KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEDEVER 50 mg/10 mL Rektal Uygulama ve IV/IM Enjeksiyon ve İnfüzyon İçin Çözelti Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir 10 mL'lik ampul 50 mg midazolam içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	50 mg
Sodyum hidroksit	k.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz ve steril çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEDEVER kısa sürede etki eden sedatif bir ilaç olarak aşağıdaki endikasyonlara sahiptir:

Yetişkinlerde

- Diagnostik veya cerrahi girişimler öncesinde ve süresince, lokal anestezi ile birlikte ya da tek başına bilinçli sedasyon oluşturmak.
- Anestezi:
  - Anestezi indüksiyonu öncesi premedikasyon
  - Anestezi indüksiyonu
  - Kombine anestezide sedatif olarak
- Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon oluşturmak.

Çocuklarda

- Diagnostik veya cerrahi girişimler öncesinde ve süresince, lokal anestezi ile birlikte ya da tek başına bilinçli sedasyon oluşturmak
- Anestezi
  - Anestezi indüksiyonu öncesi premedikasyon
- Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon oluşturmak amacı ile kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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 güvenli bir şekilde erişilmesi için doz titrasyonu şiddetle tavsiye edilmektedir.

60 yaşın üstündeki yetişkinlerde, kritik hastalarda, yüksek risk grubundaki hastalarda ve çocuk hastalarda doz dikkatle belirlenmeli ve her bir hastayla ilgili risk faktörleri dikkate alınmalıdır. İntravenöz enjeksiyondan sonra ilaç 2 dakika içinde etkisini gösterir. Maksimum etki 5 ila 10 dakika sonra elde edilir.
Standart dozlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Detaylar tablodan sonraki metinde yer almaktadır.

Tablo 1. Standart dozlar

Endikasyon	**60 yaşın altındaki yetişkinler**	**60 yaşın üstündeki yetişkinler, kritik hastalar, yüksek risk grubundaki hastalar**	**Çocuk hastalar**
Bilinçli sedasyon	**IV** Başlangıç dozu: 2-2,5 mg Titrasyon dozları: 1 mg Toplam doz: 3,5-7,5 mg	**IV** Başlangıç dozu: 0,5-1 mg Titrasyon dozları: 0,5-1 mg Toplam doz: < 3,5 mg	**IV 6 aylık-5 yaş** Başlangıç dozu: 0,05-0,1 mg/kg Toplam doz: < 6 mg **IV 6-12 yaş** Başlangıç dozu: 0,025-0,05 mg/kg Toplam doz: < 10 mg ***13-16 yaş*** yetişkinlerdeki gibi **Rektal > 6 aylık** 0,3-0,5 mg/kg **IM 1-15 yaş** 0,05-0,15 mg/kg
Anestezi premedikasyonu	**IV** tekrarlanabilir 1-2 mg **IM** 0,07-0,1 mg/kg	**IV** Başlangıç dozu: 0,5 mg Yavaş titrasyon gerekli **IM** 0,025-0,05 mg/kg	**Rektal 6 aylıktan büyüklerde** 0,3-0,5 mg/kg **IM 1-15 yaş** 0,08-0,2 mg /kg
Anestezi indüksiyonu	**IV** 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg premedikasyonsuz)	**IV** 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg premedikasyonsuz)	Çocuk hastalarda endike değildir
Kombine anestezide sedatif olarak	**IV** Aralıklı 0,03-0,1 mg/kg dozları veya 0,03-0,1 mg/kg/saat sürekli infüzyon	**IV** < 60 yaş yetişkinler için tavsiye edilen dozdan daha az	Çocuk hastalarda endike değildir
Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon oluşturmak	**IV** Yükleme dozu: 1-2,5 mg'lık artışlarla 0,03-0,3 mg/kg İdame doz: 0,03-0,2 mg/kg/saat		**IV 32 haftadan küçük doğmuş yeni doğanda** 0,03 mg/kg/saat **IV 32 haftadan büyük doğmuş yeni doğanda (6 aya kadar)** 0,06 mg/ kg /saat **IV 6 aydan büyük** Yükleme dozu: 0,05-0,2 mg/kg İdame doz: 0,06-0,12 mg/kg/saat

Bilinçli sedasyon

Tanısal veya cerrahi müdahaleden önce bazal (bilinçli) sedasyon için SEDEVER IV yolla uygulanır. Doz her hastada ayrı ayarlanmalı, titre edilmeli ve hızlı veya tek bolus enjeksiyonla uygulanmamalıdır. Sedasyonun başlangıcı hastanın fiziksel durumuna ve dozlamanın ayrıntılarına (uygulama hızı, doz miktarı) göre her hastada farklı olabilir. Gerekirse, bireyin ihtiyacına göre sonraki dozlar uygulanabilir. Solunum fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda bilinçli sedasyon belirtilerine özellikle dikkat gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yetişkinler
SEDEVER'in IV enjeksiyon hızı yaklaşık 1 mg/30 saniye olacak şekilde yavaş uygulanmalıdır.

60 yaşın altındaki yetişkinlerde ilk doz işleme başlanmadan 5-10 dakika önce uygulanan 2-2,5 mg'dır. Gerektiğinde 1 mg'lık dozlarla devam edilebilir. Toplam dozların ortalama 3,5-7,5 mg arasında değiştiği saptanmıştır. 5,0 mg'ın üzerinde doz uygulanması genelde gerekmez.

60 yaşın üstündeki yetişkinlerde, kritik hastalarda ve yüksek risk grubundaki hastalarda ilk doz, işleme başlanmadan 5-10 dakika önce uygulanmalı ve 0,5-1,0 mg civarına düşürülmelidir. Gerektiğinde 0,5-1 mg'lık dozlarla devam edilebilir. Bu hastalarda maksimum etkiye daha yavaş ulaşıldığından fazladan verilecek SEDEVER dozu çok yavaş ve dikkatli biçimde titre edilmelidir. Genel olarak toplamda 3,5 mg'ın üzerindeki dozlara gerek duyulmaz.

Çocuk hastalar
I.V. uygulama:
SEDEVER istenen klinik etkiye ulaşılana kadar yavaş titre edilmelidir. İlk SEDEVER dozu 2-3 dakika içinde uygulanmalıdır. Doz uygulandıktan sonra işleme başlamadan veya dozu tekrarlamadan önce sedatif etkinin tam anlamıyla değerlendirilmesi için 2-5 dakika beklenmesi tavsiye edilmektedir. Daha ileri düzeyde sedasyon gerekirse, istenen sedasyon düzeyine erişinceye kadar küçük artışlarla titrasyona devam ediniz. Bebeklerde ve 5 yaşın altındaki çocuklarda büyük çocuklara ve adolesanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek dozlara gerek duyulabilir.

