

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ipnovel 15 mg/3 ml soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml contiene 5 mg di midazolam (come midazolam cloridrato).  
Una fiala da 3 ml contiene 15 mg di midazolam.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è praticamente "senza sodio". Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile, per infusione o per somministrazione rettale.  
Soluzione chiara e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ipnovel è un farmaco ipno-inducente a breve durata d'azione indicato in:

#### Adulti

- **SEDAZIONE CONSCIA** prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale;
- **ANESTESIA**
  - Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia
  - Induzione dell'anestesia
  - Come componente sedativo nell'anestesia combinata.
- **SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA**

#### Bambini

- **SEDAZIONE CONSCIA** prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale;
- **ANESTESIA**
  - Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia
- **SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA**

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### **DOSAGGIO STANDARD**

Il midazolam è un potente agente sedativo che richiede un aggiustamento del dosaggio e una somministrazione lenta. L'aggiustamento del dosaggio è fortemente raccomandato per ottenere con sicurezza il livello di sedazione desiderato in base alla necessità clinica, lo stato fisico, l'età e

concomitante somministrazione di farmaci. In adulti sopra i 60 anni, debilitati o in pazienti con malattie croniche e pazienti pediatrici, la dose deve essere determinata con cautela e devono essere considerati i fattori di rischio per ciascun paziente.

I dosaggi standard sono riportati nella tabella seguente.

Ulteriori informazioni sono riportate successivamente alla tabella.

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Indicazioni</b>	<b>Adulti &lt; 60 anni</b>	<b>Adulti ≥ 60 anni / debilitati o con malattie croniche</b>	<b>Bambini</b>
Sedazione conscia	<b>e.v.</b> Dose iniziale: 2- 2,5 mg Dosi aggiuntive: 1 mg Dose totale: 3,5- 7,5 mg	<b>e.v.</b> Dose iniziale: 0,5- 1 mg Dosi aggiuntive: 0,5-1 mg Dose totale: <3,5 mg	<b>e.v. in pazienti di età compresa fra 6 mesi e 5 anni</b> Dose iniziale: 0,05- 0,1 mg/kg Dose totale: <6 mg <b>e.v. in pazienti di età compresa fra 6 e 12 anni</b> Dose iniziale: 0,025-0,05 mg/kg Dose totale: <10 mg <b>rettale &gt; 6 mesi</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>i.m. 1-15 anni</b> 0,05-0,15 mg/kg
Premedicazi one in Anestesia	<b>e.v.</b> <b>1-2 mg ripetuti</b> <b>i.m.</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>e.v.</b> <b>Dose iniziale:</b> <b>0,5 mg, da</b> <b>incrementare</b> <b>lentamente</b> <b>secondo</b> <b>necessità</b> <b>i.m.</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>rettale &gt; 6 mesi</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>i.m. 1-15 anni</b> 0,08-0,2 mg/kg
Induzione dell'anestes ia	<b>e.v.</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 senza premedicazione)	<b>e.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 senza premedicazione)	
Component e sedativo in anestesia combinata	<b>e.v.</b> Dosi intermittenti di 0,03-0,1 mg/kg o infusione continua di 0,03- 0,1 mg/kg/h	<b>e.v.</b> Dosi inferiori a quelle consigliate per adulti < 60 anni	
Sedazione in terapia intensiva	<b>e.v.</b> Dose di carico: 0,03-0,3 mg/kg con incrementi di 1-2,5 mg Dose di mantenimento: 0,03-0,2 mg/kg/h		<b>e.v. in neonati ≤ 32 settimane di età gestazionale</b> 0,03 mg/kg/h <b>e.v. in neonati &gt; 32 settimane e bambini fino a 6</b>

		<b>mesi</b> 0,06 mg/kg/h <b>e.v. in pazienti  di età &gt; 6 mesi</b> Dose di carico: 0,05-0,2 mg/kg Dose di mantenimento: 0,06-0,12 mg/kg/h
--	--	--

## DOSAGGIO IN SEDAZIONE CONSCIA

Nella sedazione conscia il midazolam è somministrato per via endovenosa prima dell'intervento diagnostico o chirurgico. La dose deve essere personalizzata con un aggiustamento del dosaggio e non deve essere somministrata in iniezione rapida o in singolo bolo. L'inizio della sedazione può variare individualmente a seconda dello stato fisico del paziente e delle particolari condizioni del dosaggio (es. velocità di somministrazione, quantità della dose). Se necessario, in base alle necessità individuali, possono essere somministrate dosi ulteriori. La sedazione inizia circa 2 minuti dopo l'iniezione. Il massimo effetto si ottiene dopo circa 5 - 10 minuti.

### *Adulti*

Il midazolam deve essere somministrato lentamente per via endovenosa ad una velocità di circa 1 mg ogni 30 secondi.

*Negli adulti di età inferiore ai 60 anni* la dose iniziale è di circa 2-2,5 mg somministrati da 5 a 10 minuti prima dell'inizio dell'intervento. Ulteriori dosi di 1 mg possono essere somministrate in caso di necessità. La dose totale media è risultata essere compresa tra 3,5 e 7,5 mg. Generalmente non è necessaria una dose totale superiore ai 5 mg.

*Negli adulti di età superiore ai 60 anni, debilitati o con malattie croniche,* la dose iniziale deve essere ridotta a 0,5-1,0 mg e somministrata 5-10 minuti prima dell'inizio della procedura. Successive dosi di 0,5-1 mg possono essere somministrate in caso di necessità. In questi pazienti può accadere che l'effetto massimo sia raggiunto meno rapidamente, per cui la somministrazione di ulteriore midazolam deve essere effettuata molto lentamente e con cautela. Generalmente non è necessaria una dose totale superiore ai 3,5 mg.

### *Bambini*

Somministrazione endovenosa: il dosaggio del midazolam deve essere regolato lentamente fino al raggiungimento dell'effetto clinico desiderato. La dose iniziale di midazolam deve essere somministrata in 2-3 minuti. Bisogna attendere 2-5 minuti per valutare pienamente l'effetto sedativo prima di iniziare la procedura o di ripetere la dose. Se si rende necessaria un'ulteriore sedazione, continuare la regolazione del dosaggio con piccoli incrementi fino a raggiungere il giusto grado di sedazione.

Bambini di età inferiore ai 5 anni possono richiedere dosi sostanzialmente più elevate (mg/kg) di altri bambini più grandi e adolescenti.

- Pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 mesi: i pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 mesi sono particolarmente suscettibili alle ostruzioni delle vie aeree e all'ipoventilazione. Per questo motivo, deve essere evitato l'uso nella sedazione conscia in bambini di età inferiore ai 6 mesi.
- Pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età: la dose iniziale è di 0,05-0,1 mg/kg. Una dose totale fino a 0,6 mg/kg può essere necessaria per raggiungere l'effetto desiderato, ma la dose totale non deve superare i 6 mg. Sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione possono essere associate con le dosi più elevate.
- Pazienti pediatrici da 6 a 12 anni di età: la dose iniziale è di 0,025-0,05 mg/kg. Può essere necessaria una dose totale fino a 0,4 mg/kg, fino ad un massimo di 10 mg. Sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione possono essere associate con le dosi più elevate.
- Pazienti pediatrici da 12 a 16 anni di età: deve essere adottato il dosaggio per gli adulti.

*Somministrazione rettale:* la dose totale di midazolam generalmente varia da 0,3 a 0,5 mg/kg. La somministrazione rettale della soluzione in fiala viene effettuata per mezzo di un applicatore in plastica fissato alla fine della siringa. Se il volume da somministrare è troppo piccolo, può essere aggiunta acqua fino ad un volume totale di 10 ml. La dose totale deve essere somministrata una sola volta ed evitata la somministrazione rettale ripetuta.

La somministrazione per via rettale in bambini di età inferiore ai 6 mesi deve essere evitata in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

*Somministrazione intramuscolare:* la dose utilizzata varia fra 0,05 e 0,15 mg/kg. Una dose totale superiore a 10 mg non è generalmente necessaria. Questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo in casi eccezionali. La somministrazione rettale deve essere preferita in quanto la somministrazione i.m. è dolorosa.

In bambini con peso corporeo inferiore ai 15 kg, le soluzioni di midazolam con concentrazioni maggiori di 1 mg/ml devono essere evitate. Le concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

## DOSAGGIO IN ANESTESIA PREMEDICAZIONE

La premedicazione con midazolam somministrato poco prima di un intervento produce sedazione (induzione di sonnolenza o assopimento e diminuzione dell'apprensione) e riduzione preoperatoria della memoria. Midazolam può anche essere somministrato in combinazione con anticolinergici. Per questa indicazione midazolam deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare, nella massa muscolare profonda, da 20 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia, o preferibilmente per via rettale nel bambino (vedere sotto). E' obbligatorio un monitoraggio attento e continuo dei pazienti dopo la

somministrazione della premedicazione a causa della sensibilità individuale e per la possibilità che si verifichino sintomi da sovradosaggio.

### *Adulti*

Per la sedazione preoperatoria e per diminuire la memoria della fase preoperatoria, la dose raccomandata per gli adulti del ASA Physical Status I e II e di età inferiore ai 60 anni è di 1-2 mg per via endovenosa da ripetere secondo necessità o di 0,07-0,1 mg/kg somministrati per via intramuscolare. La dose deve essere ridotta e personalizzata quando midazolam è somministrato in adulti al di sopra dei 60 anni di età, debilitati o in pazienti con malattie croniche. La dose iniziale raccomandata per via endovenosa è di 0,5 mg da incrementare lentamente secondo necessità. La dose raccomandata va da 0,025 a 0,05 mg/kg somministrata per via intramuscolare. In caso di somministrazione concomitante di narcotici, la dose di midazolam deve essere ridotta. La dose usuale è 2 - 3 mg.

### *Pazienti in età pediatrica*

#### *Neonati e bambini fino a 6 mesi di età:*

l'uso nei bambini di età inferiore a 6 mesi deve essere evitato in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

#### *Bambini sopra i 6 mesi di età*

*Somministrazione rettale:* la dose totale di midazolam, generalmente compresa fra 0,3 e 0,5 mg/kg, deve essere somministrata 15-30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia. La somministrazione rettale della soluzione in fiala viene effettuata per mezzo di un applicatore in plastica fissato alla fine della siringa. Se il volume da somministrare è troppo piccolo, può essere aggiunta acqua fino ad un volume totale di 10 ml.

*Somministrazione intramuscolare:* poiché l'iniezione intramuscolare è dolorosa, questa via di somministrazione deve essere utilizzata soltanto in casi eccezionali. La via rettale deve essere preferita.

Comunque un dosaggio compreso fra 0,08 e 0,2 mg/kg di midazolam somministrato per via intramuscolare si è dimostrato efficace e sicuro. Nei bambini di età compresa fra 1 e 15 anni sono richieste dosi proporzionalmente più alte rispetto agli adulti in relazione al peso corporeo.

In bambini con peso corporeo inferiore ai 15 kg, le soluzioni di midazolam con concentrazioni maggiori di 1 mg/ml devono essere evitate. Le concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

## INDUZIONE

### *Adulti*

Se il midazolam è utilizzato per l'induzione dell'anestesia prima della somministrazione di altri agenti anestetici la risposta individuale è variabile. La dose deve essere regolata al fine di raggiungere l'effetto desiderato tenendo conto dell'età del paziente ed il suo stato clinico. Quando il midazolam è somministrato, per l'induzione dell'anestesia, prima o in combinazione con altri farmaci somministrati per via

endovenosa o inalatoria, la dose iniziale di ciascun farmaco deve essere significativamente ridotta, a volte fino al 25% della dose iniziale abituale dei singoli farmaci. Il livello desiderato di anestesia è raggiunto attraverso incrementi successivi. La dose di midazolam per via endovenosa per l'induzione dell'anestesia deve essere aumentata lentamente. Ciascun aumento di non più di 5 mg deve essere iniettato in 20-30 secondi con un intervallo di almeno 2 minuti fra due incrementi successivi.

