

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Midazolam Desitin 2,5 mg soluție bucofaringiană
Midazolam Desitin 5 mg soluție bucofaringiană
Midazolam Desitin 7,5 mg soluție bucofaringiană
Midazolam Desitin 10 mg soluție bucofaringiană

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Midazolam Desitin 2,5 mg soluție bucofaringiană

Fiecare seringă preumplută pentru administrare orală conține midazolam 2,5 mg (sub formă de clorhidrat) în 0,5 ml soluție.

Midazolam Desitin 5 mg soluție bucofaringiană

Fiecare seringă preumplută pentru administrare orală conține midazolam 5 mg (sub formă de clorhidrat) în 1 ml soluție.

Midazolam Desitin 7,5 mg soluție bucofaringiană

Fiecare seringă preumplută pentru administrare orală conține midazolam 7,5 mg (sub formă de clorhidrat) în 1,5 ml soluție.

Midazolam Desitin 10 mg soluție bucofaringiană

Fiecare seringă preumplută pentru administrare orală conține midazolam 10 mg (sub formă de clorhidrat) în 2 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție bucofaringiană
Soluție limpede, incoloră
pH 2,9 – 3,7

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul crizelor convulsive prelungite, acute, la sugari, copii mici, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și sub 18 ani).

Midazolam Desitin trebuie utilizat numai de către părinții/persoanele care acordă asistență pacienților diagnosticați cu epilepsie.

Pentru sugari cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 luni, tratamentul trebuie efectuat într-un spital în care pacientul poate fi monitorizat și unde sunt disponibile echipamente de resuscitare. Vezi pct. 4.2.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele standard sunt indicate mai jos:

Interval de vârstă	Doză	Culoarea etichetei
între 3 și 6 luni, administrare în spital	2,5 mg	Galbenă
între >6 luni și <1 an	2,5 mg	Galbenă
între 1 an și <5 ani	5 mg	Albastră
între 5 ani și <10 ani	7,5 mg	Violet
între 10 ani și <18 ani	10 mg	Portocalie

Persoanele care acordă asistență trebuie să administreze o doză unică de midazolam. Dacă criza convulsivă nu se oprește în decurs de 10 minute de la administrarea midazolamului, trebuie să se solicite asistență medicală de urgență și seringă golită trebuie înmănată unui profesionist din domeniul sănătății, pentru a furniza informații cu privire la doza administrată pacientului.

În cazul în care convulsiile reapar după un răspuns inițial, nu trebuie administrată o a doua doză sau o doză repetată, fără recomandarea prealabilă a medicului (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea midazolamului la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei; cu toate acestea, Midazolam Desitin trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală cronică, deoarece eliminarea midazolamului poate fi întârziată și efectele pot fi prelungite (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică reduce clearance-ul midazolamului, cu creșterea ulterioară a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Prin urmare, efectele clinice pot fi mai intense și mai prelungite și de aceea se recomandă monitorizarea atentă a efectelor clinice și semnelor vitale după administrarea midazolamului la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Midazolam Desitin este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Midazolam Desitin este destinat pentru administrare bucofaringiană. Cantitatea completă de soluție trebuie introdusă lent în spațiul dintre gingie și obraz. Administrarea laringo-traheală trebuie evitată, pentru prevenirea aspirației accidentale a soluției. Dacă este necesar (pentru volume mai mari și/sau la pacienți mai mici), aproximativ jumătate din doză trebuie administrată lent într-o parte a cavității bucale și apoi se administrează lent cealaltă jumătate, în partea cealaltă.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de administrare a medicamentului, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Niciun ac, canulă intravenoasă sau orice alt dispozitiv pentru administrare parenterală nu trebuie atașate la seringă pentru administrare orală.

Midazolam Desitin nu se administrează pe cale intravenoasă.

Capacul seringii pentru administrare orală trebuie îndepărtat pentru a evita riscul de înecare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Miastenia gravis.

Insuficiență respiratorie severă.

Sindromul de apnee în somn.

Insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență respiratorie

Midazolamul trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență respiratorie cronică, deoarece provoacă deprimare respiratorie suplimentară.

Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 luni

Din cauza raportului mai mare între metabolitul activ și medicamentul original la copiii mai mici, nu poate fi exclusă apariția deprimării respiratorii tardive, ca rezultat al concentrațiilor plasmatice mari de metabolit activ la grupa cu vârstă cuprinsă între 3 și 6 luni. Prin urmare, administrarea Midazolam Desitin la grupa cu vârsta cuprinsă între 3 și 6 luni trebuie făcută numai sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății, în condițiile în care echipamentul de resuscitare este disponibil, funcția respiratorie poate fi monitorizată și, dacă este necesar, echipamentul pentru asistare respiratorie este disponibil.

Eliminare modificată a midazolamului

Midazolamul trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală cronică, insuficiență hepatică sau insuficiență cardiacă. Midazolamul se poate acumula la pacienții cu insuficiență renală cronică sau cu insuficiență hepatică, în timp ce la pacienții cu insuficiență cardiacă, această afecțiune poate provoca scăderea clearance-ului midazolamului.

Utilizare concomitentă cu alte benzodiazepine

Pacienții care prezintă și alte afecțiuni sunt mai predispuși la efectele asupra sistemului nervos central (SNC) specifice benzodiazepinelor și, prin urmare, poate fi necesară utilizarea unor doze mai scăzute.

Antecedente medicale de abuz de alcool sau de droguri

Administrarea de midazolam trebuie evitată la pacienți cu antecedente medicale de abuz de alcool etilic sau droguri.

Amnezie

Midazolamul poate provoca amnezie anterogradă.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Midazolamul este metabolizat de către izoenzima CYP3A4. Inhibitorii și inductorii CYP3A4 prezintă potențial de creștere și, respectiv, de scădere a concentrațiilor plasmatice și, în consecință, a efectelor midazolamului, necesitând, prin urmare, ajustări corespunzătoare ale dozelor. Interacțiunile farmacocinetice cu inhibitorii și inductorii CYP3A4 sunt mai pronunțate în cazul midazolamului administrat pe cale orală, comparativ cu administrarea bucofaringiană sau parenterală, deoarece enzimele CYP3A4 sunt de asemenea prezente la nivelul tractului gastro-intestinal superior. După administrarea pe cale bucofaringiană, numai clearance-ul sistemic va fi influențat. După o doză unică de midazolam administrată pe cale bucofaringiană, scăderea efectului clinic maxim ca urmare a inhibării CYP3A4 va fi minimă, în timp ce durata efectului va fi prelungită. Prin urmare, în timpul administrării midazolamului concomitent cu un inhibitor al CYP3A4 se recomandă monitorizarea atentă a efectelor clinice și a semnelor vitale, chiar și după administrarea unei doze unice.

Anestezice și analgezice narcotice

Fentanilul poate scădea clearance-ul midazolamului.

Antiepileptice

Administrarea concomitentă cu midazolam poate provoca augmentarea sedării sau a deprimării respiratorii sau cardiovasculare. Midazolamul poate interacționa cu alte medicamente metabolizate la nivel hepatic, de exemplu fenitoina, provocând potențarea efectului acesteia.

Blocante ale canalelor de calciu

S-a demonstrat că diltiazemul și verapamilul scad clearance-ul midazolamului și al altor benzodiazepine și pot potența acțiunile acestora.

O doză unică de diltiazem a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolamului administrat intravenos cu aproximativ 25%, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost prelungit cu 43%.

Medicamente pentru tratamentul ulcerului

S-a demonstrat că cimetidina, ranitidina și omeprazolul scad clearance-ul midazolamului și al altor benzodiazepine și pot potența acțiunile acestora.

Xantine

Metabolismul midazolamului și al altor benzodiazepine este accelerat de către xantine.

Medicamente dopaminergice

Midazolamul poate provoca inhibarea efectului levodopa.

Relaxante musculare

De exemplu baclofen - Midazolamul poate provoca potențarea efectelor relaxantelor musculare, crescând efectele deprimante asupra SNC ale acestora.

Nabilonă

Administrarea concomitentă cu midazolamul poate provoca sedare intensă sau deprimare respiratorie și cardiovasculară.

Medicamente care inhibă CYP3A4

Interacțiunile medicamentoase rezultate în urma administrării bucofaringiene a midazolamului par a fi similare celor observate în cazul administrării intravenoase, mai degrabă decât a administrării orale a midazolamului.

