

宁澳® 咪达唑仑口颊粘膜溶液 产品介绍



四环医药
SihuanPharm

主要内容

- 咪达唑仑口颊粘膜溶液基本药物信息
 - 名称/成分/性状/规格
 - 适应症
 - 用法用量
 - 药理药代
- 咪达唑仑口颊粘膜溶液临床疗效及安全性
- 咪达唑仑口颊粘膜溶液的应用创新性



基本药物信息

【药品名称】通用名称：咪达唑仑口颊粘膜溶液

英文名称：Midazolam Oromucosal Solution 汉语拼音：Midazuolun Koujianianmo rongye

【成份】本品主要成份为咪达唑仑。

化学名称：1-甲基-8-氯-6-(2-氟苯基)-4H-咪唑并[1,5- α][1,4]苯并二氮杂草 化学结构式如图：

分子式：C₁₈H₁₃ClFN₃ 分子量：325.77

【性状】本品为无色的澄清液体。

【适应症】用于治疗**婴儿、幼儿、儿童及青少年（3个月至<18岁）持续的急性惊厥发作。**

父母/护理者给药时，只能给确诊为癫痫的患者使用。

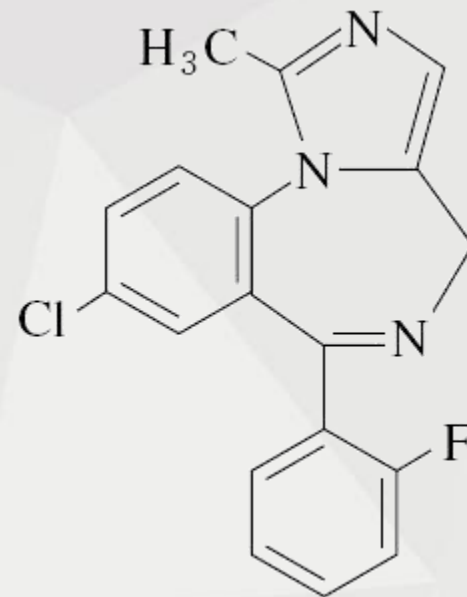
3-6个月的患儿应在具备监测条件和复苏设备的医院治疗。

【规格】 (1) 0.5ml: 2.5mg (2) 1ml: 5mg (3) 1.5ml: 7.5mg (4) 2ml: 10mg

【用法用量】**剂量**

标准剂量如下：婴儿、幼儿、儿童及青少年：

剂量范围	剂量	标签颜色
3-6个月住院患儿	2.5mg	黄色
>6个月至<1岁	2.5mg	黄色
1岁至<5岁	5mg	蓝色
5岁至<10岁	7.5mg	紫色
10岁至<18岁	10mg	橙色



护理者只能给患儿单剂量的咪达唑仑。如果咪达唑仑给药后10分钟内发作未停止，应寻求紧急医疗救助，将空注射器交给专业医护人员，以获得患儿用药剂量的信息。初次给药后再次发作的，在未获得医疗指导前，不能第二次给药或重复给药。

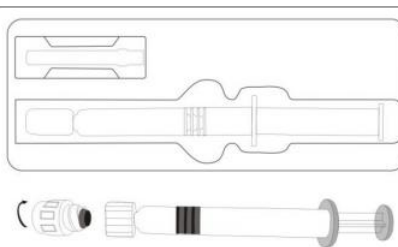
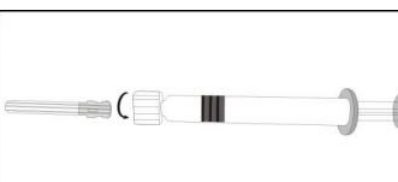
用法用量

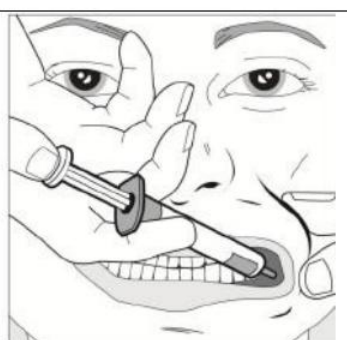
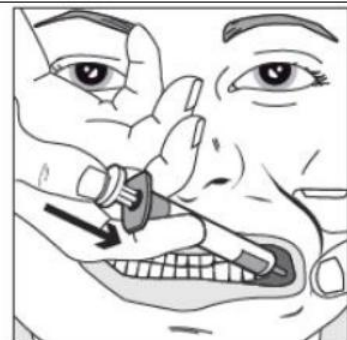
给药方法