- *Negli adulti premedicati di età inferiore ai 60 anni* una dose endovena da 0,15 a 0,2 mg/kg è generalmente sufficiente.
- *Negli adulti non premedicati di età inferiore ai 60 anni* la dose potrebbe essere più elevata (da 0,3 - 0,35 mg/kg e.v.). Se è richiesta l'induzione completa possono essere somministrati dosaggi con aumenti approssimativamente del 25% rispetto alla dose iniziale del paziente. In alternativa l'induzione può essere completata con anestetici inalatori. Nei casi resistenti, una dose totale fino a 0,6 mg/kg può essere somministrata per l'induzione, ma dosi così elevate possono prolungare il tempo di risveglio.
- *In adulti premedicati di età superiore ai 60 anni, debilitati o in pazienti cronicamente ammalati*, la dose deve essere notevolmente ridotta, per esempio fino a 0,05-0,15 mg/kg somministrati per via endovenosa nell'arco di 20-30 secondi, attendendo 2 minuti per la comparsa dell'effetto.
- *Negli adulti non premedicati con età superiore ai 60 anni* generalmente si richiedono dosi maggiori di midazolam per l'induzione; una dose iniziale da 0,15 a 0,3 mg/kg è raccomandata. Pazienti non premedicati con gravi malattie sistemiche o altre affezioni debilitanti richiedono per l'induzione una dose minore di midazolam. Una dose iniziale da 0,15 a 0,25 mg/kg è generalmente sufficiente.

## COMPONENTE SEDATIVO IN ANESTESIA COMBINATA

### *Adulti*

Midazolam può essere somministrato come componente sedativo nell'anestesia combinata sia con piccole dosi intermittenti per via endovenosa (fra 0,03 e 0,1 mg/kg) sia per infusione endovenosa continua di midazolam (fra 0,03 e 0,1 mg/kg/h) tipicamente in combinazione con analgesici. La dose e gli intervalli fra le dosi variano a seconda della reazione individuale del paziente.

In adulti di età superiore ai 60 anni, debilitati o in pazienti cronicamente ammalati sono richieste dosi di mantenimento minori.

## SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA

Il livello di sedazione desiderato è raggiunto attraverso incrementi successivi del dosaggio di midazolam seguito da infusione continua o boli intermittenti, a seconda della richiesta clinica, dello stato fisico, dell'età e della concomitante somministrazione di farmaci (vedere paragrafo 4.5).

### *Adulti*

Dose da carico endovenosa: da 0,03 a 0,3 mg/kg deve essere aumentata lentamente. Ciascun aumento da 1 a 2,5 mg deve essere iniettato in 20-30 secondi con un intervallo di almeno 2 minuti fra due incrementi successivi. In pazienti ipovolemici, che presentino vasocostrizione o ipotermia la dose da carico deve essere ridotta o evitata.

Quando il midazolam viene somministrato con analgesici maggiori, questi devono essere somministrati per primi in modo tale che l'effetto sedativo del midazolam venga regolato con sicurezza sulla base della massima sedazione provocata dall'analgesico.

Dose di mantenimento endovenosa: il dosaggio può oscillare da 0,03 a 0,2 mg/kg/h. In pazienti ipovolemici, che presentino vasocostrizione o ipotermia la dose di mantenimento deve essere ridotta. Il livello di sedazione deve essere controllato regolarmente. Per sedazioni prolungate, si può sviluppare tolleranza. In questo caso la dose può essere aumentata.

### *Neonati e bambini fino a 6 mesi di età*

Il midazolam deve essere somministrato in infusione endovenosa continua partendo da 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) in neonati di età gestazionale uguale o inferiore a 32 settimane o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) in neonati di età gestazionale superiore a 32 settimane e in bambini fino a 6 mesi.

Le dosi di carico per via endovenosa devono essere evitate nei prematuri, nei neonati e nei bambini fino a 6 mesi; piuttosto, nelle prime ore, l'infusione può essere praticata più velocemente per raggiungere i livelli plasmatici terapeutici.

La velocità di infusione deve essere accuratamente e frequentemente reimpostata, soprattutto dopo le prime 24 ore, così da somministrare la dose efficace più bassa possibile e ridurre il rischio di accumulo del farmaco.

E' richiesto un attento controllo della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno.

### *Bambini di età superiore a 6 mesi*

In pazienti pediatrici intubati e ventilati, una dose da carico da 0,05 a 0,2 mg/kg per via endovenosa deve essere somministrata lentamente per almeno 2 - 3 minuti per stabilire l'effetto clinico desiderato. Il midazolam non deve essere somministrato rapidamente per via endovenosa. La dose da carico è seguita da un'infusione endovenosa continua da 0,06 a 0,12 mg/kg/h (da 1 a 2 µg/kg/min). La velocità di infusione può essere aumentata o diminuita (generalmente del 25% dell'iniziale o delle successive velocità di infusione) come richiesto, o dosi supplementari endovenose di midazolam possono essere somministrate per aumentare o mantenere l'effetto desiderato.

Quando si inizia l'infusione di midazolam in pazienti emodinamicamente compromessi, la dose da carico usuale deve essere regolata con piccoli incrementi ed il paziente controllato per l'instabilità emodinamica, es. l'ipotensione. Questi pazienti sono anche vulnerabili agli effetti depressivi



sul respiro del midazolam e richiedono un accurato controllo della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno.

Nei prematuri, neonati e bambini con peso corporeo inferiore ai 15 kg, le soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori ad 1 mg/ml devono essere evitate. Le concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

## USO IN PARTICOLARI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

### *Danno renale*

Nei pazienti con danno renale grave, midazolam può essere accompagnato da una sedazione più pronunciata e prolungata, talvolta con depressione respiratoria e cardiovascolare clinicamente rilevante. In questa popolazione di pazienti midazolam deve essere pertanto somministrato con cautela, titolandone la dose per ottenere l'effetto desiderato.

### *Compromissione epatica*

La compromissione epatica riduce la clearance del midazolam per via endovenosa con conseguente incremento dell'emivita terminale. Gli effetti clinici possono quindi essere più marcati e prolungati. La dose necessaria di midazolam potrebbe divenire più bassa e si deve istituire un corretto monitoraggio dei segni vitali. (Vedere paragrafo 4.4).

### *Popolazione pediatrica*

Vedere sopra e paragrafo 4.4.

## **4.3 Controindicazioni**

Midazolam non deve essere usato in pazienti con conosciuta ipersensibilità alle benzodiazepine o agli eccipienti del prodotto.

Uso di questo medicinale per sedazione conscia in pazienti con grave insufficienza respiratoria o depressione acuta respiratoria.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il midazolam deve essere somministrato solo da medici esperti, in un ambiente ben attrezzato per il monitoraggio e il sostegno alla funzione respiratoria e cardiovascolare e da persone che abbiano ricevuto uno specifico addestramento al riconoscimento e alla gestione degli eventi avversi attesi, compresa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Sono stati riportati gravi eventi avversi cardiorespiratori. Questi includono depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio e/o arresto cardiaco. Tali effetti pericolosi per la vita sono più frequenti quando l'iniezione viene fatta troppo rapidamente o quando vengono somministrati alti dosaggi (vedere paragrafo 4.8).

