

B.) KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. Tıbbi Farmasötik Ürünün Adı: Demizolam 5 mg/5 ml IM/IV
2. Kalitatif ve Kantitatif Terkibi:

Beher ml. ampulde:

Beher ml. ampulde:

Midazolam 1.0 mg
Sodyum klorür 8.81 mg
Hidroklorik asit % 3,7 0.64-1.61 mg
Enjeksiyonluk sukm..... 1.0 ml

3. Farmasötik Formu: Enjektabl Solüsyon İçeren Ampul
4. Klinik Bilgiler:

4.1. Terapötik Endikasyonu

Anestezi öncesi premedikasyon (i.m. uygulama),

Lokal anestezi altında gerçekleştirilen diyagnostik veya cerrahi girişimlerden önce bazal sedasyon oluşturmak (i.v. uygulama),

Anestezinin başlatılması ve devamlılığını sağlamak, yetişkinlerde inhalasyon anestezisinde başlangıç ilacı olarak veya toplam i.v. anestezinin de dahil olduğu kombine anestezide uyku başlatmak (i.v. enjeksiyon ve i.v. enfüzyon uygulaması),

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda uzun süreli sedasyon sağlamak (bolus enjeksiyon ya da sürekli enfüzyon şeklindeki i.v. uygulama),

Çocuklarda ketamin ile kombine edilerek ataraljezi başlatmak (i.m. uygulama).

4.2. **Kontrendikasyonları**

Benzodiazepinlere veya formülün ihtiva ettiği diğer yardımcı maddelere karşı hassasiyeti olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir. Ayrıca; myasthenia gravis, ciddi solunum yetmezliği, dar açılı glokom; alkol, hiptonik, nöroleptik, antidepresan veya lityum ile akut zehirlenmede, ciddi karaciğer fonksiyon yetersizliklerinde kullanılmamalıdır.

4.3. **Kullanım Şekli ve Dozu:**

DEMİZOLAM AMPUL, KLİNİK KULLANIMA MAHSUSTUR.

Standart doz:

Midazolam yavaş uygulamayı ve her hastada ayrı dozlamayı gerektiren potent bir sedatif ajandır.

Doz her bireyde ayrı ayarlanmalı ve hastanın klinik gereksinimi, fiziksel durumu, yaşı ve kullanmakta olduğu ilaçlara bakılarak, istenen sedasyon düzeyine erişilmesi için titre edilmelidir.

60 yaşın üzerindeki erişkinlerde, güçsüz düşmüş veya kronik hastalığı olanlarda doz dikkatle artırılmalı ve her bir hastayla ilgili özel faktörler dikkate alınmalıdır.

a) Bilinçli sedasyon

Tanısal veya cerrahi müdahaleden önce bazal (bilinçli) sedasyon için Demizolam Ampul i.v. yolla uygulanır. Doz her hastada ayrı ayarlanmalı, titre edilmeli ve tek veya hızlı bolus enjeksiyonla uygulanmamalıdır. Sedasyonun başlangıcı hastanın fiziksel durumuna ve dozlamamanın ayrıntılarına (uygulama hızı, doz miktarı) göre her hastada farklı olabilir. Gerekirse, bireyin durumuna göre sonraki dozlar uygulanabilir. İlaç enjeksiyondan sonra yaklaşık 2 dakika içinde etki gösterir ve maksimum etki 3 dakika içindedir.

Erişkinler

Demizolam Ampulün i.v. enjeksiyonu hızı yaklaşık 1 mg/30 saniye olacak şekilde yavaş uygulanmalıdır.

60 yaşın altındaki erişkinlerde ilk doz işleme başlanmadan 5-10 dakika önce uygulanan 2.5 mg'dır. Gerektiğinde 1 mg'lık dozlarla devam edilebilir. Toplam ortalama dozun 3.5-7.5 mg arasında değiştiği saptanmıştır. 5.0 mg'ın üzerindeki toplam dozun uygulanması genelde gerekmez.

60 yaşın üzerindeki erişkinlerde, güçsüz düşmüş veya kronik hastalığı olanlarda ilk doz, işleme başlanmadan 5-10 dakika önce uygulanmalı ve 1.0 mg civarına düşürülmelidir. Gerektiğinde 0.5-1 mg'lık dozlarla devam edilebilir. Bu hastalarda maksimum etkiye daha yavaş ulaşıldığından fazladan verilecek midazolam dozu çok yavaş ve dikkatli biçimde titre edilmelidir. Genelde toplam 3.5 mg'ın üzerindeki dozlara gerek duyulmaz.

Çocuklar

Intramüsküler uygulama

Çocuklarda işleme başlanmadan 5-10 dakika önce 0.1-0.15 mg/kg'lık doz uygulanır. Daha gergin hastalara 0.5 mg/kg uygulanabilir. Genelde toplam 10.0 mg'ın üzerindeki dozlara gerek duyulmaz.