1) *Altı aylıktan küçük çocuk hastalar:* Altı aylıktan küçük çocuk hastalar solunum yolu tıkanmasına ve hipoventilasyona daha duyarlıdır, bu nedenle altı aylıktan küçük çocuklarda bilinçli sedasyon kullanılması önerilmemektedir. Bu gibi durumlarda klinik etki sağlanana kadar küçük artışlarla titrasyon yapılması ve dikkatli izleme şarttır.
2) *Altı aylık ile 5 yaş arasındaki çocuk 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 toplam doz 6 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır. Uzun süreli sedasyon ve hipoventilasyon riski yüksek dozlarla ilişkilendirilebilir *(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).*
3) *6-12 yaş arasındaki çocuk hastalar:* İlk doz 0,025-0,05 mg/kg'dır. Maksimum doz 10 mg olmak üzere, 0,4 mg/kg toplam doz kullanılabilir. Uzun süreli sedasyon ve hipoventilasyon riski yüksek dozlarla ilişkilendirilebilir (Bkz.Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
4) *13-16 yaş arasındaki çocuk hastalar:* Yetişkinlerle aynı doz uygulanır.

Rektal uygulama (Altı aylıktan büyük çocuk hastalar)
Toplam SEDEVER dozu 0,3-0,5 mg/kg arasında olmalıdır. Toplam doz bir kerede uygulanmalı ve tekrarlanan rektal uygulamadan kaçınılmalıdır. Bu popülasyonda mevcut veriler sınırlı olduğundan, altı aylıktan küçük çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm. 4.2. Özel Doz Talimatları).

I.M. uygulama (1-16 yaş çocuk hastalar)
Tavsiye edilen doz aralığı, işleme başlanmadan 5-10 dakika önce 0,05-0,15 mg/kg'dır. Genelde toplam 10,0 mg'ın üzerindeki dozlara gerek duyulmaz. Yalnızca istisnai durumlarda İ.M. uygulama yapılmalıdır. IM enjeksiyon ağrılı olabileceğinden rektal uygulama tercih edilmelidir. 15 kg vücut ağırlığının altındaki çocuklarda, 1 mg/mL'nin üzerindeki midazolam konsantrasyonları önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlar 1 mg/mL'ye seyreltilmelidir.

<u>Anestezi - Premedikasyon</u>

İşlemden hemen önce uygulanan SEDEVER premedikasyonu sedasyon sağlar (uykunun veya uyuklamanın indüksiyonu ve kavrayışta azalma) ve ameliyat öncesinde belleği zayıflatır. SEDEVER antikolinerjik maddelerle beraber de uygulanabilir. Bu endikasyonda SEDEVER IV veya IM yolla (anestezi indüksiyonundan 20-60 dakika önce büyük bir kas kitlesinin derinlerine) veya tercihen çocuklarda rektal yolla uygulanmalıdır. Hastalar arası hassasiyet çeşitlilik gösterdiğinden ve aşırı doz semptomları oluşabileceğinden uygulamadan sonra hastanın yeterli bir süre gözlenmesi gerekmektedir.

Yetişkinler
Ameliyat öncesi sedasyonun sağlanması ve ameliyat öncesinde belleği zayıflatmak için ASA Fiziksel Durum I ve II olan ve 60 yaşın altındaki yetişkinler için önerilen doz gerektikçe tekrarlanarak 1-2 mg IV veya 0,07-0,1 mg/kg IM'dir.

SEDEVER 60 yaşın üstündeki yetişkinlere, kritik hastalara, yüksek risk grubundaki hastalara uygulanacağı zaman doz azaltılmalı ve her hastada ayrı ayarlanmalıdır. Tavsiye edilen başlangıç IV dozu 0,5 mg'dır ve gerektikçe yavaş yavaş titrasyonla doz artırımı yapılmalıdır. Dozlar arasındaki etkiyi tam olarak değerlendirebilmek için 2-3 dakika beklenmelidir. Aynı anda narkotik kullanılmıyorsa 0,025-0,05 mg/kg'lık IM doz uygulanması önerilir. Klasik doz 2-3 mg'dır.

Çocuk hastalar

Rektal uygulama (Altı aylıktan büyük)
Genelde 0,4 mg/kg'lık toplam SEDEVER dozu (0,3-0,5 mg/kg arasında değişir) anestezi indüksiyonundan 20-30 dakika önce uygulanmalıdır. Mevcut veriler sınırlı olduğundan, altı aylıktan küçük çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

IM uygulama (1-15 yaş)
IM enjeksiyon ağrılı olabileceğinden yalnızca istisnai durumlarda bu yol kullanılmalıdır. Rektal uygulama tercih edilmelidir. Bununla birlikte, 0,08-0,2 mg/kg'lık doz sınırlarında verilen IM midazolamın etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. 1-15 yaşındaki çocuklarda vücut ağırlığıyla ilişkili olarak yetişkinlerdekinden oransal olarak daha yüksek dozların uygulanması gerekir. SEDEVER'in anestezi indüksiyonundan 30-60 dakika önce büyük bir kas kitlesinin derinlerine uygulanması önerilir. 15 kg vücut ağırlığının altındaki çocuklarda, 1 mg/mL'nin üzerindeki midazolam konsantrasyonları önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlar 1 mg/mL'ye

seyreltilmelidir.

Anestezi indüksiyonu

Yetişkinler
Başka anestetik ajanlar uygulanmadan önce anestezi indüksiyonu için SEDEVER kullanıldığında hastaların verdikleri yanıtlar değişebilir. Doz, hastanın yaşına ve klinik durumuna bakılarak istenen etkiye ulaşılıncaya kadar titre edilmelidir. Başka IV veya inhalasyon ajanları uygulanmadan önce veya kombine olarak anestezi indüksiyonu için SEDEVER kullanıldığında, her bir ajanın ilk dozu anlamlı derecede azaltılabilir (genel başlangıç dozunun %25'ine kadar). İstenen anestezi düzeyine aşamalı titrasyonla ulaşılır. SEDEVER'in İ.V. indüksiyon dozu küçük artışlarla yavaş uygulanmalıdır. Birbirini izleyen her artış arasında 2 dakika bırakacak biçimde, her artış 20-30 saniye içinde 5 mg' ı geçmeyen dozda verilmelidir.

60 yaşın altındaki yetişkinlerde
20-30 saniye içinde, İ.V. yolla uygulanan ve etki sağlaması için 2 dakika beklenen 0,2 mg/kg'lık doz yeterli olur. Premedikasyon uygulanmamış hastalarda, doz daha yüksek olabilir (0,3-0,35 mg/kg); bu doz 20-30 saniye içinde IV yolla uygulanır ve etki görülmesi için 2 dakika beklenir. İndüksiyon tamamlanmak isteniyorsa hastanın başlangıç dozunun yaklaşık %25'i kadar artışlar yapılabilir. İndüksiyon, inhalasyonla alınan uçucu, sıvı anestetik maddelerle de tamamlanabilir. Dirençli vakalarda indüksiyon için toplam 0,6 mg/kg'lık doz kullanılabilir ancak bu tip büyük dozlar iyileşme dönemini uzatabilir.