本品供颊粘膜给药用。将安装口腔给药器后的注射器插入到面颊和牙龈之间，缓慢注入全部药液。应避免将注射器插入到喉气管中，防止意外吸入药液。在给药体积较大和/或患儿年龄较小时，如有必要，应在一侧嘴边缓慢注入大约一半的剂量，随后在另一侧缓慢注入另一半的剂量。

使用方法

本品不用于静脉注射

<p>第1步:</p> 	<p>从黑色塑料托中取出注射器，从注射器的顶端拧下护帽，安全地处理它。</p>
<p>第2步:</p> 	<p>从黑色塑料托中取出口腔给药器，将口腔给药器安装在注射器上。</p>

<p>第3步:</p> 	<p>用手指和拇指轻轻挤住患儿面部，向后顶住患儿面颊，将注射器的顶部伸入到患儿面颊内侧和下部牙龈之间。</p>
<p>第4步:</p> 	<p>缓慢推动针栓，直到针栓不动。 将全部药液缓慢地注射到牙龈和面颊之间。 在给药体积较大和/或患儿年龄较小时，如有必要，应在一侧嘴边缓慢注入大约一半的剂量，随后在另一侧缓慢注入另一半的剂量。 任何未用完的药物或废料均应按照地方法律的规定处理。</p>

药理药代

【药理作用】

咪达唑仑是一种短效的苯二氮卓类中枢神经系统抑制剂，**咪达唑仑具有抗惊厥作用**，还具有明显的催眠和镇静作用，以及抗焦虑和肌肉松弛作用。**由于可快速代谢转化，其药理学作用起效快、作用时间短。**

【药代动力学】

吸收:

咪达唑仑颊粘膜给药后迅速吸收，**患儿在给药后30分钟内血药浓度达峰**。惊厥患儿咪达唑仑经颊粘膜给药后估计的**生物利用度为87%**。

分布:

咪达唑仑具有高度脂溶性，给药后广泛分布。颊粘膜给药后达稳态的分布容积估计为5.3L/kg。咪达唑仑与血浆蛋白结合率约为96%~98%，大部分与白蛋白结合。咪达唑仑缓慢少量进入脑脊液。

生物转化:

咪达唑仑几乎完全经生物转化消除。肝脏提取的剂量约为30~60%。咪达唑仑经细胞色素P4503A4同工酶羟化。主要的尿液和血浆代谢物为 α -羟基-咪达唑仑。**患儿经颊粘膜给药后， α -羟基-咪达唑仑和咪达唑仑的AUC比值为0.46。在一项群体药动学研究中，年龄小的患儿代谢物水平高于年龄大的患儿，因此，对儿童的重要性高于成人。**

消除:

患儿经颊粘膜给药后，**咪达唑仑的血浆清除率为30ml/kg/min。初期及终末半衰期分别为27min、204min**。咪达唑仑主要经肾脏排泄（注射剂量的60-80%），代谢物为与葡萄糖苷酸结合的 α -羟基-咪达唑仑。原型药的尿回收率低于1%。

主要内容

- 咪达唑仑口颊粘膜溶液基本药物信息
 - 名称/成分/性状/规格
 - 适应症
 - 用法用量
 - 药理药代
- 咪达唑仑口颊粘膜溶液临床疗效及安全性
- 咪达唑仑口颊粘膜溶液的应用创新性

■ 咪达唑仑口颊粘膜溶液是正式获准用于治疗婴儿、幼儿、儿童及青少年（3个月至<18岁）延时的急性惊厥发作的产品

急性惊厥是小儿神经科的常见疾病之一，以热性惊厥最为常见，患病率3%-4%，其次为癫痫，患病率为3‰-10‰，大多数急性惊厥持续1-3分钟，80%的惊厥在5分钟内自行缓解，但如果惊厥持续5分钟以上，则有可能呈持续惊厥发作，即发展为惊厥性癫痫持续状态（CSE）。据流行病学资料显示，15岁以下儿童4‰-8‰。有过CSE史，小儿CSE的病死率约4%。因此急性惊厥超过5-10分钟则应迅速采用抗癫痫药物积极止惊治疗。