Intravenöz uygulama

Demizolam Ampul, istenen klinik etkiye ulaşılan kadar yavaş titre edilmelidir. İlk midazolam dozu 2-3 dakika içinde uygulanmalıdır. İşleme başlamadan veya dozu tekrarlamadan önce sedatif etkinin tam anlamıyla değerlendirilmesi için 2-3 dakika beklenmesi uygundur. Daha ileri düzeyde sedasyon gerekirse, istenen sedasyon düzeyine erişinceye kadar küçük artışlarla titrasyona devam edilir. Bebeklerde ve 5 yaşın altındaki çocuklarda büyük çocuklara ve adolesanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek dozlara gerek duyulabilir.

1.6 aylıktan küçük pediyatrik hastalar: Entübe edilmeyen, 6 aylıktan küçük pediyatrik hastalarla ilgili bilgiler sınırlıdır. 6 aylıktan küçük pediyatrik hastalar solunum yolu tıkanmasına ve hipoventilasyona daha duyarlı olduklarından, klinik etki sağlanana kadar küçük artışlarla titrasyon yapılması ve dikkatli izleme şarttır.

2. 6 aylık-5 yaş arasındaki pediyatrik hastalar: İlk doz 0.05-0.1 mg/kg'dır. İstenen son noktaya ulaşılması için toplam 0.6 mg/kg'lık doza gerek duyulabilir; ancak 6 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır.

3. 6-12 yaşlarındaki pediyatrik hastalar: İlk doz 0.025-0.05 mg/kg'dır; toplam doz 0.4 mg/kg'a kadar olabilir; maksimum 10 mg uygulanabilir.

4. 12-16 yaşlarındaki pediyatrik hastalar: Erişkinlerle aynı doz uygulanır.

b) Anestezi

Premedikasyon: İşlemden hemen önce uygulanan Demizolam Ampulü premedikasyonu sedasyon sağlar (uykunun veya uyuklamanın endüksiyonu ve kavrayışta azalma) ve ameliyat öncesinde belleği zayıflatır.

Demizolam Ampul, antikolinergik maddelerle beraber de uygulanabilir.

Bu endikasyonda, Demizolam Ampulü anestezi endüksiyonundan 20-60 dakika önce i.m. yolla büyük kas kütlelerinin derinlerine uygulanmalıdır.

Erişkinler

Ameliyat öncesi sedasyonun sağlanması (uykunun veya uyuklamanın endüksiyonu ve kavrayışta azalma) ve ameliyat öncesinde belleği zayıflatmak için düşük riskli erişkinlerde (ASA Fiziksel Durum I ve II ve 60 yaşın altındaki hastalar) önerilen doz 0.07-0.1 mg/kg'dır (yaklaşık 5 mg).

Demizolam, yaşlı hastalara, güçsüz düşmüş veya kronik hastalığı olanlara uygulanacağı zaman doz azaltılmalı ve her hastada ayrı ayarlanmalıdır. Aynı anda narkotik kullanılmıyorsa 0.025- 0.05 mg/kg'lık doz uygulanması önerilir. Klasik doz 2-3 mg'dır. Aşırı uyuklamaya yol açacağından 70 yaşın üzerindeki hastalarda i.m. Demizolam, dikkatle ve hastayı sürekli izleyerek uygulanmalıdır.

Çocuklar

1-15 yaşındaki çocuklarda vücut ağırlığıyla ilgili olarak erişkinlerdekinden orantılı olarak daha yüksek dozların uygulanması gerekir. 0.08-0.2 mg/kg'lık doz sınırlarında verilen i.m. Demizolamın etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Demizolamın anestezi endüksiyonundan 30-60 dakika önce büyük kas kütlelerinin derinlerine uygulanması önerilir.

Endüksiyon:

Erişkinler

Başka anestetik ajanlar uygulanmadan önce anestezi endüksiyonu için Demizolam kullanıldığında hastaların verdikleri yanıtlar değişebilir. Doz hastanın yaşına ve klinik

durumuna bakılarak istenen etkiye ulaşılmaya kadar titre edilmelidir. Başka i.v. ajanlar uygulanmadan önce anestezi endüksiyonu için Demizolam kullanıldığında, her bir ajanın ilk dozu anlamlı derecede azaltılabilir (genel başlangıç dozunun % 25'ine kadar). İstenen anestezi düzeyine aşamalı titrasyonla ulaşılır. Demizolamın i.v. endüksiyon dozu küçük artışlarla yavaş uygulanmalıdır. Birbirini izleyen artışlar arasında 2 dakika bırakacak biçimde 20-30 saniye içinde 5 mg'ı geçmeyen artışlar enjekte edilmelidir.