60 yaşın üstündeki yetişkinlerde (kritik hastalar ve yüksek risk grubundaki hastalar)
1. *Premedikasyon uygulanmamış hastalarda,* en düşük başlangıç dozu 0,15-0,2 mg/kg olarak önerilmektedir.
2. *Premedikasyon uygulanmış hastalarda,* 20-30 saniye içinde, IV yolla uygulanan ve etki sağlaması için 2 dakika beklenen 0,05-0,15 mg/kg'lık doz yeterli olur.

Çocuk hastalar
Çocuklardaki deneyimleri çok sınırlı olduğu için, anestezi indüksiyonu için SEDEVER'in kullanımı sadece yetişkinlerle sınırlıdır.

Kombine anestezide sedatif bileşen

Yetişkinler
SEDEVER kombine anestezide sedasyon için ya aralıklı olarak küçük IV dozları şeklinde (0,03-0,1 mg/kg arasında değişir) veya sürekli IV SEDEVER infüzyonu şeklinde (saatte 0,03-0,1 mg/kg arasında değişir), tipik olarak analjeziklerle beraber uygulanır. Doz ve doz aralıkları hastanın bireysel yanıtına göre değişir. 60 yaşın üstündeki yetişkinlerde, kritik hastalarda ve/veya yüksek risk grubundaki hastalarda daha düşük idame dozlar gerekecektir.

Çocuk hastalar
Çocuklardaki deneyimleri çok sınırlı olduğu için, kombine anestezide sedatif olarak SEDEVER'in kullanımı sadece yetişkinlerle sınırlıdır.

<u>Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon</u>

İstenen sedasyon düzeyine erişmek için SEDEVER dozu hastanın klinik gereksinimine, fiziksel durumuna, yaşına ve kullanmakta olduğu ilaçlara bakılarak, sürekli infüzyondan veya aralıklı bolustan sonra aşamalı olarak titre edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Yetişkinler

IV yükleme dozu; 0,03-0,3 mg/kg, artışlarla yavaş uygulanmalıdır. 1-2,5 mg'lık artışlar, birbirini izleyen artışlar arasında 2 dakika beklenerek, 20-30 saniye içinde enjekte edilmelidir. Hipovolemik, vazokonstriksiyonlu veya hipotermik hastalarda yükleme dozu azaltılmalı veya atlanmalıdır. SEDEVER potent analjeziklerle beraber verilecekse analjezikten kaynaklanan sedasyondan sonra SEDEVER'in etkilerinin güvenle titre edilebilmesi için analjezik ajan daha önce verilmelidir.

IV idame dozu; 0,03-0,2 mg/kg/saat arasında değişir. Hipovolemik, vazokonstriksiyonlu veya hipotermik hastalarda idame dozu azaltılmalıdır. Sedasyon düzeyi hastanın durumu izin veriyorsa düzenli olarak izlenmelidir. Uzun süreli sedasyonda, tolerans gelişebilir ve doz artırılmak zorunda kalınabilir.

Çocuk hastalar

Vaktinden önce doğan (preterm) bebekler ve yenidoğanlarda veya 15 kg vücut ağırlığının altındaki çocuk hastalarda 1 mg/mL'nin üzerindeki midazolam konsantrasyonları önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlar l mg/mL'ye seyreltilmelidir.

Altı aylığa kadar olan çocuk hastalar

SEDEVER sürekli IV infüzyon şeklinde verilmelidir:

- 32 haftadan küçük yenidoğanlarda: başlangıç dozu 0,03 mg/kg/s (0,5 mcg/kg/dk)
- 32 haftadan büyük yenidoğanlardan altı aylığa kadar olan çocuklarda: başlangıç dozu 0,06 mg/kg/s (1 mcg/kg/dk)

İntravenöz yükleme dozları yenidoğanlarda uygulanmamalıdır, onun yerine terapötik plazma düzeylerine ulaşılması için ilk birkaç saatte infüzyon daha hızlı yapılabilir. Etkili olası en düşük dozu uygulamak ve ilacın birikme potansiyelini azaltmak için özellikle ilk 24 saatten sonra infüzyon hızı dikkatle ve sık sık izlenmelidir. Hastalar, solunum hızı ve oksijen satürasyonu açısından dikkatle izlenmelidirler.

Altı aylıktan büyük çocuk hastalar

Entübe ve ventile edilen hastalarda, istenen klinik etkinin sağlanması için 0,05-0,2 mg/kg'lık yükleme İ.V. SEDEVER dozu en azından 2-3 dakika süreyle yavaşça uygulanmalıdır. SEDEVER hızlı intravenöz doz biçiminde verilmemelidir. Yükleme dozunu, saatte 0,06-0,12 mg/kg'lık (1-2 mcg/kg/dk) sürekli IV infüzyon izler. İnfüzyon hızı gerekirse artırılabilir veya azaltılabilir (genelde ilk veya sonraki infüzyon hızının %25'i oranında) veya istenen etkinin artırılması ya da korunması için destekleyici IV SEDEVER dozları uygulanabilir. Hemodinamik dengesi bozulmuş hastalarda SEDEVER infüzyonuna başlanırken klasik yükleme dozu küçük artışlarla titre edilmelidir ve hasta hemodinamik dengesizlikler açısından (örn. hipotansiyon) izlenmelidir. Bu hastalar SEDEVER'in solunum depresan etkisine karşı da duyarlıdır ve solunum hızı ve oksijen satürasyonu açısından dikkatle izlenmelidirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 10 mL/dk), bağlanmamış midazolamın farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerle rapor edilenler ile benzerdir. Kronik böbrek hastalığı olanlarda, α-hidroksimidazolam birikimi ve midazolamın klinik etkilerine, uzun süreli sedasyon ile sonuçlanan bir katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.

