η λήψη αλκοόλ σε περίπτωση χορήγησης μιδαζολάμης.

Λειχηνόχορτο (St. John's wort)

Η μακροχρόνια χρήση ιατρικών προϊόντων με βότανα που περιέχουν λειχηνόχορτο (*Hypericum perforatum*) οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της μιδαζολάμης στο πλάσμα μέσω εκλεκτικής επαγωγής του CYP3A4. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θεραπευτικής δραστηριότητας της

μιδαζολάμης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αυτή η δράση είναι λιγότερο έντονη απ' ό,τι μετά από τη χρήση μιδαζολάμης δια στόματος.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Η ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης μειώνει την ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) των εισπνεόμενων αναισθητικών που απαιτούνται για τη γενική αναισθησία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Ανεπαρκή στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με τη μιδαζολάμη ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλειά της κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα δεν δείχνουν τερατογενή δράση, όμως παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα όπως και με άλλες βενζοδιαζεπίνες. Δεν είναι διαθέσιμο κανένα στοιχείο όσον αφορά εγκυμοσύνες που έχουν εκτεθεί στην ουσία στα πρώτα δύο τρίμηνα της εγκυμοσύνης.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων μιδαζολάμης στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, κατά τη διάρκεια του τοκετού ή όταν χρησιμοποιείται ως σκεύασμα εισαγωγής της αναισθησίας για καισαρική τομή έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη μητέρα ή το έμβρυο (κίνδυνος εισπνοής από τη μητέρα, αρρυθμίες του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, υποτονία, μειωμένος θηλασμός, υποθερμία και αναπνευστική καταστολή στο νεογέννητο).

Επιπλέον, νήπια τα οποία έχουν γεννηθεί από μητέρες που λάμβαναν βενζοδιαζεπίνες χρονικά κατά τη διάρκεια του τελευταίου σταδίου της εγκυμοσύνης μπορεί να έχουν αναπτύξει σωματική εξάρτηση και μπορεί να διατρέξουν κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης στη μεταγεννητική περίοδο.

Συνεπώς, η μιδαζολάμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της για καισαρική τομή.

Ο κίνδυνος για το νεογέννητο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση χορήγησης της μιδαζολάμης για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση κοντά στην ημερομηνία γέννησης.

Η μιδαζολάμη περνάει σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Οι θηλάζουσες μητέρες πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να διακόπτουν το θηλασμό για 24 ώρες μετά από τη χορήγηση της μιδαζολάμης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Καταστολή, αμνησία, μείωση της προσοχής και μειωμένη μυϊκή λειτουργία μπορούν να έχουν επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης ή στο χειρισμό μηχανών. Πριν από τη λήψη της μιδαζολάμης, πρέπει να προειδοποιείται ο ασθενής να μην οδηγήσει όχημα και να μη χειριστεί μηχανή μέχρι να συνέλθει εντελώς. Ο ιατρός πρέπει να αποφασίσει πότε μπορούν να αρχίσουν πάλι αυτές οι δραστηριότητες. Συνιστάται ο ασθενής να συνοδεύεται κατά την επιστροφή του στο σπίτι μετά από το εξιτήριο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως εξής:

Πολύ σπάνιες : < 1 / 10 000 των θεραπευμένων ασθενών, συμπεριλαμβανομένου μεμονωμένων περιπτώσεων

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί (πολύ σπάνια) ότι εμφανίστηκαν μετά από την έγχυση μιδαζολάμης.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας: δερματικές αντιδράσεις, καρδιαγγειακές αντιδράσεις, βρογχόσπασμος, αναφυλακτικό σοκ.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σύγχυση, ευφορία, παραισθήσεις

Παράδοξες αντιδράσεις όπως ταραχή, υπερδραστηριότητα, εχθρότητα, αντίδραση οργής, επιθετικότητα, παροξυσμικός ενθουσιασμός και η επίθεση, έχουν αναφερθεί, ιδιαίτερα σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Υπνηλία και παρατεταμένη καταστολή, μειωμένα αντανακλαστικά, σύγχυση, ευφορία, παραισθήσεις, κόπωση, κεφαλαλγία, ίλιγγος, αταξία, μετεγχειρητική καταστολή, υποστροφική αμνησία, η διάρκεια της οποίας σχετίζεται άμεσα με τη δόση που έχει χορηγηθεί. Η υποστροφική αμνησία μπορεί ακόμα να είναι παρούσα στο τέλος της διαδικασίας και σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί παρατεταμένη αμνησία.