Le benzodiazepine non sono raccomandate per il trattamento primario dei disturbi psicotici.

È necessario procedere con particolare cautela nell'indicazione della sedazione conscia in pazienti con compromissione della funzione respiratoria.

Pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi sono particolarmente suscettibili alle ostruzioni delle vie aeree e all'ipoventilazione, pertanto sono essenziali piccoli incrementi del dosaggio per ottenere l'effetto clinico ed il controllo accurato della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno.

Quando il midazolam viene somministrato per la premedicazione, è obbligatorio un adeguato controllo del paziente dopo la somministrazione poiché la sensibilità individuale varia e possono verificarsi sintomi da sovradosaggio.

Speciali precauzioni devono essere prese quando midazolam viene somministrato a pazienti ad alto rischio:

- adulti con età superiore ai 60 anni
- pazienti cronicamente ammalati o debilitati quali:
  - pazienti con insufficienza respiratoria cronica
  - pazienti con insufficienza renale cronica, funzionalità epatica compromessa (le benzodiazepine possono precipitare o esacerbare l'encefalopatia nei pazienti con insufficienza epatica grave) o con ridotta funzionalità cardiaca
  - pazienti pediatrici specialmente in quelli con instabilità cardiovascolare.

Questi pazienti ad alto rischio richiedono dosaggi più bassi (vedere paragrafo 4.2) e devono essere continuamente controllati per riscontrare segni precoci di alterazione delle funzioni vitali.

Come per ogni altra sostanza dotata di proprietà depressiva sul SNC e/o miorilassante, particolare attenzione è necessaria quando il midazolam viene somministrato a pazienti affetti da miastenia grave.

#### *Tolleranza*

Una certa perdita di efficacia è stata riportata quando il midazolam è stato somministrato nella sedazione a lungo termine in terapia intensiva.

#### *Dipendenza*

Quando il midazolam è somministrato in terapia intensiva nella sedazione a lungo termine, si deve ricordare che si può sviluppare dipendenza fisica al midazolam. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento, ed è anche più elevato nei pazienti con una storia clinica di abuso di alcool e/o sostanze psicoattive (vedere paragrafo 4.8).

#### **Sintomi d'astinenza**

Durante il trattamento prolungato con midazolam in terapia intensiva, si può sviluppare dipendenza fisica, pertanto una brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi d'astinenza.

Possono verificarsi i seguenti sintomi: mal di testa, diarrea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, disturbi del sonno, cambiamenti d'umore, allucinazioni e convulsioni. In casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: depersonalizzazione, intorpidimento e formicolio agli arti, nonché ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico. Poiché il rischio di sintomi d'astinenza è maggiore dopo l'interruzione brusca del trattamento, si raccomanda di diminuire il dosaggio gradualmente.

### *Amnesia*

Alle dosi terapeutiche può manifestarsi amnesia anterograda, con un aumento del rischio a dosaggi più elevati (frequentemente questo è un effetto particolarmente desiderabile in situazioni quali: prima e durante gli interventi chirurgici e diagnostici), la cui durata è direttamente proporzionale alla dose somministrata. Una prolungata amnesia può presentare problemi nei pazienti ambulatoriali per i quali sono previste le dimissioni dopo l'intervento. Dopo somministrazione di midazolam per via parenterale i pazienti devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio solo se accompagnati.

### *Reazioni paradosso*

Sono state segnalate dopo somministrazione di midazolam reazioni paradosso quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, movimenti involontari (comprendenti convulsioni tonico/cloniche e tremori muscolari), iperattività, ostilità, delirio, rabbia, aggressività, ansia, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inadeguato e altri effetti avversi comportamentali, eccitamento parossistico e aggressioni. Queste reazioni possono verificarsi con alti dosaggi e/o quando l'iniezione è effettuata rapidamente. La più alta incidenza di simili reazioni è stata segnalata nei bambini e negli anziani. In tal caso è necessario valutare la possibilità di interrompere il trattamento con il farmaco.

### *Alterazione dell'eliminazione del midazolam*

L'eliminazione del midazolam può essere alterata in pazienti che ricevono farmaci inibenti o inducenti il CYP3A4 per cui può essere necessario correggere la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.5).

L'eliminazione del midazolam può essere anche ritardata in pazienti con disfunzione epatica, bassa gettata cardiaca e nei neonati (vedere paragrafo 5.2).

### *Apnea notturna*

Le fiale di midazolam devono essere usate con estrema cautela nei pazienti che soffrono di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, i quali devono essere sottoposti a regolare monitoraggio.

### *Bambini prematuri e neonati*

Estrema cautela è richiesta nella sedazione di bambini prematuri ed ex prematuri non sottoposti a intubazione, a causa di un aumentato rischio di apnea. E' richiesto un accurato controllo della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno.

L'iniezione rapida deve essere evitata nella popolazione neonatale. I neonati hanno funzionalità organica ridotta o immatura e sono anche suscettibili ai profondi e/o prolungati effetti respiratori del midazolam. Eventi avversi emodinamici sono stati segnalati in pazienti pediatrici con instabilità cardiovascolare; la somministrazione rapida endovenosa in questa popolazione deve essere evitata.

*Pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi:*

In questa popolazione il midazolam è indicato per la sedazione solo in unità di terapia intensiva.

I pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi sono particolarmente esposti all'ostruzione delle vie aeree e all'ipoventilazione per cui è essenziale effettuare incrementi della dose di lieve entità per ottenere l'effetto clinico e procedere a un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione dell'ossigeno (vedere anche il paragrafo "Bambini prematuri", qui sopra).

*Uso concomitante di alcool/agenti che deprimono il SNC:*

Si deve evitare l'uso di midazolam in concomitanza con alcool e/o agenti che deprimono il SNC. Tale uso concomitante può aumentare gli effetti clinici del midazolam, compresa, potenzialmente, l'induzione di una sedazione grave che potrebbe comportare coma o decesso o di una depressione respiratoria clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.5).

*Storia clinica di abuso di alcool o di sostanze psicoattive:*

Nei pazienti con una storia clinica di abuso di alcool o sostanze psicoattive si deve evitare l'uso del midazolam, come di altre benzodiazepine.