Tablo 2. Midazolam infüzyonunun kesilmesini takiben ayılma süresi

		Ayılma süresi (dk)	
	Hasta sayısı	Ortalama ± SD	Aralık
Tüm hastalar	37	27,8 ± 37,2	0 - 140
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olmayan hastalar	24	13,6 ±16,4	0 - 58
Karaciğer yetmezliği olmayan böbrek yetmezliği olan hastalar	9	44,6 ±42,5	2 - 120
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar	2	-	124 - 140

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği, IV midazolam klerensini azaltarak atılım yarı-ömrünü arttırır. Bu nedenle, klinik etkiler daha kuvvetli ve uzun süreli olabilir. İhtiyaç duyulan midazolam dozu azaltılabilir ve hayati belirtilerin düzenli izlenmesi sağlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Çocuk hastalar

- Vaktinden önce doğan (preterm) bebekler ve yenidoğanlarda veya 15 kg vücut ağırlığının altındaki çocuk hastalarda 1 mg/mL'nin üzerindeki midazolam konsantrasyonları önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlar 1 mg/mL'ye seyreltilmelidir.
- 6 aylıktan küçük çocuk hastalarda, solunum yolu tıkanmasına ve hipoventilasyona daha duyarlı olmalarından dolayı, yoğun bakım ünitelerinin haricinde IV ve rektal uygulama önerilmemektedir.
- SEDEVER, veriler sınırlı olduğundan çocuklarda anestezi indüksiyonunda ve kombine anestezide sedatif olarak endike değildir.

Geriyatrik popülasyon

60 yaşın üstündeki geriyatrik hastalar için gerekli dozlar daha düşüktür ve hayati fonksiyon değişikliklerinin erken belirtileri için sürekli olarak izlenmelidirler *(*Bkz.Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyanları ve önlemleri).

Özel doz talimatları

İnfüzyon çözeltileri ile birlikte kullanımı: SEDEVER, %0,9 sodyum klorür, %5 ve %10 dekstroz, %5 levüloz, Ringer ve Hartmann çözeltileri ile 100-1000 mL infüzyon çözeltisi içinde 15 mg midazolam oranında seyreltilebilir. Bu çözeltiler, oda sıcaklığında 24 saat veya 2-8 °C'de 3 gün, fiziksel ve kimyasal olarak stabil kalır.

Diğer çözeltilerle yaşanabilecek potansiyel geçimsizlikleri engellemek için, SEDEVER yukarıda bahsedilenlerin dışındaki çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Ürün mikrobiyolojik açıdan hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, uygun saklama süresinde ve koşullarında saklanması kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece normalde bu süre 2-8°C'de 24 saatten fazla olmamalıdır. SEDEVER tek kullanımlıktır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır. Kullanmadan önce çözelti görsel olarak incelenmelidir. Sadece partikülsüz berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Rektal uygulama: Ampul çözeltisinin rektal uygulaması, şırınganın ucundaki plastik uygulama aracı ile yapılmaktadır. Eğer uygulanacak hacim çok küçükse, toplam hacim 10 mL olana kadar su eklenebilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Benzodiazepinler veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda SEDEVER kullanımı kontrendikedir.

Ağır solunum yetersizliği olan veya akut solunum depresyonlu hastalarda bilinçli sedasyon için kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Midazolam, tecrübeli hekim tarafından ve tam teşekküllü solunum ve kardiyovasküler desteğin ve izlenmenin gerçekleştirilebileceği yerde ve solunum ve kardiyak advers olayları tanıma ve giderebilme üzerine eğitim almış kişilerce yalnızca yaşa ve büyüklüğe uygun resüsitasyon yapılabilen yerlerde uygulanmalıdır, çünkü midazolamın IV uygulaması miyokard kasılmasını deprese edebilir ve apneye yol açabilir. Ender durumlarda ciddi kardiyorespiratuar advers olaylar gözlenmiştir. Bunlar solunum depresyonu, apne, solunum durması ve/veya kalbin durmasıdır. Bu tip yaşamı tehdit eden olaylar, enjeksiyon çok hızlı yapıldığında veya yüksek doz uygulandığında daha sık görülür (Bkz.Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Solunum fonksiyonu bozuk hastalarda bilinçli sedasyonda kullanımında özel dikkat gerektirir.

Premedikasyon

Midazolam premedikasyon için kullanıldığında, hastalar arasında duyarlılık farklılık gösterdiğinden ve aşırı doz semptomları oluşabileceğinden, uygulamadan sonra hastanın yeterli bir süre gözlenmesi gerekmektedir.

Yüksek risk grubunda yer alan hastalar

Yüksek risk grubunda yer alan hastalara midazolam uygulanırken özel dikkat gösterilmelidir:

- 60 yaşın üstündeki yetişkinler
- Organ fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar:
- Solunum fonksiyonlarında bozukluk
- Böbrek fonksiyonlarında bozukluk

- Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk
- Kalp fonksiyonlarında bozukluk
- Özellikle kardiyovasküler durumu instabil olan pediyatrik hastalar

Bu yüksek riskli hastalara daha düşük doz uygulanması gerekir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli) ve hayati fonksiyonlardaki değişikliklerin erken belirtileri açısından sürekli izlenmelidir. Alkol ve ilaç bağımlılığı olan hastalarda benzodiazepinler dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Myastenia gravisli bir hastaya midazolam ile birlikte MSS depresanı ve/veya kas gevşetici özellikteki bir madde verilirken özel önlem alınmalıdır.

Taburcu etme kriterleri
SEDEVER aldıktan sonra, tedavi eden hekim tarafından önerildiği ve refakatçileri yanlarında olduğu zaman, hastalar hastaneden taburcu edilebilirler. Uygulama sonrasında eve giderken, hastaya refakat edilmesi önerilmektedir.

Tolerans
SEDEVER yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) uzun süreli sedasyon amacıyla kullanıldığında etkinlik kaybı olduğu bildirilmiştir.

Yoksunluk semptomları
İlacın yoksunluk semptomlarının görülme riski tedavinin aniden kesilmesinden sonra artacağından, özellikle uzun süreli sedasyon (örn: ≥ 2-3 gün) sonrası, dozun yavaş yavaş azaltılması önerilir. Aşağıdaki yoksunluk semptomları ortaya çıkabilir; baş ağrısı, kas ağrısı, anksiyete, gerginlik, huzursuzluk, konfüzyon, kolayca uyarılabilme (irritabilite), rebound insomnia, ruh hali değişiklikleri, halüsinasyonlar ve konvülsiyonlar.

Amnezi
Midazolam anterograd amneziye yol açar. Uzun süreli amnezi, müdahaleden sonra taburcu edilen ve hastane dışında izlenen hastalarda sorun yaratabilir.

Paradoksal reaksiyonlar
Midazolam uygulamasından sonra ajitasyon, istemsiz hareketler (tonik/klonik konvülsiyonlar ve kas tremoru dahil), hiperaktivite, düşmanlık, öfke reaksiyonu, saldırganlık, paroksismal heyecanlanma ve saldırı gibi paradoksal reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar enjeksiyon çok hızlı yapıldığında veya yüksek doz uygulandığında oluşabilir. Bu tip reaksiyonlara karşı eğilim insidansı nadir olarak çocuklarda ve yüksek doz IV uygulama yapılan yaşlılarda bildirilmiştir.