60 yaşın altındaki normal erişkinlerde 20-30 saniye içinde, i.v. yolla uygulanan ve etki sağlanması için 2 dakika beklenen 0.15-0.2 mg/kg'lık doz yeterli olur. Düşük riskli (ASA I ve II) ameliyata uygun, yaşlı hastalarda 0.2 mg/kg'lık başlangıç dozu önerilir. Şiddetli sistemik hastalığı olanlarda veya güçsüz düşmüşlerde daha da düşük doz yeterli olabilir.

Premedikasyon uygulanmamış, 60 yaşın altındaki erişkinlerde doz daha yüksek olabilir (0.3-0.35 mg/kg); bu doz 20-30 saniye içinde i.v. yolla uygulanır ve etki görülmesi için 2 dakika beklenir. Endüksiyon tamamlanmak isteniyorsa hastanın başlangıç dozunun yaklaşık % 25'i kadar artışlar yapılabilir. Endüksiyon inhalasyonla alınan, uçucu, sıvı anestetik maddelerle de tamamlanabilir. Dirençli vakalarda endüksiyon için toplam 0.6 mg/kg'lık doz kullanılabilir, ancak bu tip büyük dozlar iyileşme dönemini uzatabilir.

Premedikasyon uygulanmamış yaşlılarda genelde endüksiyon için daha düşük Demizolam dozu gerekir; başlangıç dozu olarak 0.3 mg/kg önerilir. Premedikasyon uygulanmamış şiddetli sistemik hastalığı olanlarda veya başka nedenlerle güçsüz düşenlerde endüksiyon için daha düşük Demizolam dozuna gerek duyulur. Başlangıç dozu olarak 0.2-0.25 mg/kg yeterlidir; bazı olgularda 0.15 mg/kg kadar düşük dozlar yeterli olabilir.

Çocuklar

Mevcut bilgiler sınırlı olduğundan çocuklarda anestezi endüksiyonu için Demizolam önerilmez.

İdame dozu

Erişkinler

İstenen bilinçsizlik düzeyinin idamesi için ya aralıklı olarak uygulanan küçük i.v. dozları (0.03- 0.1 mg/kg arasında değişir) veya sürekli i.v. Demizolam enfüzyonu (saatte 0.03-0.1 mg/kg arasında değişir) tipik olarak analjeziklerle beraber uygulanır. Doz ve dozların arasındaki aralıklar hastanın bireysel yanıtına göre değişir. 60 yaşın üzerindeki erişkinlerde güçsüz düşmüş veya kronik hastalığı olanlarda daha düşük idame dozları gerekebilir.

Çocuklar

Anestezi için ketamin alanlarda (ataraljezi) 0.15-0.20 mg/kg'lık i.m. Demizolam dozu gerekir. 2-3 dakika sonra yeterli derecede derin uyku düzeyine erişilir.

c) Yoğun bakım ünitesinde i.v. sedasyon

İstenen sedasyon düzeyine erişmek için Demizolam dozu hastanın klinik gereksinimine, fiziksel durumuna, yaşına ve kullanmakta olduğu ilaçlara bakılarak, sürekli enfüzyondan veya aralıklı bolustan sonra aşamalı olarak titre edilmelidir. Midazolamın 14 günü aşan uygulamaları klinik çalışmalarla araştırılmamış olup birkaç günü aşan uygulamalarda, Midazolamın enfüzyon hızı; ilaç birikimi ve geç kendine gelme riski açısından günlük olarak kontrol edilmelidir. Rütin bir önlem olarak sedasyon düzeyi izlenmelidir.

Erişkinler

İ.v. yükleme dozu artışlarla yavaş uygulanmalıdır. 1-2.5 mg'lık artışlar, birbirini izleyen artışlar arasında 2 dakika beklenerek, 20-30 saniye içinde enjekte edilmelidir. İv. yükleme dozu 0.03- 0.3 mg/kg arasında değişir, ancak genelde 15 mg'ın üzerinde toplam doza ihtiyaç duyulmaz. Hipovolemik, vazokonstriksiyonlu veya hipotermik hastalarda yükleme dozu azaltılmalı veya atlanmalıdır. Demizolam patent analjeziklerle beraber verilecekse, analjezikten kaynaklanan sedasyondan sonra Demizolamın etkilerinin güvenle titre edilebilmesi için analjezik daha önce verilmelidir. İdame dozu 0.03-0.2 mg/kg/h arasında değişir. Hipovolemik, vazokonstriksiyonlu veya hipotermik hastalarda idame dozu azaltılmalıdır. Sedasyon düzeyi hastanın durumu izin veriyorsa düzenli olarak izlenmelidir.