急性惊厥如不能迅速控制，发作>5分钟时则可以引起脑缺血缺氧、脑水肿，形成恶性循环，最终导致患儿惊厥持续状态，导致惊厥性脑损伤而致残或死亡。

咪达唑仑口颊粘膜溶液，很好的弥补了上述给药途径的不足，原研产品（Buccolam）2011年在英国、欧盟批准上市，四环生产的仿制药2019年在国内上市，是目前在国内外正式获准用于治疗婴儿、幼儿、儿童及青少年（3个月至<18岁）延时的急性惊厥发作的产品，无其他产品获批用于院外急救。

不同咪达唑仑剂型的特点对比

静脉 ¹	直肠 ¹⁻³	鼻粘膜 ³	口颊粘膜 ^{1,4-6}
儿童患者操作不易，尤其对婴幼儿 操作困难 耗时 需要经过专业的操作训练	血药浓度不稳定 30%失败率 重复给药会导致药物在脂肪组织的蓄积，引起呼吸抑制 使用轮椅的患者 便秘或腹泻患者 病人的自尊 社会接受度	粘膜面积较小 鼻涕、黏液可能会影响咪达唑仑的吸收	强效抗惊厥 使用方便。在遇到不适宜情况时易于移除而终止给药，且口腔耐受刺激的能力较强 避免药物被胃肠道的酶或酸降解 高水溶性，可以口颊粘膜快速吸收。药物透过粘膜组织吸收后经颈静脉、上腔静脉直接进入体循环，从而避免首过效应，提高了生物利用度 近年来研究较多的口腔粘膜粘附制剂可使药物与口腔粘膜较长时间地接触，延长药物在口腔的滞留时间，使组织的通透性改变而有利于药物的吸收

[1] Ashrafi MR, et al. European Journal of Paediatric Neurology. 2010, 14: 434-438. [2] Wait S, et al. European Journal of Paediatric Neurology. 2013, 17: 14-23. [3] Garnock-Jones KP. Pediatr Drugs. 2012, 14(4): 251-261. [4] 钟希文, 钟远辉, 邹增业, 中国医药导报, 8 (20) : 47-49, 2011. [5] 黄先红, 胡冰, 易志刚, 黄雪松, 中华临床医师杂志 (电子版), 7 (3) : 1308-1309, 2013. [6] 邱萍, 唐研, 护理学杂志, 21 (13) : 64-65, 2006.



咪达唑仑口颊黏膜溶液止惊更快起效，更少复发！

研究	治疗方案	发作次数 (患者人数)	有效率 (%) ^a	起效时间 (min)	1h内 复发率	24h内 复发率
McIntyre (THE LANCET)	咪达唑仑OS=0.5mg/kg ^b	109 (92)	56	8**	14%	
	直肠地西洋=0.5mg/kg ^b	110 (85)	27	15	33%	
Mpimbaza	咪达唑仑OS=0.5mg/kg ^b	165 (165)	69.7*	4.75	8%***	39.1%****
	直肠地西洋=0.5mg/kg ^b	165 (165)	57.0	4.35	17.5%	46.3%

- 主要研究结果证实了**咪达唑仑口颊黏膜溶液 (OS)** 治疗儿童持续的惊厥发作的疗效，**大部分患者可在给药后10min内得到控制，且1小时内不会复发。**

研究	治疗方案	发作次数 (患者人数)	有效率 (%) ^a	起效时间 (min)
Talukdar and Chakrabarty	咪达唑仑OS=0.2mg/kg	60 (60)	85	1.7
	静脉地西洋=0.3mg/kg	60 (60)	93.3	1.1†

- 在急诊情况下静脉途径存在缺点，即获得静脉通路所需的时间过长或难以获得静脉通路，在这方面，**咪达唑仑口颊黏膜给药方案的总体控制时间显著更短**，所以咪达唑仑口颊黏膜给药比地西洋静脉注射更有优势。

a: 主要研究终点有效率定义为给药后5或10min内癫痫发作终止，未发生呼吸抑制，1小时内未复发，对外部刺激反应正常

b: 3~12月龄或6~12月龄: 2.5mg; 1~4岁: 5mg; 5~9岁: 7.5mg; 10岁~18岁或10~12岁: 10mg

*, 与直肠地西洋相比, p<0.05, **, p<0.01, ***p=0.026, ****p=0.001; †, 与咪达唑仑相比, p<0.001

[1] McIntyre et al. Lancet 2005; 366: 205-10.