*Criteri per la dimissione*

Dopo l'assunzione del midazolam la dimissione dei pazienti dall'ospedale o dall'ambulatorio deve avvenire solo su indicazione del medico che ha in cura il paziente e solo se quest'ultimo ha qualcuno che lo accompagna. Si raccomanda che il paziente sia accompagnato da qualcuno per fare ritorno a casa dopo la dimissione.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è praticamente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*Interazioni farmacocinetiche*

Il midazolam è metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5). Gli inibitori e gli induttori del CYP3A possono rispettivamente aumentare e ridurre le concentrazioni plasmatiche e, di conseguenza, gli effetti del midazolam, rendendo quindi necessari opportuni aggiustamenti posologici.

Le interazioni farmacocinetiche con gli inibitori o gli induttori del CYP3A4 sono più pronunciate per la somministrazione orale del midazolam che per quella e.v., in particolare perché il CYP3A4 è presente anche nel tratto gastrointestinale superiore. Ciò accade perché nella somministrazione orale si modificano sia la clearance sistemica che la disponibilità, mentre

nella somministrazione parenterale viene effettivamente alterata solo la clearance sistemica.

In seguito all'inibizione del CYP3A4, il risultato sull'effetto clinico massimo dopo una singola dose di midazolam e.v. sarà minore, ma potrebbe prolungarsi la durata dell'effetto. Tuttavia, dopo somministrazione prolungata di midazolam in condizioni di inibizione del CYP3A4, risulteranno maggiori sia l'entità che la durata dell'effetto.

Non sono disponibili studi sulla modulazione della farmacocinetica del midazolam da parte del CYP3A4 dopo somministrazione per via rettale e intramuscolare. Si suppone che tali interazioni siano meno pronunciate per la via rettale per rispetto a quella orale, dal momento che si evita il tratto gastrointestinale, mentre, dopo la somministrazione intramuscolare, gli effetti della modulazione del CYP3A4 non dovrebbero essere sostanzialmente diversi da quelli osservati con il midazolam per via e.v.

Durante l'uso del midazolam si consiglia quindi un attento monitoraggio degli effetti clinici e dei segni vitali, tenendo conto del fatto che questi potrebbero essere più accentuati e durare più a lungo dopo somministrazione concomitante di un inibitore del CYP3A4, pure assunto una sola volta. Va sottolineato come la somministrazione di alte dosi o infusioni a lungo termine di midazolam a pazienti ricevanti forti inibitori del CYP3A4, ad esempio in terapia intensiva, possono provocare effetti ipnotici di lunga durata, ritardato risveglio e depressione respiratoria; ciò richiede aggiustamenti della dose.

Per quanto riguarda l'induzione, bisogna considerare che il processo induttivo richiede diversi giorni per raggiungere l'effetto massimo e altrettanti per svanire. All'opposto di quanto avviene in un trattamento di diversi giorni con un induttore, si presuppone che un trattamento a breve termine determini un'interazione con il midazolam meno apparente. Tuttavia per gli induttori forti non si può escludere un'induzione rilevante anche dopo un trattamento a breve termine.

Non risulta che il midazolam modifichi la farmacocinetica di altri farmaci.

#### *Farmaci che inibiscono il CYP3A4*

##### *Antifungini azolici*

- Il ketoconazolo ha aumentato di 5 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa, con un allungamento dell'emivita terminale pari a circa 3 volte. La somministrazione del midazolam per via parenterale in concomitanza con il ketoconazolo, forte inibitore del CYP3A4, deve essere effettuata in un'unità di terapia intensiva (UTI) o in un ambiente simile, che garantisca un attento monitoraggio clinico e una gestione medica adeguata in caso di depressione respiratoria e/o di sedazione prolungata. Si devono prendere in considerazione la somministrazione di dosi frazionate e gli aggiustamenti posologici, soprattutto se si somministrano più dosi di midazolam per via e.v. La stessa raccomandazione si può applicare anche agli altri antifungini azolici (vedere oltre), con i quali viene riportato un incremento degli effetti sedativi del midazolam e.v., anche se di minore entità.
- Il voriconazolo ha aumentato di 3-4 volte l'esposizione al midazolam per via endovenosa allungandone l'emivita di eliminazione di circa 3 volte.

- Sia il fluconazolo che l'itraconazolo hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di 2-3 volte, in relazione ad un aumento dell'emivita terminale rispettivamente di 2,4 volte per l'itraconazolo e 1,5 volte per il fluconazolo.
- Il posaconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 2 volte.
- Va tenuto presente che, somministrando il midazolam per os, l'esposizione risulterà notevolmente più elevata di quanto appena citato, specialmente con ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo.

Non è indicata la somministrazione orale delle fiale di midazolam.

#### *Antibiotici macrolidi*

- L'eritromicina ha determinato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 1,6-2 volte, in relazione ad un aumento dell'emivita terminale del midazolam di 1,5-1,8 volte.
- La claritromicina ha aumentato fino a 2,5 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam, allungando l'emivita terminale di 1,5-2 volte. Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam
- La telitromicina ha aumentato i livelli plasmatici di midazolam orale di 6 volte.
- Roxitromicina: mentre non sono disponibili informazioni sulla roxitromicina in associazione al midazolam somministrato per via endovenosa, l'effetto moderato che questa ha sull'emivita terminale della compressa orale di midazolam, che aumenta del 30%, indica che gli effetti della roxitromicina sul midazolam per via endovenosa dovrebbero essere di minore entità.

#### *Anestetici endovenosi*

- Anche la somministrazione di propofol per via endovenosa ha influito sulla distribuzione di midazolam endovenoso (aumento dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo [AUC] e dell'emivita di 1,6 volte).

#### *Inibitori della proteasi*

- Saquinavir e altri inibitori della proteasi dell'HIV: la somministrazione concomitante con inibitori della proteasi potrebbe causare un forte incremento della concentrazione di midazolam. In seguito alla somministrazione concomitante con lopinavir associato a una dose di rinforzo di ritonavir, le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa sono aumentate di 5,4 volte, con un incremento simile dell'emivita terminale. Se si somministra il midazolam insieme agli inibitori della proteasi dell'HIV, l'impostazione del trattamento deve seguire la descrizione fornita nella sezione precedente per gli antifungini azolici, relativamente al ketoconazolo.
- Inibitori della proteasi del virus dell'epatite C (HCV): boceprevir e telaprevir riducono la clearance di midazolam. Questo effetto ha determinato un aumento dell'AUC di midazolam dopo somministrazione

e.v. pari a 3,4 volte e ne ha prolungato l'emivita di eliminazione di 4 volte.