Midazolamın değişen eliminasyonu
CYP3A4'ü inhibe eden veya uyaran bileşikleri kullanan hastalarda, midazolam eliminasyonu değişkenlik gösterebilir ve midazolam dozunun duruma göre ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, düşük kardiyak verimi olanlarda ve yenidoğanlarda midazolam eliminasyonu gecikebilir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

Vaktinden önce doğan (preterm) bebekler
Trakeaları entübe edilmemiş, 36. gebelik haftasından önce doğan preterm bebeklere sedasyon yapılırken, apne riskinde artış nedeniyle aşırı dikkatli olunması önerilir. 36. gebelik haftasından önce doğan preterm bebeklerde hızlı enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Hastalar solunum hızı ve oksijen satürasyonu açısından dikkatle izlenmelidirler.

Altı aylıktan küçük çocuk hastalar
Altı aylıktan küçük çocuk hastaların, solunum yolu tıkanmasına ve hipoventilasyona daha duyarlı olmalarından dolayı, klinik etki sağlanana kadar küçük artışlarla titrasyon yapılması ve solunum hızı ve oksijen satürasyonu açısından dikkatle izlenmesi gerekmektedir (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; Vaktinden önce doğan (preterm) bebekler).

Alkol ve MSS depresanlarının birlikte kullanımı
SEDEVER'in alkol ve/veya MSS depresanlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu gibi birlikte kullanım, SEDEVER'in ağır sedasyon, klinikle ilişkili solunum ve/veya kardio-vasküler depresyon gibi muhtemel klinik etkilerini artırma potansiyeline sahiptir. (Bkz.Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Alkol veya ilaç bağımlılığına dair medikal geçmiş
Alkol veya ilaç bağımlılığına dair medikal geçmişi olan hastalarda SEDEVER kullanımından kaçınılmalıdır.

Diğerleri
MSS depresanı ve/veya kas gevşetici özelliklere sahip diğer maddelerde olduğu gibi, myastenia gravis hastalarına midazolam verilirken özel olarak dikkat edilmelidir.

Bağımlılık
Midazolamın uzun süreli sedasyonu sonucunda fiziksel bağımlılık gelişebilir. Bağımlılık riski, doza ve tedavi süresine bağlı olarak artabilir; ayrıca alkol veya ilaç bağımlılığına dair medikal geçmişi olan hastalarda daha fazladır.

Sodyum klorür
SEDEVER, 50 mg/10 mL'lik dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder ; yani aslında "sodyum içermez". Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşmeleri

Midazolam, çoğunlukla sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilir. CYP3A4 inhibitör ve uyarıcılarının, plazma konsantrasyonlarını ve buna bağlı olarak midazolamın farmakodinamik özelliklerini arttırma ve azaltma potansiyelleri vardır. CYP3A aktivitesinin modülasyonundan başka hiçbir mekanizma, midazolam ile klinik olarak ilişkili farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi için kaynak olarak gösterilmemiştir. Bununla birlikte, albuminden akut protein yer değişimi, hep varsayıldığı gibi (örneğin valproik asit için) tercihen yüksek terapötik serum konsantrasyonları olan ilaçlarla ilaç etkileşiminin teorik olasılığıdır. Midazolamın diğer ilaçların farmakokinetiklerini değiştirdiği bilinmemektedir.

CYP3A inhibe edici ilaçlarla birlikte uygulanmasından sonra, midazolamın klinik etkisinde artma ve uzun sürme olasılığı göz önünde bulundurularak, midazolam kullanımı sırasında klinik etkilerin ve hayati bulguların izlenmesi tavsiye edilmektedir. CYP3A inhibisyonunun

büyüklüğüne bağlı olarak, midazolam dozu azaltılabilir. Tam aksine, CYP3A uyarıcı ilaç uygulanmış olması da, istenilen etkiyi elde etmek için yüksek dozlarda midazolam gereksinimine sebep olabilir.

CYP3A uyarılması ve irreversibl inhibisyonu durumunda (mekanizma bazlı inhibisyon), midazolam farmakokinetiği üzerindeki etki, CYP3A inhibitörü uygulanmasından sonraki birkaç gün ila birkaç hafta boyunca sürebilir. Mekanizma bazlı CYP3A inhibitör örnekleri: antibakteriyeller (örn. klaritromisin, eritromisin, izoniyazid), anti HIV ajanları (örn. HIV proteaz inhibitörleri, delavirdin), antihipertansifler (örn. verapamil, diltiazem), seks steroidleri ve onların reseptör modülatörleri (örn. gestoden, raloksifen) ve birkaç bitkisel öğe (örn. bergamut (greyfurt)). Diğer mekanizma bazlı inhibitörlere kıyasla, oral kontrasepsiyon için kullanılan etinilestradiol/norgestrel ve greyfurt suyu (200 mL), IV midazolamın plazma konsantrasyonlarını değiştirmemektedir.

İlaçların inhibe etme/uyarma etkilerinin aralığı geniştir. Çok etkili bir CYP3A inhibitörü olan antifungal ketokonazol, IV midazolamın plazma konsantrasyonunu 5 kat kadar arttırmıştır. En güçlü CYP3A uyarıcılarından tüberkülostatik ilaç rifampisin ile birlikte uygulanması, intravenöz midazolamın plazma konsantrasyonunda %60 azalmayla sonuçlanmıştır.

Midazolamın kullanım şekli, CYP3A modülasyonunda farmakokinetik değişikliklerin büyüklüğünü belirler: (i) İntravenöz kullanımının, plazma konsantrasyonunda yarattığı değişikliğin az olması beklenir, (ii) CYP3A modülasyonunun, rektal ve intramüsküler uygulamadan sonra midazolam farmakokinetiği üzerindeki etkinliğini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Rektal uygulamadan sonra, ilacın bir kısmı karaciğerden geçer ve kolonda gastrointestinal kanalın üst kısmına kıyasla daha az miktarda CYP3A eksprese edilir ve CYP3A modülasyonundan kaynaklanan midazolamın plazma konsantrasyonundaki değişikliğin rektal uygulamada az olması beklenir. İntramüsküler uygulamadan sonra ilaç direk sistemik dolaşıma girer, etki süresi uzayabilse de CYP3A modülasyon etkisinin intravenöz midazolam ile benzer olması beklenir. (iii) Farmakokinetik kurallara paralel olarak, klinik çalışmalar tek doz IV midazolam uygulamasının ardından, etki süresi uzayabilse de CYP3A modülasyonuna klinik etkinin minör olacağını göstermektedir. Bununla birlikte, uzun süreli midazolam uygulamasından sonra, CYP3A inhibisyonu varlığında etkinin hem büyüklüğü hem de sürekliliği artacaktır.