Alimente

Sucul de grapefruit scade clearance-ul midazolamului și potențează acțiunea acestuia.

Antifungice azolice

Ketoconazolul a provocat creșterea de 5 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de aproximativ 3 ori.

Voriconazolul a provocat creșterea de 3 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acestuia a crescut de aproximativ 3 ori.

Fluconazolul și itraconazolul au provocat creșterea de 2 până la 3 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos și o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 2,4 ori pentru itraconazol și de 1,5 ori pentru fluconazol.

Posaconazolul a provocat creșterea de aproximativ 2 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos.

Antibiotice macrolide

Eritromicina a provocat creșterea de aproximativ 1,6 – 2 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos și creșterea de 1,5 – 1,8 ori a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a midazolamului.

Claritromicina a provocat creșterea de 2,5 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos și creșterea de 1,5 – 2 ori a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Inhibitori ai proteazei HIV

Administrarea concomitentă a inhibitorilor de protează (de exemplu saquinavir și alți inhibitori ai proteazei HIV) poate provoca o creștere accentuată a concentrației plasmatice a midazolamului. După administrarea concomitentă cu lopinavir potențat cu ritonavir, concentrațiile plasmatice ale midazolamului administrat intravenos au crescut de 5,4 ori, fiind asociate cu o creștere similară a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Diferite medicamente

Atorvastatina a determinat o creștere de 1,4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos, comparativ cu grupul de control.

Medicamente inductoare ale CYP3A4

Rifampicină

Doza de 600 mg administrată o dată pe zi, timp de 7 zile a provocat scăderea concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat intravenos cu aproximativ 60%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a scăzut cu aproximativ 50-60%.

Plante

Plantele de tipul sunătoare provoacă scăderea concentrațiilor plasmatice ale midazolamului cu aproximativ 20-40%, împreună cu o scădere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare cu aproximativ 15-17%. În funcție de extractul specific de sunătoare, efectul inductor al CYP3A4 poate varia.

Interacțiuni medicamentoase (IM) farmacodinamice

Administrarea concomitentă a midazolamului cu alte medicamente sedative/hipnotice și cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC, incluzând alcoolul etilic, poate provoca sedare intensă și deprimare respiratorie.

Exemplele includ derivați opioizi (utilizați ca analgezice, antitusive sau în tratamente substitutive), antipsihotice, alte benzodiazepine utilizate ca anxiolitice sau hipnotice, barbiturice, propofol, ketamină, etomidat, antidepressive sedative, antihistaminice H1 de generație veche și medicamente antihipertensive cu acțiune centrală.

Alcoolul etilic (incluzând medicamentele care conțin alcool etilic) poate mări în mod semnificativ efectul sedativ al midazolamului. Consumul de alcool etilic trebuie evitat în cazul administrării midazolamului (vezi pct. 4.4).

Midazolamul scade concentrația alveolară minimă (CAM) a anestezicelor inhalatorii.

Efectul inhibitorilor CYP3A4 poate fi mai pronunțat la sugari, deoarece o parte a dozei administrată pe cale bucofaringiană este probabil înghițită și absorbită la nivelul tractului gastro-intestinal.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea midazolamului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat un efect teratogen toxic asupra funcției de reproducere, dar s-a observat

fetotoxicitate la om, ca și în cazul altor benzodiazepine. Nu există date asupra sarcinilor expuse în primele două trimestre de sarcină.

S-a raportat că administrarea dozelor mari de midazolam în ultimul trimestru de sarcină sau în timpul travaliului provoacă reacții adverse materne sau fetale (risc de aspirație a lichidelor și conținutului gastric în timpul travaliului la mamă, ritm cardiac fetal neregulat, hipotonie, capacitate scăzută de supt, hipotermie și deprimare respiratorie la nou-născut).

Midazolamul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar. În cazul în care se administrează midazolam în al treilea trimestru de sarcină trebuie luat în considerare riscul pentru nou-născuți.