#### *Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam*

- Sulla base dei dati ottenuti con altri inibitori del CYP3A4 si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam raggiungano livelli notevolmente più elevati dopo somministrazione orale. Di conseguenza, gli inibitori della proteasi non devono essere somministrati in concomitanza con midazolam orale.

#### *Calcioantagonisti*

- Diltiazem: una singola dose di diltiazem somministrata a pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa del 25% circa e ha allungato l'emivita terminale del 43%. Questo effetto è risultato inferiore all'aumento di 4 volte osservato dopo la somministrazione orale di midazolam.

#### *Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam*

- Il verapamil ha aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale di 3 volte. L'emivita terminale del midazolam è cresciuta del 41%.

#### *Altri farmaci/erbe medicinali*

- L'atorvastatina ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam e.v. pari a 1,4 volte rispetto al gruppo di controllo.
- Fentanyl endovenoso è un debole inibitore dell'eliminazione di midazolam: in presenza di fentanyl, l'AUC e l'emivita di midazolam e.v. hanno registrato un aumento di 1,5 volte.

#### *Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam*

- Il nefazodone ha aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale di 4,6 volte, con un allungamento dell'emivita terminale di 1,6 volte.
- L'aprepitant ha aumentato in modo dose dipendente le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale, nella misura di 3,3 volte con 80 mg/die, in associazione ad un allungamento dell'emivita terminale di circa 2 volte.

#### *Farmaci che inducono il CYP3A4*

- La rifampicina, dopo 7 giorni alla dose di 600 mg/die, ha ridotto del 60% circa le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa. L'emivita terminale si è ridotta del 50-60% circa.
- Ticagrelor è un debole induttore del CYP3A ma esercita soltanto effetti minimi sulle esposizioni a midazolam somministrato per via endovenosa (-12%) e 4-idrossimidazolam (-23%).

#### *Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam*

- La rifampicina, in soggetti sani, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale del 96%, neutralizzandone quasi del tutto gli effetti psicomotori.

- Carbamazepina e fenitoina: somministrazioni ripetute di carbamazepina o di fenitoina hanno determinato una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del midazolam orale fino al 90%, e un accorciamento dell'emivita terminale del 60%.
- L'induzione estremamente potente del CYP3A4 osservata dopo la somministrazione di mitotano o enzalutamide ha determinato una riduzione profonda e duratura dei livelli di midazolam nei pazienti oncologici. L'AUC di midazolam somministrato per via orale ha registrato una riduzione rispettivamente del 5% e del 14% rispetto ai valori normali.
- Clobazam ed efavirenz sono deboli induttori del metabolismo di midazolam e riducono l'AUC del composto originario del 30% circa. Ne consegue un aumento del rapporto tra il metabolita attivo ( $\alpha$ -idrossimidazolam) e il composto originario pari a 4-5 volte, la cui significatività clinica è tuttavia non nota.
- Vemurafenib modula gli isoenzimi CYP e inibisce lievemente il CYP3A4: la somministrazione di dosi ripetute ha determinato una riduzione media dell'esposizione a midazolam orale pari al 32% (fino all'80% nei soggetti).

#### *Erbe medicinali e cibo*

- L'erba di San Giovanni ha ridotto del 20-40% circa le concentrazioni plasmatiche di midazolam, con un accorciamento dell'emivita terminale del 15-17% circa. L'effetto di induzione sul CYP3A4 potrebbe variare in base al tipo specifico di estratto di erba di San Giovanni.

#### *Ulteriori informazioni su midazolam orale*

- Quercetina (anche contenuta nel Gingko biloba) e Panax ginseng esercitano entrambi deboli effetti di induzione sugli enzimi e hanno ridotto l'esposizione a midazolam dopo la sua somministrazione per via orale nella misura del 20-30%.

#### *Spiazzamento acuto delle proteine*

- Acido valproico: sebbene la rilevanza clinica di tale interazione non sia nota, l'aumento della concentrazione di midazolam libero dovuto allo spiazzamento dai siti di legame delle proteine plasmatiche ad opera dell'acido valproico non può essere escluso.

#### Farmacodinamica

##### Interazioni tra farmaci (DDI, Drug-Drug Interactions)

È probabile che la somministrazione concomitante di midazolam con altri farmaci sedativi/ipnotici e agenti che deprimono il SNC, compreso l'alcool, determini un potenziamento della sedazione e della depressione cardiorespiratoria.

Tra gli esempi sono compresi derivati degli oppiacei (usati come analgesici, antitussivi o per trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, barbiturici, propofol, ketamina, etomidato; antidepressivi sedativi, antiistaminici H<sub>1</sub> non recenti ed antiipertensivi agenti a livello centrale.

L'alcool può aumentare significativamente l'effetto sedativo del midazolam. Il consumo di alcool dovrebbe essere assolutamente evitato in caso di somministrazione di midazolam (vedere paragrafo 4.4).



Il midazolam riduce la concentrazione alveolare minima (MAC) degli anestetici inalatori.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

I dati disponibili su midazolam sono insufficienti per valutare la sua sicurezza d'impiego in gravidanza.

Studi condotti sull'animale non hanno mostrato effetti teratogeni, mentre è stata osservata, come per altre benzodiazepine, fetotossicità.

Non sono disponibili dati su gravidanze esposte a midazolam durante i primi due trimestri di gravidanza. È stato suggerito un aumento del rischio di malformazioni congenite associato all'uso di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

La somministrazione di midazolam ad alte dosi, nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il travaglio o per l'induzione dell'anestesia per parto cesareo, ha provocato effetti avversi per la madre e per il feto (rischio di aspirazione per la madre, irregolarità nelle frequenza cardiaca fetale, debole suzione, ipotonia, ipotermia e depressione respiratoria per il neonato) .

Inoltre, neonati da madri che hanno assunto cronicamente benzodiazepine durante l'ultima fase della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica ed essere soggetti a manifestare sintomi di astinenza durante la fase postnatale.

Conseguentemente midazolam può essere usato durante la gravidanza se chiaramente necessario, ma è preferibile evitarne l'uso nel parto cesareo. Deve essere tenuto in considerazione il rischio per il neonato in caso di somministrazione di midazolam per interventi chirurgici in prossimità del termine della gravidanza.

Midazolam viene escreto in piccole quantità nel latte materno.

Le madri che allattano devono essere avvisate di interrompere l'allattamento durante le 24 ore successive alla somministrazione di midazolam.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sedazione, amnesia, riduzione dell'attenzione e della funzione muscolare possono compromettere la capacità di guidare o di utilizzare macchine.