Çocuklar

İstenen klinik etkinin sağlanması için 0.05-0.2 mg/kg'lık i.v. Demizolam dozu en azından 2-3 dakika süreyle (Demizolam, hızlı intravenöz doz biçiminde verilmemelidir) uygulanmalıdır ve daha sonra saatte 0.06-0.12 mg/kg'lık (dakikada 1-2 m/kg) dozla sürekli i.v. enfüzyon yapılır. Enfüzyon hızı gerekirse artırılabilir veya azaltılabilir (genelde ilk veya sonraki enfüzyon hızının % 25'i oranında) veya istenen etkinin artırılması ya da korunması için destekleyici i.v. Demizolam dozları uygulanabilir. Hemodinamik dengesi bozulmuş hastalarda Demizolam enfüzyonuna başlanırken klasik yükleme dozu küçük artışlarla titre edilmelidir ve hasta hemodinamik dengesizlikler açısından (örneğin, hipotansiyon) izlenmelidir. Bu hastalar Demizolamın solunum depresan etkisine karşı da duyarlıdır ve solunum hızı ve oksijen saturasyonu açısından dikkatle izlenmelidirler.

Yenidoğanlar

Demizolam, 32 haftadan küçük yenidoğanlarda ilk doz saatte 0.03 mg/kg (dakikada 0.5 m/kg) veya 32 haftadan büyük yenidoğanlarda ilk doz saatte 0.06 mg/kg (dakikada 1 mg/kg) olacak şekilde sürekli enfüzyonla verilebilir. İntravenöz yükleme dozları yenidoğanlarda uygulanmamalıdır, onun yerine terapötik plazma düzeylerine ulaşılması için ilk birkaç saatte enfüzyon daha hızlı yapılabilir. Etkili olası en düşük dozu uygulamak ve ilacın birikmesi potansiyelini azaltmak için -özellikle de ilk 24 saatte- enfüzyon hızı dikkatle ve sık sık izlenmelidir.

Enfüzyon çözeltileri ile birlikte kullanımı: Demizolam ampul; % 0.9 sodyum klorür, % 5 ve % 10 dekstroz, % 5 levüloz, Ringer ve Hartmann solüsyonları ile 100-1000 ml enfüzyon solüsyonu içinde 15 mg midazolam oranında seyreltilir. Bu solüsyonlar, oda sıcaklığında 24 saat veya 5°C'de 3 gün, fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklı kalır.

Geçimsizlikleri

Midazolamın enjeksiyonluk çözeltileri, dekstroz içindeki % 6 Macrodex solüsyonu ile seyretilmemelidir.

Demizolam Ampul, alkali özellikteki enjeksiyon preparatları ile karıştırılmamalıdır. Özellikle sodyum bikarbonat ampulleri ile kısa sürede ve belirgin bir şekilde çökelti oluşturmaktadır.

Midazolam çözeltileri; dimenhidrinat, pentobarbital sodyum, perfenazin, ranitidin veya tiyopental sodyum ile karıştırılırsa, hemen beyaz renkli bir çökelti meydana gelir. Metotreksat sodyum ile sarı renkli bir çökelti oluşur.

4.4. Uyarılar /Önlemler:

Demizolam Ampul, sadece yaşa ve büyüklüğe uygun resüsitasyon yapılabilen yerlerde uygulanmalıdır. Midazolam, i.v. uygulanmasından sonra, miyokard kasılmasını deprese edebilir veya apneye yol açabilir. Ayrıca solunum depresyonu ve hatta solunum durması gözlenmiş olup, kısa sürede farkedilmediği bazı vakalarda ölümcül veya serebral hipoksiye neden olmuştur. Bu tip yaşamı tehdit eden olaylar; 60 yaşın üzerindeki hastalarda, solunum yetmezliği olanlarda, kardiyak işlevi bozulmuş hastalarda ve kardiyovasküler bozukluğu olan pediyatrik hastalarda, özellikle de enjeksiyon çok hızlı yapıldığında veya yüksek doz uygulandığında daha sık görülür.

Çok yüksek dozda veya çok hızlı Demizolam Ampul uygulamaları, yaşamı tehdit eden solunum durmasına yol açabildiğinden, ilacın uygulanması sırasında acil önlemler hazır bulundurulmalıdır.

Yüksek risk grubunda yer alan hastalara uygulanırken özel dikkat sarf edilmelidir. Bu kategoriye aşağıdaki hastalar dahildir:

- 60 yaş ve üstü yaşlı hastalar,
- Genel durumu güçsüz olan kişiler,
- Aşırı şişman kişiler,
- Kronik solunum yetmezliği olan hastalar,
- Kronik böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalar,
- Kardiyovasküler bozukluğu olan pediatrik hastalar.

Bu kişilerde doz ve enfüzyon hızı azaltılmalı ve kişiye göre ayarlanmalıdır. Hastalar devamlı izlenmeli, özellikle yaşamsal fonksiyonlara ait erken belirtiler açısından özel dikkat sarf edilmelidir.

Benzodiazepinler, alkol ve uyuşturucu madde bağımlılığı hikayesi olan kişilerde aşırı dikkatle kullanılmalıdır.

Merkezi sinir sistemi depresanı ve/veya kas gevşetici özelliklere sahip diğer ilaçlarda olduğu gibi, myastenia gravis hastalarına uygulanırken, bu hastalardaki kas güçsüzlüğü göz önünde bulundurulmalı, uygulandığında hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilmektedir.