Aşağıdaki liste midazolamın intravenöz uygulamasından sonraki klinik farmakokinetik ilaç etkileşimlerini göstermektedir. *İn-vivo* ve *in-vitro* olarak CYP3A modüle edici etki gösteren herhangi bir ilacın, midazolam plazma konsantrasyonlarını ve bağlantılı olarak etkilerini de değiştirme potansiyeli vardır. Bununla birlikte yukarıda belirtildiği gibi, intravenöz midazolamın plazma konsantrasyonlarındaki değişikliğin az olması beklenir.

CYP3A inhibe edici ilaçlar

Azole antifungaller: Ketokonazol, intravenöz midazolamın plazma konsantrasyonlarını 5 kat arttırırken, atılım yarı-ömrünü de 3 kat arttırır. Eğer parenteral midazolam güçlü CYP3A inhibitörü ketokonazol ile beraber uygulanacaksa, solunum depresyonu ve/veya uzamış sedasyon durumuna karşı, bir yoğun bakım ünitesinde veya klinik gözlem ve gerekirse uygun medikal girişimin yapılabileceği bir ortamda uygulanmalıdır. Midazolamın özellikle birden

fazla İ.V. dozu uygulanacaksa, ilacın aralıklarla verilmesi ve doz ayarlaması yapılmasına dikkat edilmelidir.

Flukonazol, itrakonazol ve *vorikonazol:* İntravenöz midazolamın plazma konsantrasyonlarını 2-3 kat arttırırken, atılım yarı-ömrünü itrakonazol 2,4 kat ve flukonazol 1,5 kat arttırır.

Posakonazol: İntravenöz midazolamın plazma konsantrasyonlarını 2 kat arttırır.

Makrolid antibiyotikler: Eritromisin, midazolamın atılım yarı-ömrünün 1,5-1,8 kat arttırarak intravenöz midazolamın plazma konsantrasyonlarını 1.6-2 kat arttırmıştır.

Klaritromisin, atılım yarı-ömrünün 1,5-2 kat arttırarak midazolamın plazma konsantrasyonlarını 2,5 kat arttırmıştır.

HIV proteaz inhibitörleri: Sakinavir ve diğer HIV proteaz inhibitörleri: Lopinavir ve ritonavir ile birlikte kullanımı üzerine, atılım yarı-ömrünün artmasına bağlı olarak, intravenöz midazolamın plazma konsantrasyonları 5,4 kat artmıştır. Eğer parenteral midazolam HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılacaksa, tedavi koşulları azol antifungallerden ketakonazol ile beraber kullanımı bölümünde anlatılan gibi olmalıdır.

Histamin reseptör 2 antagonisti: Simetidin, midazolamın sabit plazma konsantrasyonunu %26 arttırmıştır.

Kalsiyum kanal blokörleri: Diltiazemin tek dozu, intravenöz midazolamın plazma konsantrasyonunu %25 arttırmıştır ve atılım yarı-ömrünü yaklaşık %43 uzatmıştır.

Çeşitli ilaçlar/Bitkiler; Atorvastatin, kontrol grubuna kıyasla IV midazolamın plazma konsantrasyonlarında yaklaşık 1.4 katlık bir artış göstermiştir.

CYP3A uyarıcı ilaçlar
Rifampisin, intravenöz midazolamın plazma konsantrasyonlarını 7 günlük 600 mg rifampisin kullanımı sonunda, yaklaşık %60 azaltmıştır. Atılım yarı-ömrü ise %50-60 oranında kısalmıştır.

Bitkiler ve yiyecekler: Echinacea purpurea kökünün ekstraktı, yarı-ömür zamanını yaklaşık %42 kısaltarak, İ.V. midazolam plazma konsantrasyonunu %20 azaltmıştır. St John's wort, atılım yarı-ömürünü yaklaşık %15-17 kısaltarak, midazolamın plazma konsantrasyonlarını yaklaşık %20-40 azaltmıştır.

Akut protein yer değişimi: Valproik asit: Bir çalışmada midazolamın valproik asit tarafından yapılan protein, potansiyel ilaç etkileşim mekanizması olarak söz edilmiştir. Metodolojik kaygılardan dolayı, bu çalışmanın klinik ilişkisinden çok az söz edilmiştir. Bununla birlikte, valproik asitin yüksek terapötik plazma konsantrasyonlarına bağlı olarak, midazolamın göze çarpan klinik etkisiyle sonuçlanan akut doz ayarlamalarında, midazolamın protein yer değişimi göz ardı edilemez.

Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşmeleri
Midazolamın diğer sedatif/hipnotik ajanlarla, alkol dahil, birlikte uygulanmasının artmış sedatif/hipnotik etkiler ile sonuçlanması muhtemeldir. Örnekler şunlardır; opiyatlar/opioidler (analjezik, antitussif veya ilave tedaviler olarak kullanıldıklarında), antipsikotikler, anksiyolitik veya hipnotik olarak kullanılan diğer benzodiazepinler, barbitüratlar, propofol, ketamin, etomidat, sedatif antidepresanlar, antihistaminikler ve merkezi etkili antihipertansif ilaçlar.

Midazolam, inhalasyon anesteziklerinin minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) düşürür. Midazolam alkol dahil herhangi bir merkezi etkili depresan ile birlikte uygulandığında, sedasyon, solunum ve hemodinamik parametrelerde artan miktarda etkiler oluşabilir, bu nedenle hayati belirtilerin takip edilmesi gerekmektedir. Midazolam alan hastalarda alkolden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; Alkol dahil diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının doz aşımı ile ilgili uyarı).

Spinal anestezinin, İ.V. midazolamın sedatif etkilerini arttırabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle midazolam dozu azaltılabilir. Ayrıca, lidokain ve bupivakain intramüsküler olarak uygulandığında, sedasyon için gerekli İ.V. midazolam dozu azalmıştır. AchE inhibitörü fizostigmin gibi uyanıklığı/hafızayı arttıran ilaçlar, midazolamın hipnotik etkilerini tersine çevirir. Benzer olarak, 250 mg kafein midazolamın sedatif etkilerini kısmen tersine çevirir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Herhangi bir uyarı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Midazolamın gebelik sırasındaki güvenliğiyle ilgili yeterli bilgi yoktur. Benzodiazepinler, daha güvenli bir alternatif olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebeliğin son 3 ayında midazolam alımı ya da doğum sırasında yüksek dozlarda uygulanması ile fetal kalp atımında düzensizlik, hipotoni, emmenin azalması, hipotermi ve yenidoğanda orta derecede solunum depresyonu oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca gebeliğinin son dönemlerinde uzun süre benzodiazepin kullanan annelerin bebeklerinde fiziksel bağımlılık gelişebilir ve doğum-sonrası dönemde ilacın kesilmesine bağlı semptom riski artabilir. Midazolam gebelik döneminde kesinlikle gerekli görülmedikçe kullanılmamalıdır. Sezaryen için kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi
Midazolam anne sütüne düşük miktarlarda geçmektedir. Emziren anneler, midazolam uygulandıktan sonra 24 saat süreyle emzirmemeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Sedasyon, amnezi, konsantrasyon bozukluğu ve kas fonksiyonlarında bozukluklar araç ve diğer makineleri kullanma becerilerini bozar. SEDEVER uygulanmadan önce hastaya tam iyileşene kadar araç veya makine kullanmaması konusunda uyarıda bulunulmalıdır. Bu aktivitelere ne zaman yeniden başlanacağına hekim karar vermelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Midazolam kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek

(≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).
Pazarlama sonrası deneyim
Midazolam enjeksiyonundan sonra şu istenmeyen etkilerin oluştuğu bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (deri reaksiyonları, kardiyovasküler reaksiyonlar, bronkospazm), anafilaktik şok.