[2] Mpimbaza et al. Pediatrics 2008;121: e58-64.

[3] Talukdar et al. Brain & Development 31 (2009) : 744-749.

- **非 IV 给药的咪达唑仑（IM/经鼻腔给药/含服）很可能比地西洋（IV/经直肠给药）更有效（B级）**

美国癫痫协会（AES）《循证指南：儿童和成人惊厥性癫痫持续状态的治疗》（2016年）：

[1] 一项对于 6 项儿童 III 类研究的 Meta 分析显示，**非静脉咪达唑仑平均给药时间比静脉地西洋快2分钟；非 IV 静脉通路（IM/经鼻腔给药/含服）咪达唑仑相比地西洋（IV/经直肠给药）能更有效地控制癫痫发作，且两者呼吸系统并发症的发生率类似** [2]。

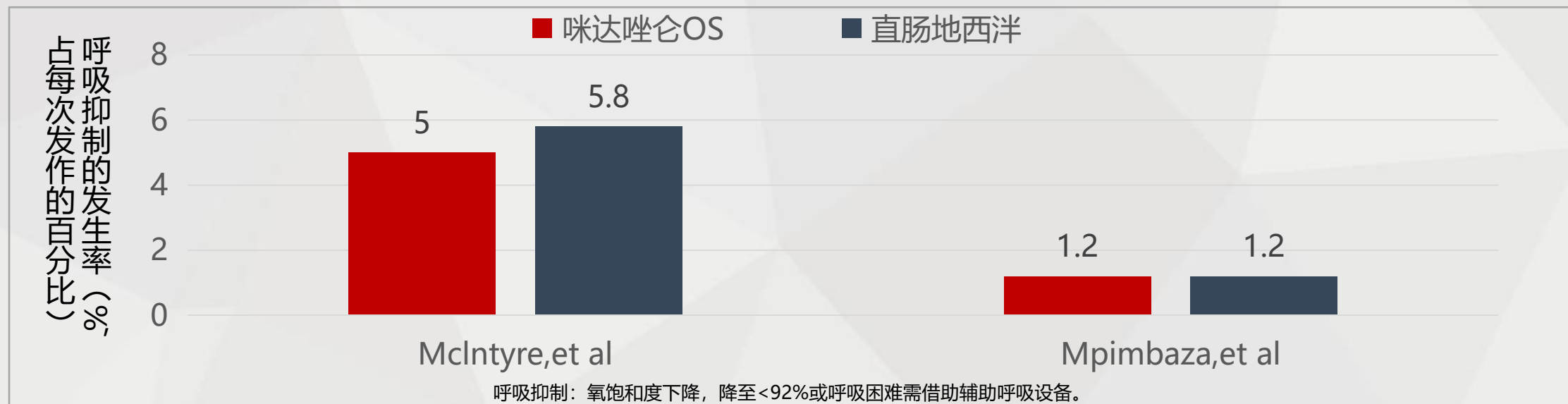
其结论 [1]：

- ◆ 在儿童 SE 患者中，IV 劳拉西洋和 IV 地西洋已被证实在疗效上无明显差异（A级）。
- ◆ **非 IV 给药的咪达唑仑（IM/经鼻腔给药/含服）很可能比地西洋（IV/经直肠给药）更有效（B级）。**
- ◆ **经直肠给与地西洋、IM咪达唑仑、经鼻腔给予咪达唑仑以及含服咪达唑仑对于终止持续5分钟以上的癫痫发作是很有可能有效的（B级）。**

■ 整体耐受性良好，呼吸抑制发生率不存在显著差异！

安全性

- 在这些随机对照研究中，咪达唑仑OS 0.2~0.5mg/kg或10mg均耐受良好。
- 但这些研究并未报告不良事件发生的总例数，仅一项研究报告了瘙痒，推测可能与咪达唑仑OS有关。



美国癫痫协会 (AES) 《循证指南：儿童和成人惊厥性癫痫持续状态的治疗》(2016年)

呼吸抑制是儿童 SE 患者中使用抗惊厥药物相关的最常见的需要紧急治疗的不良事件 (A 级)

◆ 就呼吸抑制发生率而言，通过任何途径给予的咪达唑仑、劳拉西洋和地西洋之间很可能没有明显差异 (B 级)

[1] McIntyre et al. Lancet 2005; 366: 205-10.