Şizofreni ve endojen depresyona sahip olan hastalarda akut psikozların ağırlaşma olasılığı nedeniyle, bu gibi hastalarda özel önlemler alınmalıdır. Yüksek dozlar ve hızlı uygulamalardan sonra, negatif yan etkilerin riski oldukça yüksektir.

Yoğun Bakım Üniteleri'nde Uzun Süreli Kullanım Sorunları

Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla uzun süreli kullanımdan sonra etkinlik kaybı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu tür kullanımlardan sonra, doza ve tedavi süresine bağlı olarak fiziksel bağımlılık meydana gelebilir. Tedavinin aniden kesilmesi ile; baş ağrısı, kas ağrısı, anksiyete, gerginlik, konfüzyon, iritabilite (kolayca uyarılabilme), ruh hali değişimi, halüsinasyon ve konvülsiyon gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bu semptomların oluşma riski tedavinin aniden kesilmesiyle artabileceğinden, midazolam dozunun kademeli olarak azaltılması önerilir.

Paradoksal Reaksiyonlar

Yüksek dozda veya hızlı Demizolam uygulamasından sonra ajitasyon, istemsiz hareketler (tonik/klonik konvülsiyonlar ve kas temuru, hiperaktivite, düşmanlık, saldırganlık vb. paradoksal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu tür reaksiyonlara en yüksek eğilim insidansı, çocuklarda ve yaşlılarda görülmüştür. Özellikle sitokrom P 450 IIIA tipi karaciğer enzim inhibitörü ilaçlarla (azol tipi antimikotikler ve makrolid sınıfı antibiyotiklerle) aynı anda intravenöz olarak uygulanan Midazolamın hipnotik etkisi uzayabilir ve hastaneden çıkmadan önceki 3 saatlik süre yeterli olmayabilir. Bu gibi inhibitör maddeler, Midazolamın plazma konsantrasyonunu belirgin miktarda artırır. Bu ilaçlarla kombine tedaviden kaçınılmalı, eğer bu mümkün değilse, Midazolamın dozu azaltılmalıdır.

Amnezi

Demizolam Ampul'ün uygulanmasından sonraki sürelerde doza bağlı hafıza kaybına neden olur (anterograd amnezi). Uzun süren hafıza kayıpları ayakta tedavi edilen hastalarda problem yaratabilir (uzun süreli amnezi). Hasta uygulamadan sonra 3 saat süre ile hastaneyi terk etmemeli ve ardından sorumlu bir kişi nezaretinde evine gitmelidir.

Araba veya Makine Kullanma Becerisine Yönelik Etki

Midazolam uygulanan hastaların, uygulamadan sonra 12 saat süre ile araç ve makine kullanmalarına izin verilmemelidir. Bu süre, uzun bir sedasyondan, tekrarlanan veya uzun süreli bir uygulamadan veya aynı anda uygulanan MSS'ine etkili sedatif ilaçlardan sonra daha da uzatılmalıdır.

Vaktinden Önce Doğan Bebekler (Preterm) ve Yenidoğanlar

Trakeaları entübe edilmemiş preterm ve daha önceden preterm hastalarına sedasyon yapılırken, apne riskinde artış nedeniyle aşırı dikkatli olunması önerilir. Neonatal popülasyonunda hızlı enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Yenidoğanlarda organların fonksiyonu azalmış ve/veya organlar henüz olgunlaşmamış olup, ayrıca midazolamın derin ve/veya uzun süreli solunumsal etkilerine duyarlıdırlar.

Gebelik ve Emzirme ile İlgili Uyarılar: (Gebelik Kategorisi D)

Midazolamın gebelik sırasındaki güvenliği ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Benzodiazepinler daha güvenli bir seçenek olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Zorunlu olarak kullanılması halinde, farmakolojik etkilerine bağlı olarak, yenidoğanda hipertermi, hipotoni, emzirmenin azalması ve orta derecede solunum depresyonu gibi etkiler beklenmelidir. Ayrıca gebeliğin son dönemlerinde uzun süre ile benzodiazepin kullanan annelerin bebeklerinde fiziksel bağımlılık gelişebilir ve doğum sonrası dönemde ilacın kesilmesine bağlı semptom riski artabilir. Midazolam anne sütüne geçtiğinden, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

4.5. Yan Etkiler/Advers Etkiler:

Midazolam'ın parenteral uygulamasından sonra görülen en yaygın advers etki, yaşamsal fonksiyonlardaki değişikliklerdir.