Alăptarea

Midazolamul se excretă în laptele uman în cantități mici (0,6%). Prin urmare, este posibil ca oprirea alăptării să nu fie necesară în cazul administrării unei doze unice de midazolam.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Midazolamul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sedarea, amnezia, tulburarea atenției și afectarea funcției musculare pot afecta în mod negativ, capacitatea de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi utilaje. După ce i s-a administrat midazolam, pacientul trebuie avertizat să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la recuperarea completă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice publicate evidențiază faptul că midazolamul a fost administrat pe cale bucofaringiană la aproximativ 443 copii cu convulsii. Deprimarea respiratorie a apărut cu o frecvență de cel mult 5%, chiar dacă aceasta este o complicație cunoscută a convulsiilor, dar este corelată în același timp cu administrarea midazolamului. Un episod de prurit a fost posibil atribuit administrării midazolamului pe cale bucofaringiană.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate în cazul administrării midazolamului pe cale bucofaringiană la copii, în cadrul studiilor clinice.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează:

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Foarte rare: $< 1/10000$

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Clasificarea pe aparate, sisteme și	Frecvență: Reacția adversă la medicament
-------------------------------------	--

organe	
Tulburări psihice	Foarte rare: Agresivitate**, agitație**, furie**, stare confuzională**, dispoziție euforică**, halucinații**, ostilitate**, violență fizică**, reacții paradoxale**
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: Sedare, somnolență, scădere a gradului de conștiență Deprimare respiratorie Foarte rare: Amnezie anterogradă**, ataxie**, amețeli**, cefalee**, convulsii**, tulburări de mișcare**, fatigabilitate**
Tulburări cardiace	Foarte rare: Bradycardie**, stop cardiac**, hipotensiune arterială**, vasodilatație**
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare: Apnee**, dispnee**, laringospasm**, stop respirator***
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: Greață și vărsături Foarte rare: Constipație**, xerostomie**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente: Prurit, erupție cutanată tranzitorie și urticarie Cu frecvență necunoscută: Angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare: Sughit**

***Apariția acestor reacții adverse, care pot avea relevanță în cazul administrării bucofaringiene, a fost raportată când midazolamul s-a administrat parenteral la copii, adolescenți și/sau adulți.*

Descrierea anumitor reacții adverse

La pacienții vârstnici cărora li se administrează benzodiazepine s-a înregistrat un risc crescut de căderi și fracturi.

Accidentele cu risc letal pot apărea mai frecvent la pacienți cu insuficiență respiratorie sau cardiacă preexistentă, în special în cazul în care se administrează doze mari (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu midazolam poate să prezinte risc vital, dacă pacientul prezintă insuficiență respiratorie sau cardiacă preexistentă, sau când este asociat cu alte medicamente deprimante asupra SNC (incluzând alcoolul etilic).

Supradozajul cu benzodiazepine se manifestă de obicei prin grade diferite de deprimare a sistemului nervos central, de la somnolență până la comă. În cazurile ușoare, simptomele includ somnolență, confuzie mentală și letargie, în cazurile mai grave, simptomele pot include ataxie, hipotonie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, rareori comă și foarte rar, deces.

Abordare terapeutică

În tratamentul supradozajului cu orice medicament, trebuie ținut cont de faptul că este posibil să se fi administrat mai multe medicamente.

În urma supradozajului cu midazolam administrat pe cale orală, se pot induce vărsături (în decurs de o oră), dacă pacientul este conștient sau se poate efectua lavajul gastric cu protecția căilor respiratorii, dacă pacientul nu este conștient. Dacă golirea stomacului nu prezintă niciun avantaj, poate fi administrat cărbune activat pentru a reduce absorbția medicamentului. O atenție deosebită trebuie acordată funcțiilor respiratorii și cardiovasculare, într-o unitate de terapie intensivă.

Flumazenilul poate fi utilizat ca antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, derivați de benzodiazepină, codul ATC: N05CD08.

Mecanism de acțiune

Midazolamul este un derivat al grupului imidazobenzodiazepinelor. Baza liberă este o substanță lipofilă cu solubilitate scăzută în apă. Azotul bazic din poziția 2 a inelului imidazobenzodiazepinic permite ca midazolamul să formeze o sare clorhidrat în prezența acizilor. Aceasta produce o soluție stabilă adecvată pentru administrarea bucofaringiană.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea farmacologică a midazolamului este de scurtă durată, datorită metabolizării rapide. Midazolamul prezintă efect anticonvulsivant. Prezintă de asemenea un pronunțat efect sedativ și hipnotic, precum și un efect anxiolitic și miorelaxant.