[2] Mpimbaza et al. Pediatrics 2008;121: e58-64.

[3]美国2016AES循证指南：儿童和成人惊厥性癫痫持续状态的治疗。

国内外指南共识推荐咪达唑仑口颊黏膜溶液用于急性惊厥发作的一线用药!

英国国家卫生和临床技术优化研究所 (NICE) 《2022 NICE指南:儿童,青少年以及成人癫痫(NG.217)》如果癫痫持续状态患者没有立即可用的个体化应急管理计划, **立即给予苯二氮卓类药物咪达唑仑口颊黏膜溶液作为社区的一线治疗。**

美国癫痫协会 (AES) 《循证指南:儿童和成人惊厥性癫痫持续状态的治疗》(2016年) **初步治疗阶段 (5-20分钟) 若无IV/IM通路情况选用咪达唑仑颊黏膜给药 (B级证据)**

2015《临床诊疗指南·癫痫病分册》推荐儿童CSE (惊厥性癫痫持续状态) 药物治疗流程 **初始治疗5min (第二步) 如有咪达唑仑黏膜制剂可由父母/照料者或急救人员在抵达医院前给药**

儿童、青少年和成人癫痫

NICE 指南 [NG217] 发布: 2022年4月27日

儿童、青少年和成人癫痫
NICE 指南 [NG217] 发布: 2022年4月27日

指导 工具和资源 公众信息 证据 历史

概述 下载指南(PDF)

1 癫痫的诊断与评估
2 信息和支持
3 转诊至三级专科服务
4 治疗原则、安全性、监测和停药
5 治疗儿童、青少年和成人的癫痫发作
6 治疗儿童期癫痫
7 治疗癫痫持续状态、反复或丛集性癫痫发作和长期癫痫发作
8 非药物治疗
9 癫痫中的心理、神经行为、认知和发育共病
10 降低癫痫相关死亡的风险, 包括癫痫猝死
11 服务提供和过渡
本指南中使用的术语
研究建议
理由和影响