Demizolam Ampul'ün enjeksiyonundan sonra aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir:

Kardiyovasküler bozukluklar

Özellikle solunum hacminin azalması ve/veya solunum sayısının azalması ve apne en sık görülenlerdir. Apne kısa süreli olup, solunum hemen ve kendiliğinden başlar. **Intravenöz enjeksiyondan sonra, kalp ve akciğer fonksiyonlarıyla ilgili; solunum depresyonu ile solunum ve/veya kalp durması (bazı vakalarda ölümcül) gibi istenmeyen etkiler gözlenmiştir.** Bu gibi yaşamı tehdit eden durumlar, özellikle yaşlı veya solunum yetersizliği olan hastalarda, özellikle enjeksiyon çok hızlı veya doz çok yüksek tutulduğunda görülmektedir.

Diğer kardiyovasküler sistem bozuklukları: Kalp ritim bozuklukları (nabız hızında hafif artış, taşikardi, vazodilatasyon).

Solunum sistemi bozuklukları: Laringospazm, bronkospazm, solunum rahatsızlıkları (dispne, hiperventilasyon, hırıltı, yüzeysel solunum, solunum yollarının tıkanması).

Gastrointestinal sistem bozuklukları: Aşırı salya oluşumu, bulantı, kusma, konstipasyon, ağız kuruması.

Psikiyatrik, merkezi ve periferik sinir sistemi ile ilgili bozukluklar: Anterograd amnezi, öfori, konfüzyon, ters davranışlar, sinirlilik, anksiyete, sarhoşluk hissi, aşırı çılgınlık ve/veya eksitasyon, uzun süren anestezi etkileri, uyku rahatsızlıkları, kabus görme, seksüel fantaziler, istemsiz hareketler, istemsiz adale hareketleri, ataksi, baş dönmesi, huzursuzluk, güç konuşma, karışık konuşma, parestezi.

Midazolamın uzun süre uygulanması sonucunda fiziksel bağımlılık gelişebilir. Uzun süreli sedasyon için 3-5 gün kullandıktan sonra aniden kesilmesi, yoksunluk belirtilerinin açığa çıkmasına sebep olabilir ve bu durumda aşağıdaki semptomlar görülebilir:

Baş ağrısı, adale ağrısı, anksiyete, gerilim, huzursuzluk, konfüzyon, halusinasyonlar (bazıları seksüel özellikte) ve saldırganlık.

Bu semptomlardan kaçınmak için, tedavi dozunun yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi önerilir.

Diğer duyu organları ile ilgili bozukluklar: Bulanık görme, çift görme, gözlerin spazmotik titremesi (nistagmus), pupilanın daralması (miyozis), kısıtlı görme, objeleri odaklama bozukluğu, yetersiz işitme, denge kaybı, uyuşukluk.

Deri ile ilgili bozukluklar: Ürtiker, şişlik, yanma hissi, sıcak veya soğuk hissetme, döküntü, kaşıntı, prurit.

Çeşitli bozukluklar: Esnemek, derin uyku, titreme, halsizlik, diş ağrısı, bayılma.

Lokal reaksiyonlar: Enjeksiyon yerinde eritem ve ağrı, tromboflebit, tromboz.

Genelde aşırı duyarlık reaksiyonları ve şoka benzer durumlar, diğerleri arasında en az bildirilen durumlardır.

Ayrıca yenidoğanlarda serebral konvülsiyonlarla ilgili tek tek vakalar bildirilmiştir.

Beklenmeyen Bir Etki Görüldüğünde Doktorunuza Başvurunuz.

İlaç Etkileşmeleri

Bazı karaciğer enzimlerini (özellikle sitokrom P 450 IIIA) inhibe eden ilaçlar, daha derin ve uzun süren narkoza neden olabilir. Bu tür etkileşimden sorumlu ilaçlar; simetidin, eritromisin, klaritromisin, diltiazem, verapamil, ketokonazol, itrakonazol, fluoksetin ve nefazodondur. Kombine kullanım zorunlu ise, midazolam dozu %50-70 oranında azaltılmalı, ayrıca bu gibi hastalar yakından takip edilmelidir.

Midazolam, MSS'ne etkili nöroleptikler, trankilizanlar, antidepresanlar, antikonvülsanlar, hipnotikler, analjezikler ve sedatif antihistaminiklerin, anestezi ve sedatif etkilerinde şiddetlenmeye yol açar. Solunum depresyonu, antihipertansif ve vazodilatör ilaçların etkisi, midazolam tarafından şiddetlendirilebilir.

Midazolamın alkolle birlikte kullanımı, öngörülemez reaksiyonlara neden olabileceği için, uygulamadan 12 saat önce ve sonra, hastaların alkol kullanmalarına izin verilmemelidir.

Demizolamın i.v. uygulaması genel anestezi için gereken minimum alveoler halotan konsantrasyonunu (MAC) azaltır.