Prima di ricevere midazolam, i pazienti devono essere avvisati di non guidare auto o operare con macchine prima di essersi completamente ristabiliti.

Il medico deve decidere quando è possibile per il paziente tornare a queste attività.

Si raccomanda al paziente di farsi accompagnare a casa dopo la dimissione.

Una durata del sonno insufficiente o il consumo di alcol potrebbero incrementare la probabilità di compromissione della vigilanza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Per midazolam somministrato per iniezione, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati (*con frequenza non nota, in quanto non può essere definita sulla base dei dati disponibili*):

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune:  $\geq 1/10$ ;

Comune da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ;

Non comune da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raro da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Molto raro  $< 1/10.000$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
frequenza non nota	Ipersensibilità, shock anafilattico
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
frequenza non nota	Stato confusionale, disorientamento, disturbi emotivi e dell'umore Alterazioni della libido  Agitazione*, ostilità*, rabbia*, aggressività*, ipereccitazione * Dipendenza fisica e sindrome da astinenza Abuso
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
frequenza non nota	Movimenti involontari (compresi movimenti tonico/clonici e tremori muscolari)*, iperattività*  Sedazione (prolungata e post- operatoria) riduzione della vigilanza, sonnolenza, cefalea, capogiri, atassia, amnesia anterograda (la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata)  Sono stati riportati episodi convulsivi nei nati prematuri e nei neonati  Convulsioni da sospensione del farmaco
<i>Patologie cardiache</i>	
frequenza non nota	Arresto cardiaco, bradicardia
<i>Patologie vascolari</i>	

frequenza non nota	Ipotensione, vasodilatazione, tromboflebite, trombosi
<i>Patologie respiratorie</i>	
frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo, singhiozzo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
frequenza non nota	Nausea, vomito, costipazione, secchezza della bocca
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
frequenza non nota	Eruzione cutanea, orticaria, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
frequenza non nota	Affaticamento, eritema nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
frequenza non nota	Cadute, fratture***
<i>Circostanze sociali</i>	
frequenza non nota	Assalto*

\* Queste reazioni paradosse al farmaco sono state riportate in particolare nei bambini e negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

\*\*L'amnesia anterograda può residuare al termine della procedura e in pochi casi è stata riportata una amnesia prolungata (vedere paragrafo 4.4).

Dipendenza: l'utilizzo di midazolam anche alle dosi terapeutiche può portare allo sviluppo di dipendenza fisica. Dopo somministrazione endovenosa prolungata, la sua sospensione, in particolare una brusca sospensione, può essere accompagnata da sintomi da astinenza compreso l'insorgenza di convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

\*\*\*Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcoliche) e nei pazienti anziani.

Sono stati riportati gravi eventi avversi cardiorespiratori. E' più probabile che si verifichino incidenti fatali in pazienti adulti di età superiore a 60 anni e in pazienti con preesistente insufficienza respiratoria o compromissione della funzionalità cardiaca, in particolare quando l'iniezione viene

effettuata troppo velocemente o quando si somministra un alto dosaggio di farmaco (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Come altre benzodiazepine, il midazolam provoca frequentemente sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Il sovradosaggio di midazolam solo di rado è potenzialmente fatale se il farmaco viene assunto da solo, ma può indurre areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e, in rari casi, coma. Quest'ultimo, se si verifica, di solito dura qualche ora, ma può anche protrarsi e avere un andamento ciclico, soprattutto nei pazienti anziani. Gli effetti di depressione respiratoria delle benzodiazepine sono più gravi nei pazienti con malattie respiratorie. Le benzodiazepine rafforzano gli effetti degli altri agenti che deprimono il sistema nervoso centrale, compreso l'alcool.

### *Trattamento*

Tenere sotto controllo i segni vitali del paziente e instaurare misure di supporto in base alle condizioni cliniche del paziente. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o a carico del sistema nervoso centrale.

In caso di somministrazione orale si deve impedire l'ulteriore assorbimento con un metodo adatto, come ad esempio il trattamento con carbone attivo entro 1-2 ore. In caso di utilizzo del carbone attivo, nei pazienti assopiti è obbligatoria la protezione delle vie aeree. Nell'eventualità di un'ingestione mista si può prendere in considerazione la lavanda gastrica, che tuttavia non rappresenta un provvedimento di routine.

In presenza di una grave depressione del SNC, considerare l'impiego di flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine.

Il flumazenil deve essere somministrato solo in condizioni strettamente controllate. L'emivita del farmaco è breve (circa un'ora) per cui è necessario effettuare un monitoraggio dei pazienti che hanno assunto il flumazenil una volta esauriti i suoi effetti. Il flumazenil deve essere utilizzato con estrema cautela in presenza di farmaci che riducono la soglia epilettogena (per esempio antidepressivi triciclici). Per ulteriori informazioni sull'uso corretto del farmaco consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del flumazenil.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e sedativi: Derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05CD08.

Midazolam ha effetti ipnotici e sedativi caratterizzati da rapida insorgenza e breve durata, ed esercita effetti ansiolitici, anticonvulsivanti e miorilassanti. Midazolam compromette la funzione psicomotoria dopo la somministrazione di una singola dose e/o dosi multiple, ma causa minime alterazioni emodinamiche.

Le azioni centrali delle benzodiazepine vengono mediate attraverso un potenziamento della neurotrasmissione GABAergica in corrispondenza delle sinapsi inibitorie. In presenza delle benzodiazepine, l'affinità del recettore GABA per il neurotrasmettitore viene potenziata tramite una modulazione allosterica positiva che determina un aumento dell'azione del GABA rilasciato sul flusso di ioni cloruro transmembrana postsinaptico. Sotto il profilo chimico, midazolam è un derivato appartenente al gruppo delle imidazo-benzodiazepine. Nonostante la base libera sia una sostanza lipofila con bassa solubilità in acqua, l'azoto basico in posizione 2 dell'anello imidazo-benzodiazepinico consente alla porzione attiva di midazolam di formare con gli acidi sali solubili in acqua. Questo consente di produrre una soluzione iniettabile stabile e ben tollerata. La rapida insorgenza e la breve durata degli effetti sono riconducibili al suddetto effetto e alla rapida trasformazione metabolica. Grazie alla sua bassa tossicità, midazolam vanta un ampio range terapeutico.