Έχουν αναφερθεί σπασμοί συχνότερα στα πρόωρα νεογέννητα και στα νεογνά.

Η χρήση μιδαζολάμης – ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις – μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σωματικής εξάρτησης μετά από παρατεταμένη ενδοφλέβια χορήγηση, η απότομη διακοπή μπορεί να συνοδεύεται από συμπτώματα στέρησης συμπεριλαμβανομένων των σπασμών στέρησης.

Παράδοξες αντιδράσεις όπως ακούσιες κινήσεις (συμπεριλαμβανομένων των τονικών/ κλονικών κινήσεων και του μυϊκού τρόμου), έχουν αναφερθεί, ιδιαίτερα σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Καρδιακές διαταραχές

Σοβαρές καρδιακές ανεπιθύμητες αντιδράσεις: καρδιακή ανακοπή, μεταβολές του καρδιακού ρυθμού

Αγγειακές διαταραχές

Υπόταση, δράσεις αγγειοδιαστολής

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Βαριές αναπνευστικές παρενέργειες: άπνοια, αναπνευστική καταστολή, δύσπνοια, λαρυγγόσπασμος.

Τα απειλητικά για τη ζωή καρδιακά, αγγειακά και αναπνευστικά γεγονότα είναι πιθανότερο να εμφανιστούν στους ενήλικες άνω 60 ετών και σε εκείνους με προϋπάρχουσα αναπνευστική ανεπάρκεια ή εξασθετισμένη καρδιακή λειτουργία, ιδιαίτερα όταν δίδεται η έγχυση πάρα πολύ γρήγορα ή όταν χορηγείται υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Ναυτία, έμετος, λόξυγκας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Δερματική αναφυλαξία, κνιδωτική αντίδραση, κνησμός.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Ερύθημα και άλγος στην περιοχή έγχυσης, θρομβοφλεβίτιδα, θρόμβωση.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας εμφανίζονται κυρίως με ενίσχυση των φαρμακολογικών αποτελεσμάτων, υπνηλία, διανοητική σύγχυση, λήθαργος και χαλάρωση των μυών ή παράδοξη διέγερση. Σοβαρότερα συμπτώματα θα ήταν: έλλειψη αντανακλαστικών, υπόταση, καρδιοαναπνευστική καταστολή, άπνοια και κώμα.

Θεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται μόνο η παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Στο χειρισμό της υπερδοσολογίας πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στις αναπνευστικές και καρδιαγγειακές λειτουργίες στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Ο ανταγωνιστής βενζοδιαζεπινών, η φλουμαζενίλη ενδείκνυται σε περίπτωση βαρειάς δηλητηρίασης που συνοδεύεται από κώμα ή αναπνευστική καταστολή. Προσοχή πρέπει να δίδεται στη χρήση της φλουμαζενίλης σε περίπτωση μικτής υπερδοσολογίας φαρμάκων σε ασθενείς με επιληψία που θεραπεύονται ήδη με βενζοδιαζεπίνες. Η φλουμαζενίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που θεραπεύονται με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν επιληψία, ή σε ασθενείς με ανωμαλίες στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (παράταση QRS ή QT).

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγωγα βενζοδιαζεπίνης, κωδικός ATC: N05C D08.

Η μιδαζολάμη είναι ένα παράγωγο της ομάδας των ιμιδαζοβενζοδιαζεπινών. Η ελεύθερη βάση είναι μια λιπόφιλη ουσία με χαμηλή διαλυτότητα στο νερό.

Το βασικό άζωτο στη θέση 2 του συστήματος δακτυλίων της ιμιδαζοβενζοδιαζεπίνης επιτρέπει στην ενεργή ουσία της μιδαζολάμης να σχηματίζει υδατοδιαλυτά άλατα με οξέα. Αυτά παράγουν ένα σταθερό και καλά ανεκτό ενέσιμο διάλυμα.

Η φαρμακολογική δράση της μιδαζολάμης χαρακτηρίζεται από σύντομη διάρκεια λόγω του γρήγορου μεταβολικού μετασχηματισμού. Η μιδαζολάμη έχει μία ηρεμιστική και υπνωτική δράση έντονης έντασης. Ασκει επίσης αγχολυτική, σπασμολυτική και μυοχαλαρωτική επίδραση. Μετά από ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση εμφανίζεται υποστροφική αμνησία σύντομης διάρκειας (ο ασθενής δε θυμάται τα γεγονότα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της μέγιστης δραστηριότητας της ένωσης).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση μετά από ενδομυϊκή ένεση

Η απορρόφηση της μιδαζολάμης από το μυϊκό ιστό είναι γρήγορη και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται μέσα σε 30 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από ενδομυϊκή ένεση είναι πάνω από 90 %.