4.6.Doz Aşımı:

Semptomlar

Doz aşımının semptomları, farmakolojik etki şiddetinin (sedasyon, halsizlik, derin uyku veya paradoksal eksitasyon) artmasından ibarettir. Diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi aşırı doz uygulanması, alkol vb. MSS'ni deprese eden maddelerle beraber kullanılmadığı sürece yaşamsal tehlike oluşturmaz. Daha yüksek dozlarda; konfüzyon, ataksi, görme bozuklukları, derin uyku, bilinç kaybı, solunum depresyonu, arefleksi, hipotansiyon, kardiyorespiratuar depresyon, apne ve nadiren koma meydana gelebilir.

Tedavi

Çoğu olguda yalnızca yaşamsal fonksiyonların izlenmesi gerekir. Hafif intoksikasyon durumlarında, gözetim altında hastanın kendine gelmesine izin verilmeli, eğer gerekiyorsa dolaşım, noradrenalin tipi periferik etkili ilaçlarla ve plazma hacmi takviye edilerek desteklenmeli; solunum yetersizliğine karşı, suni solunum uygulanmalıdır. Aşırı doza

müdahalede yoğun bakımdaki solunumsal ve kardiyovasküler işlevlere özel dikkat sarf edilmelidir. Doz aşımının etkileri benzodiazepin antagonisti olan Anexate (etken maddesi: flumazenil) ile kontrol edilebilir.

5. Farmakolojik Özellikler:

-Farmakodinamik özellikler:

Midazolam, imidazobenzodiazepin grubunun bir türevidir. Lipofilik olan serbest bazın sudaki çözünürlüğü az olup, alkali özellikteki maddenin asitlerle tuz oluşturduğu zaman çözünürlüğü artar. Bu tuz, dengeli ve iyi tolere edilebilen enjeksiyon çözeltisi hazırlanabilmesini sağlar. Fizyolojik şartlarda açığa çıkan baz, hızla merkezi sinir sistemindeki reseptörlere ulaşır, sedatif ve belirgin yoğunlukta uyku başlatıcı etkisini gösterir. Fakat aynı hızla metabolik transformasyona uğrayan maddenin etki süresi kısadır. Midazolam bu iki özelliği nedeniyle geniş uygulama alanlarına sahiptir.

Midazolam, benzodiazepinlerin tipik farmakolojik özellikleri olan; anksiyolitik, adale gevşetici, antikonvülsan, amnezik, sedatif ve hipnotik etkileri gösterir.

Premedikasyon tipi ve diğer anesteziyelerle birlikte aynı anda uygulanması, Midazolamın MSS'ndeki eylem süresini ve şiddetini etkileyebilir.

-Farmakokinetik özellikler:

Intramüsküler enjeksiyondan sonra emilim

Demizolam Ampul'ün, intramüsküler enjeksiyondan sonra adale dokusu tarafından absorpsiyonu hızlı ve tamdır. Maksimum plazma konsantrasyonlarına enjeksiyondan 30 dakika sonra erişilir. Biyoyararlılık % 90'ın üzerindedir.

Dağılım

Demizolam Ampul'ün, intravenöz uygulanmasından 2-3 dakika sonra derin bir uyku dönemi başlar. Sedasyonun en yüksek olduğu süreye genelde 1-1,5 saat süren bir anterograd amnezi eşlik eder (hasta, ilacın etkisinin en güçlü olduğu dönemdeki olayları hatırlayamaz). Etkinin ve amnezinin süresi hastanın hassasiyetine ve doza bağlıdır. Dağılımın yarı ömrü yaklaşık 4-30 dakika arasındadır. Eliminasyon yarı ömrü ise 1,5-3 saat arasındadır. Böylece intravenöz enjeksiyondan 2 saat sonra, plazma konsantrasyon değeri, başlangıç değerinin %10'una düşer. Kararlı durumda hesaplanan dağılım hacmi vücut ağırlığı başına 1.1-1.7 l/kg'dır. Midazolam, plazma proteinlerine % 96-98 oranında bağlanıp, plasentayı geçer ve sütle salgılanır.

Metabolizma

Karaciğerdeki spesifik enzim sistemi sitokrom P 450 IIIA ile hızla ve tamamen metabolize olur. Karaciğer tarafından ekstrakte edilen doz oranının % 40-50 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Birincil metaboliti a-hidroksimetilmidazolam olup, midazolam gibi, fakat daha az etkinlikte farmakolojik etkiye sahiptir. Yarı ömrü 0.8-1 saat gibi kısa bir süre olup, midazolam etkisinin uzamasına neden olmaz. Midazolamın ikinci metaboliti 4-hidroksimidazolamdır. Her iki metabolit hızla glukuronik asitle birleşir ve böbreklerden elimine olur. Birincil metaboliti tek doz enjeksiyondan sonra, yaklaşık % 50 - 70 oranında idrarda tespit edilmiştir.

Eliminasyon

Sağlıklı gönüllülerde eliminasyon yarı ömrü 1.5-3 saat ve plazma klirensi ise 300-800 ml/dakikadır.