Psikiyatrik hastalıkları
Bilinmiyor: Konfüzyon, öfori, halüsinasyonlar, ajitasyon, istemsiz hareketler (tonik/klonik hareketler ve kas titremeleri), hiperaktivite, düşmanlık, öfke reaksiyonu, saldırganlık, paroksismal heyecanlanma ve saldırı gibi paradoksal reaksiyonlar özellikle çocuklarda ve yaşlılarda bildirilmiştir.

Bağımlılık
Bilinmiyor: Terapötik dozlarda olsa bile SEDEVER kullanımı fiziksel bağımlılık oluşturabilir.
Uzun süreli
IV uygulamadan sonra ilacın kesilmesi özellikle de ilacın aniden kesilmesi yoksunluk konvülsiyonlarını da içeren yoksunluk semptomlarına neden olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Uzamış sedasyon, dikkat azalması, baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, ameliyat sonrası sedasyon; uygulanan dozla doğru orantılı anterograd amnezi. Anterograd amnezi işlemin sonunda görülmeye devam edebilir ve izole olgularda uzun süreli amnezi bildirilmiştir.
Prematüre bebeklerde ve yenidoğanlarda konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Nadir durumlarda şiddetli kardiyorespiratuar yan etkiler görülmüştür. Bunlar kalp durması, hipotansiyon, bradikardi, vazodilatatif etkilerdir. Yaşamı tehdit eden olaylar 60 yaşın üstündeki yetişkinlerde, önceden solunum yetmezliği olanlarda veya kardiyak işlevleri bozulmuş hastalarda, özellikle de enjeksiyon çok hızlı yapıldığında veya yüksek doz uygulandığında daha sık görülür (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
Kounis sendromu*

*Özellikle parenteral uygulamadan sonra

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Nadir durumlarda şiddetli kardiyorespiratuar yan etkiler görülmüştür. Bunlar, solunum durması, apne, dispne, laringospazmdır. Yaşamı tehdit eden olaylar 60 yaşın üstündeki yetişkinlerde, daha önceden solunum yetmezliği olanlarda veya kardiyak işlevleri bozulmuş hastalarda, özellikle de enjeksiyon çok hızlı yapıldığında veya yüksek doz uygulandığında daha sık görülür *(Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),* hıçkırık görülebilir.

Gastrointestinal hastalıkları
Bilinmiyor: Bulantı, kusma, konstipasyon, ağız kuruması

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Deri döküntüsü, ürtiker, pruritus.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde eritem ve ağrı, tromboflebit, tromboz.

Yaralanma ve zehirlenme
Bilinmiyor: Yaşlı benzodiazepin kullanıcılarında, düşme ve kırık riskinde artış kaydedilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar
Benzodiazepinler genel olarak uyuklama, ataksi, konuşma bozukluğu ve nistagmusa neden olur. Eğer SEDEVER tek başına kullanıldıysa, doz aşımı nadiren hayatı tehdit edicidir ama arefleksi, apne, hipotansiyon, kardiyorespiratuar depresyon ve nadir durumlarda komaya yol açabilir. Koma, eğer ortaya çıkarsa, genellikle bir kaç saat içinde sona erer ama özellikle yaşlı hastalarda devam edebilir ve yineleyebilir. Benzodiazepinlerin solunum depresyonu etkileri, solunum rahatsızlığı olan hastalarda daha ciddidir. Benzodiazepinler alkol dahil MSS depresanlarının etkilerini artırır.

Tedavi
Hastanın hayati belirtileri izlenmeli ve hastanın klinik durumunun gerektirdiği gibi destekleyici ölçümleri başlatılmalıdır. Özel durumlarda kardiyorespiratuar etkiler ve merkezi sinir sistemi etkileri için hastalar semptomatik tedaviye ihtiyaç duyabilir.

Eğer ağızdan alınmışsa ileri absorbsiyon, uygun bir metod kullanılarak engellenmelidir, örneğin 1-2 saat içerisinde aktif kömür ile tedavi edilmelidir. Eğer aktif kömür kullanıldıysa, uykuya meyilli hastalarda hava yolu koruması zorunludur. Rutin bir yöntem olmamasına rağmen, karma beslenme durumlarında gastrik lavaj düşünülebilir.

MSS depresyonunun ciddi olduğu durumlarda benzodiazepin antagonisti olan flumazenil kullanımı düşünülebilir. Bu yalnızca sıkı izleme koşulları altında uygulanmalıdır. Çok kısa bir yarılanma ömrüne (yaklaşık 1 saat**)** sahip olduğundan flumazenil uygulanan hastalar, etkileri geçmiş olsa bile en az 1 saat gözlemlenmelidir. Nöbet eşiğini düşüren ilaçların (örn. trisiklik antidepresanlar) varlığında flumazenil olağan üstü dikkatle uygulanmalıdır. Bu ilacın doğru kullanımıyla ilgili daha fazla bilgi için, flumazenil kullanma talimatına bakınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sedatif ve hipnotikler; benzodiazepin türevleri

ATC kodu: N05CD08

Etki mekanizması: SEDEVER'in etkin maddesi olan midazolam, bir imidazobenzodiazepin grubu türevidir. Serbest bazdır ve suda çözünürlüğü düşük olan lipofilik bir maddedir.

İmidazobenzodiazepin halkasının 2. konumunda bulunan bazik özellikteki azot atomu, midazolamın asitlerle suda çözünebilen tuz oluşturmasını sağlar. Midazolamın farmakolojik etkisi hızlı başlar ve hızlı metabolize olduğu için kısa sürer. Midazolam, düşük toksisitesinden dolayı geniş bir tedavi alanına sahiptir. Midazolam çok hızlı bir sedatiftir ve belirgin yoğunlukta sedasyon özelliğine sahiptir. Anksiyolitik, antikonvülsan ve kas gevşetici etkileri de bulunmaktadır. IM ve IV uygulamadan sonra kısa süreli anterograd amneziye sebep olur (Hasta, ilacın etkisinin en güçlü olduğu dönemdeki olayları hatırlayamaz).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntramüsküler enjeksiyondan sonra emilim: Midazolamın kas dokusundan emilimi hızlı ve tamdır. Maksimum plazma konsantrasyonlarına 30 dakika içinde ulaşılır. İ.M. enjeksiyon sonrası mutlak biyoyararlanım %90'ın üzerindedir.