Απορρόφηση μετά από ορθική χορήγηση

Μετά από ορθική χορήγηση η μιδαζολάμη απορροφάται γρήγορα. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος επιτυγχάνεται σε περίπου 30 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 50%.

Κατανομή

Όταν η μιδαζολάμη εγχέεται ενδοφλεβίως, η καμπύλη πλάσματος συγκέντρωσης-χρόνου παρουσιάζει μια ή δύο ευδιάκριτες φάσεις κατανομής. Ο όγκος κατανομής σε δυναμική ισορροπία είναι 0.7-1.2 l/kg. Το 96 – 98% της μιδαζολάμης βρίσκεται συνδεδεμένη στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το σημαντικότερο μέρος της δέσμευσης των πρωτεϊνών του πλάσματος οφείλεται στη λευκωματίνη. Υπάρχει μια αργή και ασήμαντη μετάβαση της μιδαζολάμης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Στους ανθρώπους, έχει αποδειχτεί ότι η μιδαζολάμη περνάει τον πλακούντα αργά και για να εισέλθει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Μικρές ποσότητες μιδαζολάμης βρίσκονται στο ανθρώπινο γάλα.

Μεταβολισμός

Η μιδαζολάμη αποβάλλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου μέσω βιολογικού μετασχηματισμού. Το κλάσμα της δόσης που εξάγεται από το ήπαρ έχει υπολογιστεί στα 30 – 60 %. Η μιδαζολάμη υδροξυλιώνεται από το ισοένζυμο 3A4 του κυτοχρώματος P450 και ο σημαντικότερος μεταβολίτης στα ούρα και το πλάσμα είναι η άλφα-υδροξυμιδαζολάμη. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της άλφα-υδροξυμιδαζολάμης είναι 12% της μητρικής ένωσης. Η άλφα-υδροξυμιδαζολάμη είναι φαρμακολογικά ενεργή, αλλά συμβάλλει μόνο ελάχιστα (περίπου 10%) στις δράσεις της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης.

Αποβολή

Σε υγιείς εθελοντές, ο χρόνος ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης είναι μεταξύ 1,5 – 2,5 ώρες. Η κάθαρση πλάσματος είναι 300 – 500 ml/λεπτό. Η μιδαζολάμη εκκρίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού (60 – 80% της δόσης που έχει εγχυθεί) και ανακτάται ως άλφα-υδροξυμιδαζολάμη συνδεδεμένη με γλουκουρονικό οξύ. Λιγότερο από 1% της δόσης ανακτάται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της άλφα-υδροξυμιδαζολάμης είναι συντομότερος από 1 ώρα. Όταν η μιδαζολάμη δίδεται με ενδοφλέβια έγχυση, οι κινητικές ιδιότητες αποβολής της δε διαφέρουν από εκείνες μετά από εφάπαξ ένεση.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Στους ενήλικους άνω από 60 ετών, ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να παραταθεί μέχρι τέσσερις φορές.

Παιδιά

Το ποσοστό ορθικής απορρόφησης στα παιδιά είναι παρόμοιο με αυτό στους ενήλικες αλλά η βιοδιαθεσιμότητα είναι χαμηλότερη (5 – 18%). Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από ενδοφλέβια και ορθική χορήγηση είναι συντομότερος στα παιδιά 3 – 10 ετών (1 – 1.5) σε σχέση με αυτόν στους ενήλικους. Η διαφορά συμφωνεί με μία αυξημένη μεταβολική κάθαρση στα παιδιά.

Νεογέννητα

Στα νεογέννητα ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά μέσον όρο 6 – 12 ώρες, πιθανώς λόγω της ανωριμότητας του ήπατος και η κάθαρση είναι μειωμένη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παχύσαρκοι

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι μεγαλύτερος στους παχύσαρκους απ' ότι στους μη-παχύσαρκους ασθενείς (5,9 έναντι 2,3 ωρών). Αυτό οφείλεται σε μια αύξηση περίπου 50% του όγκου κατανομής που προσαρμόζεται για το συνολικό βάρος σώματος. Η κάθαρση δεν είναι σημαντικά διαφορετική στους παχύσαρκους σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Ο χρόνος ημίσειας ζωής στους κίρρωτικούς ασθενείς μπορεί να είναι μεγαλύτερος και η κάθαρση μικρότερη σε σύγκριση με εκείνη στους υγιείς εθελοντές (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Ο χρόνος ημίσειας ζωής στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι παρόμοιος με εκείνον στους υγιείς εθελοντές.