Özel durumlardaki eliminasyon

Yaşlılar: Yaşlılarda eliminasyon yarı ömrü, gençlere nazaran 3 misli uzun olabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalara sedasyon amacıyla uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanan Midazolamın eliminasyon yarı ömrü 6 katına kadar uzayabilir. Bu nedenle, infüzyon hızı klinik cevaba göre ayarlanmalıdır. Eliminasyon yarı ömrü, kronik böbrek, kronik karaciğer ve kalp hastalarında da normalden daha uzundur.

3-10 yaş arasındaki çocuklar: Bu çocuklar için i.v. uygulamadan sonraki eliminasyon yarı ömrü, erişkinlere oranla daha kısadır (1-1.5 saat). Bu farklılık, çocuklardaki yüksek klirens ile uyumludur.

Yenidoğanlar: Yenidoğanlarda karaciğerin yeterince gelişmemesine bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü daha uzun olup (3-12 saat; ortalama 6 saat), klirens azalır.

6. Farmasötik Bilgiler

6.1. Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı:

Sodyum klorür 8.04 mg
Hidroklorik asit % 3,7 0.77-2.59 mg
Enjeksiyonluk sukm..... 1.0 ml

6.2. Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı:

- Steril Odanın Hazırlanması ve Kontrolü
- Boş Ampullerin Yıkınması ve Sterilizasyonu
- Steril Enjeksiyonluk Suyun Hazırlanması
- Hammaddelerin Tartılması
- Proses Çözeltilisinin Hazırlanması
- Steril Filtrasyon ve Dolum
- Otoklavda Sterilizasyon
- Kalite Kontrol İçin Numune Alınması ve Gözle Kontrol (% 100)
- Kalite Kontrol Departmanı'nın onayından sonra ampuller ambalajlama departmanına alınırlar.
- Her bir karton kutuda; bir adet ampul ve prospektüs olmak üzere ambalajlama yapılır.
- İç etiketler ve karton kutu üzerine seri numarası ve son kullanma tarihli basılır.

6.3. Bitmiş Ürün Spesifikasyonları:**TESTLER****SPESİFİKASYONLAR**

GÖRÜNÜŞ

Renksiz ve berrak çözelti

TANINMA TESTLERİ

Pozitif olmalı

HACİM

5.0-5.5 ml

pH

2.9-3.7

MUALLAK MADDE

Teste uygun olmalı

OSMOLALİTE

275-305 mOsmol/kg

MİDAZOLAM MİKTAR TAYİNİ

5.0 mg/ampul (% 95-% 105)

KLORÜR MİKTARI

154 mmol/ampul (% 95-% 105)

SAFSIZLIKLAR

Tek tek

Maksimum % 0.2

Toplam

Maksimum % 0.5

PİROJEN

Apirojen olmalı

STERİLİTE

Steril olmalı

6.4. Geçimsizlik :

Midazolam'ın enjeksiyonluk çözeltileri, dekstroz içindeki % 6 Macrodex solüsyonu ile seyreltilmemelidir.

Demizolam Ampul, alkali özellikteki enjeksiyon preparatları ile karıştırılmamalıdır. Özellikle sodyum bikarbonat ampulleri kısa sürede ve belirgin bir şekilde çökelti oluşturmaktadır.

Midazolam çözeltileri; dimenhidrinat, pentobarbital sodyum, perfenazın, ranitidin veya tiyopental sodyum ile karıştırılırsa, hemen beyaz renkli bir çökelti meydana gelir. Metotreksat sodyum ile sarı renkli bir çökelti oluşur.

6.5. Raf Ömrü ve İlk açılıştan Sonraki Saklama Şartları ve Süresi: Raf ömrü 36 aydır.

6.6. Özel Muhafaza Şartları: 25°C'nin altındaki sıcaklıkta, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.7. Ambalajın Türü ve Yapısı : Tip-I renksiz cam ampul

6.8. Reçeteli-Reçetesiz Satış Şekli : Reçeteli

6.9. Ruhsat Sahibinin;

- Adı :	Dem Medikal ve Ecza Deposu San. ve Tic. Ltd. Şti.
-Adresi :	İkbaliye Mah. Acıbadem Cad. No.56 Kadıköy-İstanbul
-Tlf No :	0.216. 4284029
-Fax No :	0.216. 4284069

6.10. Ruhsat Tarih ve No: 24.05.2004, 116/3

6.11. Lisans (Orijinal Ruhsat) Sahibinin;

-Adı : Actavis Group PTC ehf (Actavis
Deutschland GmbH&Co. KG)

-Adresi : Otto-Hahn Str. 31-33
D-63303 Dreieich/Almanya

-Tlf No : +49 6103-300 79-0

-Fax No : +49 6103-300 79-11

6.12. Üretim Yerinin;

-Adı : Solupharm GmbH

-Adresi : Industriestrasse 3
D-34212 Melsungen
Almanya

-Tlf No : 05661/730510

-Fax No : 05661/730520