7 治疗癫痫持续状态、反复或丛集性癫痫发作和长期癫痫发作

7.1 癫痫持续状态
7.2 反复发作或丛集性发作
7.3 长期癫痫发作

7.1 癫痫持续状态

全身性惊厥性癫痫持续状态的初始治疗

7.1.1 为患有惊厥性癫痫持续状态 (癫痫发作持续 5 分钟或更长时间) 的儿童、年轻人和成人提供复苏和立即紧急治疗。

7.1.2 如果患有惊厥性癫痫持续状态的人有立即可用的个性化应急管理计划, 请按照计划中的详细说明进行用药。

7.1.3 **如果癫痫持续状态患者没有立即可用的个体化应急管理计划:**

- 立即给予苯二氮卓类药物 (口服咪达唑仑或直肠地西洋) 作为社区的一线治疗, 或
- 如果静脉通路和复苏设施立即可用, 则使用静脉注射劳拉西泮。



表 6-2: 儿童 CSE 药物治疗流程

时间	临床处理	注意事项
0 mins (第一步)	检查呼吸道、呼吸与循环 如可能, 给予高流量吸氧	临床确认是否癫痫发作
5 mins (第二步)	若无静脉通路, 立即给予咪达唑仑 0.3mg/kg ($\leq 10\text{mg}/\text{次}$) 肌肉注射, 或者 10%水合氯醛溶液 0.5ml/kg 灌肠; 若已有静脉通路, 给予地西洋 0.3mg/kg ($\leq 10\text{mg}/\text{次}$)	如有咪达唑仑黏膜制剂或者地西洋直肠用制剂, 可由父母、照料者或急救人员在抵达医院前给药
15 mins (第三步)	地西洋 0.3mg/kg ($\leq 10\text{mg}/\text{次}$) 静脉内给药	若在院内处理 可呼叫高年资医师 再次确认是否癫痫发作
25 mins (第四步)	苯妥英 20mg/kg, 静脉注射 (>20min, 需监测心率、心律), 或 (若无苯妥英) 苯巴比妥 20mg/kg (>5min), 或 丙戊酸 20mg/kg 缓慢静脉推注 (>10min), 如有效可静脉维持滴注: 1mg/kg/h~2mg/kg/h (需监测肝功能)	通知 ICU 和/或高年资麻醉医师, 准备行麻醉治疗
45 mins (第五步)	全身麻醉+以下方法之一: ● 丙泊酚 (首剂 1-2mg/kg, 随后 2-5mg/kg/h) 逐渐加量至有效 ● 咪达唑仑 (首剂 0.2mg/kg, 随后 0.05-0.2mg/kg/h) 逐渐加量至有效 ● 硫酸妥钠 (首剂 3-5mg/kg, 随后 3-5mg/kg/h) 逐渐加量至有效; 2-3 天后需降低滴速 在最后一次临床发作或脑电图同样放电后继续麻醉治疗 12-24 小时, 随后开始减量	转入儿科 ICU

*参考英国 NICE 指南, 根据中国临床实际修改制定

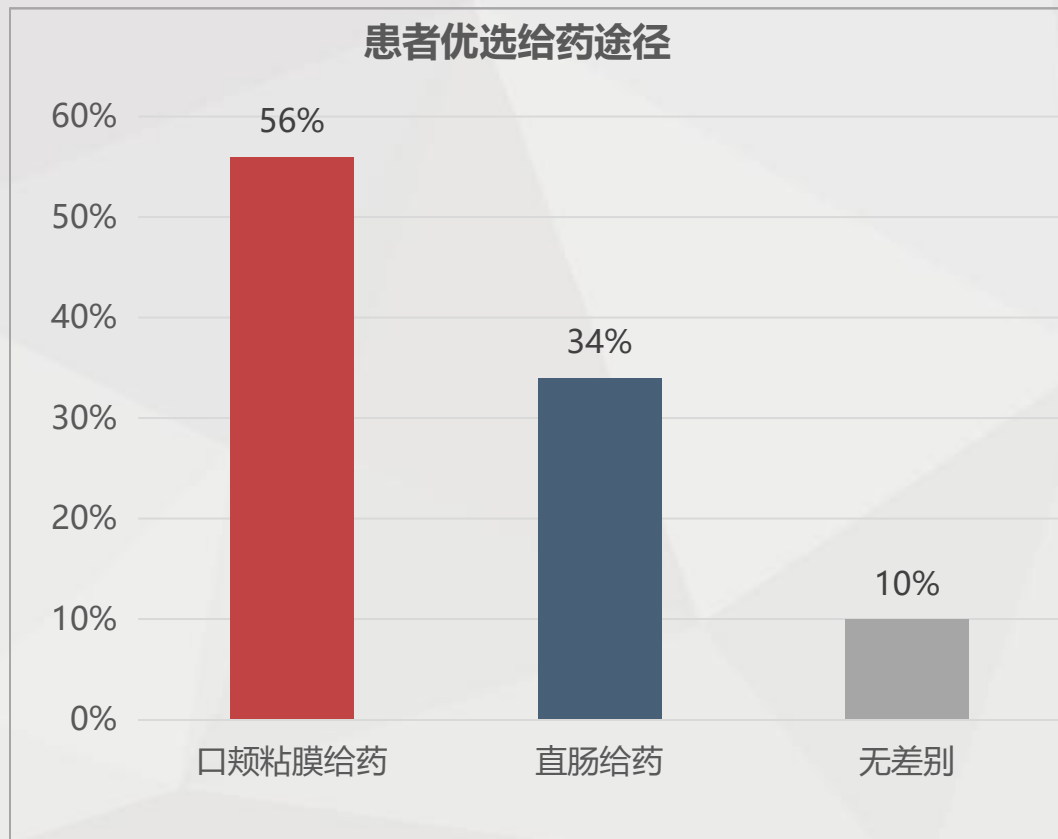
主要内容

- 咪达唑仑口颊粘膜溶液基本药物信息
 - 名称/成分/性状/规格
 - 适应症
 - 用法用量
 - 药理药代
- 咪达唑仑口颊粘膜溶液临床疗效及安全性
- 咪达唑仑口颊粘膜溶液的应用创新性