Eficacitate și siguranță clinică

În 4 studii controlate cu diazepam administrat pe cale rectală și într-un studiu în care s-a administrat intravenos diazepam cu rol de comparator, la un număr total de 688 de copii, s-a observat dispariția semnelor vizibile de convulsii în decurs de 10 minute la 65% până la 78% din copiii cărora li s-a administrat midazolam pe cale bucofaringiană. În plus, în 2 studii s-a observat dispariția semnelor vizibile de convulsii în decurs de 10 minute, fără recăderi în decurs de 1 oră de la administrare, la 56% până la 70% dintre copii. Frecvența și severitatea reacțiilor adverse la medicament, raportate pentru midazolamul administrat pe cale bucofaringiană în timpul studiilor clinice publicate, au fost similare reacțiilor adverse la medicament raportate în grupul de comparație în care s-a administrat diazepam pe cale rectală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În tabelul de mai jos sunt prezentați parametrii farmacocinetici simulați pentru dozele recomandate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și sub 18 ani, pe baza studiului farmacocinetic populațional:

Doză	Vârsta	Parametru	Valoare medie	SD
2,5 mg	între 3 luni și < 1 an	ASC _{0-inf} (ng x oră/ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	între 1 an și < 5 ani	ASC _{0-inf} (ng x oră/ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	între 5 ani și <10 ani	ASC _{0-inf} (ng x oră/ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	între 10 ani și < 18 ani	ASC _{0-inf} (ng x oră/ml)	189	96
		C _{max} (ng/ml)	87	44

Absorbție

Midazolamul este absorbit rapid după administrarea bucofaringiană. La copii, concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 30 minute. La adulți, biodisponibilitatea absolută a midazolamului administrat pe cale bucofaringiană este de aproximativ 75%. Biodisponibilitatea midazolamului administrat pe cale bucofaringiană a fost estimată la 87% la copii cu malarie severă și convulsii.

Distribuție

Midazolamul este foarte lipofil și se distribuie extensiv. Se estimează că volumul de distribuție la starea de echilibru după administrarea bucofaringiană este de 5,3 l/kg.

Aproximativ 96-98% din midazolam se leagă de proteinele plasmatiche. Frațiunea principală a substanței legate de proteinele plasmatiche este cea legată de albumină. Trecerea midazolamului în lichidul cefalorahidian este lentă și nesemnificativă. S-a demonstrat că midazolamul traversează lent placenta la om și intră în circulația fetală. Cantități mici de midazolam se găsesc în laptele uman.

Metabolizare

Midazolamul se elimină aproape în întregime prin metabolizare. Frațiunea dozei metabolizate la nivel hepatic a fost estimată la 30-60%. Midazolamul este hidroxilat de către izoenzima citocromului P4503A4, iar metabolitul principal urinar și plasmatic este alfa-hidroximidazolamul. În urma administrării bucofaringiene la copii, raportul ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp între alfa-hidroximidazolam și midazolam este de 0,46.

Într-un studiu farmacocinetic populațional, concentrațiile metabolitului s-au dovedit a fi superioare la pacienții copii și adolescenți cu vârstă mai mică, față de cei cu vârstă mai mare, de aceea par a avea o importanță mai mare la copii și adolescenți decât la adulți.

Eliminare

La copii, clearance-ul plasmatic al midazolamului în urma administrării bucofaringiene este de 30 ml/kg și min. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare, inițial și terminal, sunt de 27 și, respectiv, de 204 minute. Midazolamul este eliminat în principal pe cale renală (60-80% din doza injectată) și se regăsește sub formă de alfa-hidroximidazolam glucuronoconjugat. Mai puțin de 1% din doză se regăsește în urină sub formă de medicament nemodificat.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Pacienți obezi

Timpu mediu de înjumătățire plasmatică este mai mare la pacienții obezi, comparativ cu pacienții non-obezi (5,9 ore față de 2,3 ore). Acest aspect este determinat de o creștere cu aproximativ 50% a volumului de distribuție corectat pentru greutatea totală a corpului. Clearance-ul nu prezintă diferențe semnificative la pacienții obezi față de cei non-obezi.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi mai lung și clearance-ul poate fi mai scăzut, comparativ cu valorile observate la voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Timpu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență renală cronică este similar cu cel observat la voluntarilor sănătoși.