Rektal uygulamadan sonra emilim: Rektal uygulamadan sonra midazolam hızla emilir ve yaklaşık 30 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %50'dir.

Dağılım:

Midazolam İ.V. enjekte edildiğinde, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinde bir veya iki ayrı dağılım fazı görülür. Sabit durumda dağılım hacmi, 0,7-1,2 L/kg'dır. Midazolamın proteinlere bağlanma oranı %96-98 arasındadır. Plazma protein bağlanmasının major fraksiyonu albumindir. Serebrospinal sıvı içine yavaş ve önemsiz bir midazolam geçişi vardır. İnsanlarda, midazolamın plasentadan yavaşça geçtiği ve fetal dolaşıma girdiği gösterilmiştir. Midazolam az miktarda anne sütünde bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Midazolam hemen hemen tümüyle biyotransformasyona uğradıktan sonra atılır. Midazolam sitokrom P450 3A4 izozimi tarafından hidroksillenir ve major idrar ve plazma metaboliti α-hidroksimidazolamdır. α-hidroksimidazolamın plazma konsantrasyonu, ana bileşiğin %12'sidir. α-hidroksimidazolam farmakolojik olarak aktiftir, fakat intravenöz midazolamın etkilerine katkısı sadece minimal (yaklaşık %10) düzeydedir. Midazolamın oksidatif metabolizmasında genetik bir polimorfizme rastlandığına dair kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde, eliminasyon yarı-ömrü 1,5-2,5 saat, plazma klerensi ise 300-500 mL/dk arasında değişmektedir. Midazolam genel olarak böbrek yoluyla vücuttan atılır; dozun %60-80 kadarı idrardan glukurokonjuge α-hidroksimidazolam olarak atılır. Dozun %1'den azı, değişmemiş halde idrardan geri alınır. Metabolitin eliminasyon yarı-ömrü 1 saatten kısadır. Midazolamın eliminasyon kinetiği İ.V. infuzyon veya bolus enjeksiyon şeklinde uygulandığında, farklılık göstermez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki atılım yarı-ömrü, sağlıklı gönüllülere yakındır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; Böbrek yetmezliği).

Karaciğer yetmezliği:
Siroz hastalarındaki eliminasyon yarı-ömrü daha uzun ve klerensi sağlıklı gönüllüler ile kıyaslandığında daha düşüktür (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yaşlılar:
İlacın eliminasyon yarı-ömrü, 60 yaşın üstündeki yetişkin hastalarda dört katına kadar uzayabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Geriyatrik kullanım).

Çocuklar:
Çocuklardaki rektal absorpsiyon oranı yetişkinlerdekine yakındır, fakat biyoyararlanımı daha düşüktür (%5-18). Bununla beraber, 3-10 yaşlarındaki çocuklarda IV ve rektal uygulamadan sonraki eliminasyon yarı-ömrü ($t_{1/2}$) yetişkinlerdekine kıyasla daha kısadır (1-1,5 saat). Bu farklılık çocuklarda yüksek metabolik klerens ile uyumludur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yenidoğanlar:
Vaktinden önce doğan (preterm) bebekler ve termde yenidoğanlarda, büyük olasılıkla karaciğerin yeterince gelişmemesine bağlı olarak eliminasyon yarı-ömrü ortalama 6-12 saattir ve klerens azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Obezler:
Obezlerde ortalama yarı-ömür, obez olmayan hastalara kıyasla daha fazladır (8,4-2,7 saat). Bu toplam vücut ağırlığına ayrılmış dağılım hacmindeki %50 artıştan dolayıdır. Obez ve obez olmayan hastalarda klerenste kayda değer bir farklılık yoktur.

Kritik hastalar:
Kritik hastalarda midazolam eliminasyon yarı-ömrü uzamıştır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kalp yetmezliği:
Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda atılım yarı-ömrü, sağlıklı örneklerle karşılaştırıldığında, daha uzundur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Geçerli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Bu tıbbi ürün, özel doz talimatlarında belirtilen parenteral çözeltiler dışında diğer çözeltilerle seyreltilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Diğer ilaçlarla karıştırılarak uygulanacaksa, uygulamadan önce geçimsizlik olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Midazolam, bikarbonat içeren çökeltilerde çöker. Teorik olarak, midazolamın enjeksiyonluk çözeltisi, nötr veya alkali pH'larda stabil olmayabilir. Midazolam, albumin, amoksisilin sodyum, ampisilin sodyum, bumetanit, deksametazon sodyum fosfat, dimenhidrinat, floksasilin sodyum, furosemid, hidrokortizon sodyum süksinat, pentobarbital sodyum, perfenazin, proklorperazin edisilat, ranitidin veya tiyopental sodyum veya trimetoprim-sulfametoksazol ile karıştırılırsa hemen beyaz bir çökelti oluşur.

Nafsilin sodyum ile birlikte bulanıklık oluşumunu takiben beyaz bir çökelti oluşur. Seftazidim ile birlikte bulanıklık oluşur.

Metotreksat sodyum ile birlikte sarı bir çökelti oluşur. Klonidin hidroklorür ile birlikte turuncu bir renk değişikliği meydana gelir. Omeprazol sodyum ile kahverengi bir renk değişikliğini takiben kahverengi bir çökelti oluşur. Foskarnet sodyum ile bir gaz çıkışı olur.

Midazolam ayrıca; asiklovirin, albümin, alteplaz, asetazolam disodyum, diazepam, enoksimon, flekainid asetat, fluorourasil, imipenem, mezlosilin sodyum, fenobarbital sodyum, fenitoin sodyum, potasyum kanrenoate,, sulbaktam sodyum, teofilin, trometamol, ürokinaz ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Seyreltildikten sonra oda sıcaklığında saklanmak koşuluyla 24 saat, 2-8 °C'de saklanmak koşuluyla 3 gün süreyle stabildir.
SEDEVER ampuller patlama olasılığı nedeniyle dondurulmamalıdır.
Oda sıcaklığında çalkalama ile çözünen bir çökelme görülebilir. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SEDEVER renksiz 10 mL'lik Tip I otopul cam ampulde 5 adetlik ambalajda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrol Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HAVER FARMA İlaç A.Ş.
Akbaba Mahallesi Maraş Caddesi No:52/2/1
Beykoz / İSTANBUL
Tel: 0216 324 38 38
Faks: 0216 317 04 98
E-posta: info@haver.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2015 / 677

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 31.08.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