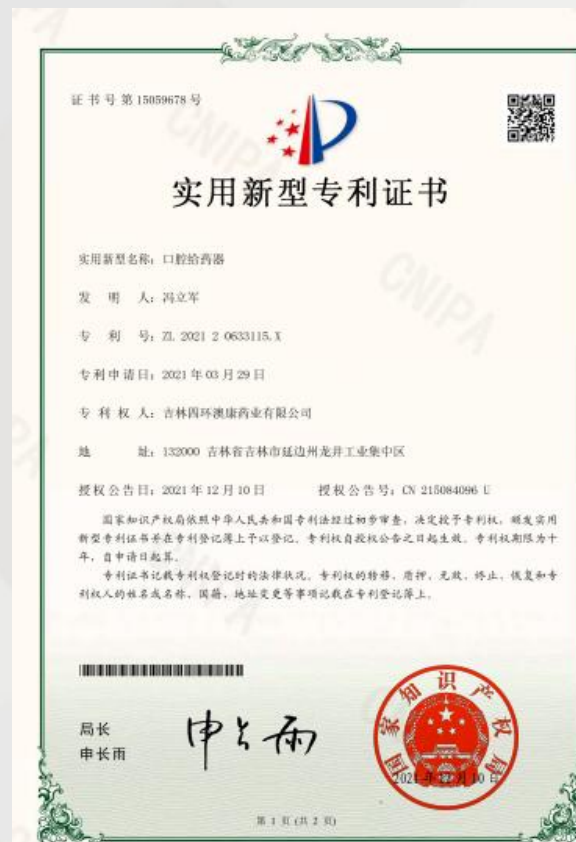


口颊粘膜给药途径、剂型优于直肠、静脉、鼻粘膜！

- THE LANCET McIntyre的研究中，在询问患者愿意选择哪一种给药途径时：**56%的患者优选颊粘膜给药**，34%优选直肠给药，其余10%无特殊爱好。



- 本实用新型较之传统的口腔给药器，**能够方便和常规的注射器进行对接，方便操作药液的流动，可以方便进行安装和拆卸，可操作性强，能够根据病患的病状选择给药方式，提高了病患口腔给药的舒适度。**



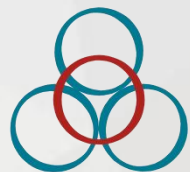
[1]Mpimbaza et al. Pediatrics 2008;121: e58-64.

咪达唑仑口腔粘膜溶液符合政策导向，填补临床空白！

儿童惊厥急性发作期（惊厥发作大于5分钟），需要使用药物止惊，而且越早越好，如果发作时间 > 30min，脑会丧失系统性自动调节能力，并向过度兴奋转移，发作时间越长，越难于控制，而且会增加产生永久性脑损伤的几率。在临床实践中，短时间内很难完成从患儿发病到送到医疗机构完成治疗。

- ◆ **咪达唑仑口腔黏膜溶液快速控制症状有助于避免神经损伤**：创新的给药方式，使“父母/护理者”针对患儿院前给药成为现实，极大的缩短了治疗时间，避免了因错过最佳治疗窗口期带来的永久性脑损伤。
- ◆ 国卫办药政函【2016】573号公文《关于印发首批鼓励研发申报儿童药品清单的通知》将“咪达唑仑口腔黏膜溶液 5mg/ml”列入“首批鼓励研发申报儿童药品清单目录”中。
- ◆ 咪达唑仑口腔黏膜溶液在现行《WHO儿童基本药物目录》，当前我国医保目录中**无**针对**婴儿、幼儿、儿童及青少年（3个月至<18岁）急性惊厥发作药物**。咪达唑仑口腔黏膜溶液是国内正式获批的此类产品，特殊给药方式，填补临床空白。

感谢聆听!



四环医药
SihuanPharm