Timpu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit de până la șase ori în afecțiunile severe.

Insuficiență cardiacă

Timpu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă este prelungit, comparativ cu subiecții sănătoși (vezi pct. 4.4).

Expunerea după administrarea celei de-a doua doze în cadrul aceluiași episod convulsiv

Datele de expunere simulată demonstrează faptul că ASC generală crește de aproximativ două ori când se administrează a doua doză la 10, 30 și 60 minute după prima doză. A doua doză administrată după 10 minute determină o creștere semnificativă a C_{max} medie de aproximativ 1,7 – 1,9 ori. La 30 și 60 minute, eliminarea semnificativă a midazolamului s-a produs deja și prin urmare creșterea C_{max} medie este mai puțin pronunțată: de 1,3 – 1,6 ori și, respectiv, de 1,2 – 1,5 ori (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu privind fertilitatea efectuat la șobolani, în cadrul căruia s-au administrat doze de 10 ori mai mari față de doza clinică, nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității la animale.

Nu există alte date preclinice relevante pentru medicul prescriptor, în plus față de datele deja incluse în alte secțiuni ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă purificată

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului și transformarea midazolamului în clorhidrat)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra seringă pentru administrare orală în tubul protector din plastic.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă (din polipropilenă) preumplută, pentru administrare orală, de culoarea chihlimbarului, fără ac, prevăzută cu piston (din polipropilenă) și capac (din polietilenă cu densitate crescută), ambalată într-un tub din plastic, prevăzută cu capac.

Concentrația	Volumul soluției	Volumul seringii	Interval de vârstă	Culoarea etichetei
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	între 3 luni și <1 an	Galbenă
5 mg	1 ml	3 ml	între 1 an și < 5 ani	Albastră
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	între 5 an și < 10 ani	Violet
10 mg	2 ml	3 ml	între 10 ani și < 18 ani	Portocaliu

Midazolam Desitin este disponibil în cutii conținând 2 și 4 seringi preumplute.

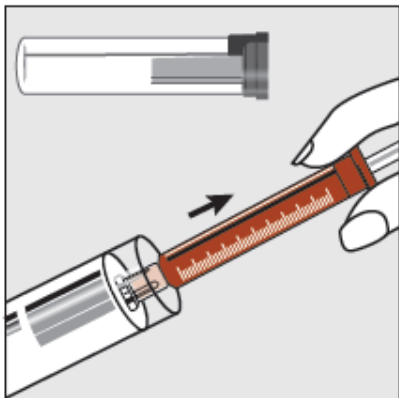
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrarea Midazolam Desitin

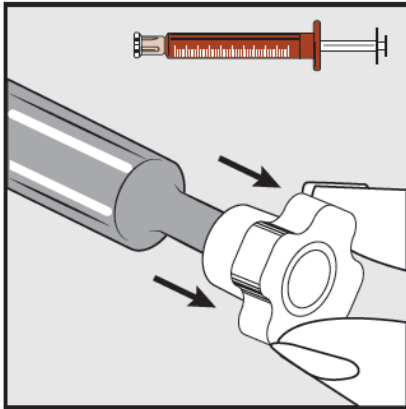
Midazolam Desitin nu se administrează pe cale intravenoasă.

Pasul 1



Se ține tubul din plastic, se rupe sigiliul la unul din capete și se trage de capac. Se scoate seringă din tub.

Pasul 2



Se scoate capacul transparent de pe vârful seringii și se elimină în condiții de siguranță.

Pasul 3



Utilizând degetul arătător și policele, se prinde și se trage ușor de obrazul copilului. Se introduce vârful seringii în partea din spate a spațiului dintre fața internă a obrazului și gingia inferioară.

Pasul 4



Se apasă lent pistonul seringii până când pistonul se oprește.

Toată cantitatea de soluție trebuie introdusă lent în spațiul dintre gingie și obraz (în cavitatea bucală).

Dacă este necesar (pentru volume mai mari și/sau la pacienți mai mici), aproximativ jumătate din doză trebuie administrată lent într-o parte a cavității bucale și apoi se administrează lent cealaltă jumătate în partea cealaltă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214, 22335, Hamburg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13648/2021/01-02
13649/2021/01-02
13650/2021/01-02
13651/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022