Σοβαρά άρρωστοι ασθενείς

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης παρατείνεται μέχρι έξι φορές στον σοβαρά άρρωστο ασθενή.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με αυτόν στα υγιή άτομα (βλέπε 4.4 παράγραφο).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sodium chloride,
Hydrochloric acid 10 %,
Water for injections.

6.2 Ασυμβατότητες

Το Midazolam B. Braun μπορεί να είναι ασύμβατο με αλκαλικά παρεντερικά παρασκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων των διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής με αλκαλικό pH.

Η μιδαζολάμη δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν διττανθρακικά ή άλλα αλκαλικά διαλύματα, αμινογλυκοσίδια, αμοξικιλίνη, αμινοφυλλίνη, φωσφορικά άλατα ή φαινοθειαζίνες λόγω χημικής ασυμβατότητας και εμφάνισης ιζήματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με διαλύματα δεξτράνης.

Δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλα διαλύματα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6

Ασυμβατότητα των παρασκευασμάτων μιδαζολάμης με ενέσιμα παρασκευάσματα των παρακάτω δραστικών ουσιών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία:

ακικλοβίρη	ιμιπενέμη
αλβουμίνη	νατριούχος μεζλοκιλλίνη
αλτεπλάση (ανθρώπινος παράγοντας ενεργοποίησης πλασμινογόνου)	νατριούχος ομεπραζόλη
νατριούχος αμοξικιλίνη	νατριούχος φαινοβαρβιτόνη
νατριούχος ακεταζολαμίδη	νατριούχος φαινυτοΐνη
βουμετανίδη	εννεαϊκή φερφенаζίνη
δεξαμεθαζόνη -21-διϋδρογονοφωσφορική	τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη
διαζεπάμη	τρομεταμόλη
διμενυδρινάτη	ουροκινάση
δινατριούχος μεθοτρεξάτη	
ενοξιμόνη	
φλεκαϊνίδη οξική	
φθοριοουρακίλη	
φολικό οξύ	
νατριούχος φοσκαρνέτη	
νατριούχος φουροσεμίδη	

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος στη συσκευασία πώλησης

Γυάλινη φύσιγγα:	3 χρόνια
Φύσιγγα πολυαιθυλενίου:	2 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά από την αραιώση σύμφωνα με τις οδηγίες

Η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και για 3 ημέρες σε 5 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, θα πρέπει τα διαλύματα να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά από την παρασκευή. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι εν χρήσει ώρες αποθήκευσης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δε θα πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες σε 2 έως 8 °C, εκτός αν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Φύσιγγες άχρωμου γυαλιού, τύπου I,
περιέχουν: 1 ml, Μεγέθη συσκευασίας: Συσκευασίες των 10 φυσιγγων
- Φύσιγγες άχρωμου γυαλιού, τύπου I,
περιέχουν: 3 ml, Μεγέθη συσκευασίας: Συσκευασίες των 10 φυσιγγων
- Φύσιγγες άχρωμου γυαλιού, τύπου I,
περιέχουν: 10 ml, Μεγέθη συσκευασίας: Συσκευασίες των 5 ή 10 φυσιγγων
- Διάφανες πλαστικές φύσιγγες πολυαιθυλενίου, (χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο, LDPE)
περιέχουν: 10 ml,
Μεγέθη συσκευασίας: Συσκευασίες των 4, 10 ή 20 φυσιγγων

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το προϊόν διατίθεται σε περιέκτες μιας δόσης. Το αχρησιμοποίητο περιεχόμενο των ανοιγμένων φυσιγγων πρέπει να απορριφθεί αμέσως.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Το Midazolam B. Braun μπορεί να αραιωθεί σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), διάλυμα γλυκόζης 5%, διαλύματα Ringers και Hartmann, με προκύπτουσα συγκέντρωση 15 mg μιδαζολάμης ανά 100 – 1000 ml του διαλύματος έγχυσης.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Γερμανία

Ταχυδρομική διεύθυνση:
34209 Melsungen, Γερμανία

Τηλέφωνο: +49/5661/71-0
Φαξ: +49/5661/71-4567

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

BIOΣΕΡ ΑΕ
9^ο χλμ. Τρικάλων – Λάρισας
42100 Ταξίαρχες Τρικάλων

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

...56002/30-08-2007

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

...30/08/2007

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