Dopo somministrazione i.m. o e.v. si manifesta amnesia anterograda di breve durata (il paziente non ricorda gli eventi accaduti durante la fase di massima attività del composto).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento dopo iniezione intramuscolare*

L'assorbimento di midazolam dal tessuto muscolare è rapido e completo. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta in 30 minuti. La biodisponibilità assoluta dopo iniezione i.m. è superiore al 90%.

### *Assorbimento dopo somministrazione rettale*

Dopo somministrazione rettale, midazolam è assorbito rapidamente. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta in circa 30 minuti. La biodisponibilità assoluta è di circa il 50%.

### *Distribuzione*

Quando midazolam è somministrato per via endovenosa, la curva plasmatica concentrazione-tempo mostra una o due distinte fasi di distribuzione. Il volume di distribuzione allo steady state è 0.7-1.2 l/kg. Il legame di midazolam alle proteine plasmatiche è di 96-98%. La maggiore proteina di legame è l'albumina. C'è un basso e non significativo passaggio di midazolam nel liquido cerebrospinale. Nell'uomo, midazolam

attraversa la placenta ed entra nella circolazione fetale. Piccole quantità di midazolam sono escrete nel latte umano. Midazolam non è un substrato dei trasportatori di farmaci.

### *Metabolismo*

Midazolam è quasi interamente eliminato per biotrasformazione e la frazione di dose estratta dal fegato è stata stimata essere del 30-60%. Midazolam è idrossilato dagli isoenzimi del citocromo P450 CYP3A4 e CYP3A5 ed il maggior metabolita urinario plasmatico è l'1'-idrossimidazolam (anche noto come alfa-idrossimidazolam). Le concentrazioni plasmatiche dell'1'-idrossimidazolam sono al 12% di quelle del composto originario. L'1'-idrossimidazolam è farmacologicamente attivo, ma contribuisce soltanto in minima parte (circa il 10%), agli effetti del midazolam somministrato per via endovenosa.

### *Eliminazione*

Nei giovani volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam è compresa tra 1,5 e 2,5 ore. Poiché l'emivita di eliminazione del metabolita è inferiore a 1 ora, dopo la somministrazione di midazolam la concentrazione del composto originario e quella del metabolita principale si riducono parallelamente. La clearance plasmatica di midazolam è compresa nel range di 300-500 ml/min. I metaboliti di midazolam sono escreti principalmente per via renale: il 60-80% della dose viene escreto nelle urine come 1'-idrossimidazolam glucuroconiugato. Meno dell'1% della dose è recuperata nelle urine come farmaco immodificato.

Quando il midazolam è dato per infusione endovenosa, la sua cinetica di eliminazione non differisce da quella successiva ad una iniezione in bolo. La somministrazione ripetuta di midazolam non induce gli enzimi farmacometabolizzanti.

### *Farmacocinetica in speciali tipologie di pazienti*

#### *Anziani*

Negli adulti di età superiore a 60 anni l'emivita di eliminazione può essere prolungata fino a 4 volte.

#### *Bambini*

La velocità di assorbimento per via rettale nei bambini è simile a quella degli adulti ma la biodisponibilità è inferiore (5-18%). L'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovenosa e rettale è inferiore nei bambini di età compresa tra i 3 e i 10 anni (1-1,5 ore) in confronto a quella nell'adulto. La differenza consiste in una aumentata clearance metabolica nei bambini.

#### *Neonati*

Nei lattanti pretermine e a termine l'emivita di eliminazione è in media 6-12 ore, dovuta probabilmente ad una immaturità epatica e la clearance è ridotta (vedere paragrafo 4.4). I neonati con alterata funzionalità renale ed epatica correlata all'asfissia sono esposti al rischio di generare concentrazioni sieriche di midazolam inaspettatamente elevate a causa di una clearance significativamente ridotta e variabile.

### *Obesi*

L'emivita media è superiore negli obesi rispetto ai pazienti non obesi (5,9 vs 2,3 ore). Questo è dovuto ad un incremento di approssimativamente 50% del volume di distribuzione corretto per il totale peso corporeo. La clearance non differisce significativamente tra i pazienti obesi e non.

### *Pazienti con alterata funzionalità epatica*

La clearance nei pazienti cirrotici può essere ridotta e l'emivita di eliminazione più lunga in confronto a quella nei volontari sani (vedere paragrafo 4.4).

### *Pazienti con alterata funzionalità renale*

Nei pazienti con danno renale grave, la farmacocinetica di midazolam non legato non risulta alterata. In questi pazienti si registra un accumulo del principale metabolita di midazolam farmacologicamente e lievemente attivo, l'1'-idrossimidazolam glucuronide, che viene escreto per via renale. Tale accumulo produce una sedazione prolungata. Midazolam deve pertanto essere somministrato con cautela, titolandone la dose per ottenere l'effetto desiderato.

### *Pazienti critici*

L'emivita di eliminazione del midazolam è prolungata fino a 6 volte nei pazienti critici.

### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

L'emivita di eliminazione in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia è più lunga rispetto a quella dei soggetti sani (vedere paragrafo 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono dati preclinici di rilevante importanza per il medico che non siano già stati riportati in altre sezioni dell' RCP.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido cloridrico  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non diluire il contenuto delle fiale di Ipnovel con Destrano 70 al 6% in destrosio.

Non miscelare il contenuto delle fiale di Ipnovel con soluzioni iniettabili alcaline. Il midazolam precipita in presenza di sodio bicarbonato.

Il contenuto delle fiale di Ipnovel non deve essere miscelato con altre soluzioni ad eccezione di quelle menzionate nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni.

La soluzione diluita è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a temperatura ambiente o per 3 giorni a 5°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utilizzatore è da ritenersi responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione, che normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate (per la diluizione, vedere anche paragrafo 6.6).

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale: vetro incolore tipo I.

Confezioni:

Fiale in vetro da 3 ml: confezione da 1, 2, 5, 6

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Compatibilità con le seguenti soluzioni infusionali:

- sodio cloruro 0,9%
- glucosio 5%
- glucosio 10%
- levulosio 5%
- soluzione di Ringer
- soluzione di Hartmann

Chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore a temperatura ambiente o per 3 giorni a 5°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utilizzatore è da ritenersi responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione, che normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Per evitare la possibile incompatibilità con altre soluzioni, il contenuto delle fiale di Ipnovel non deve essere miscelato con altre soluzioni ad eccezione di quelle sopra menzionate (vedere paragrafo 6.2 Incompatibilità).



Le fiale di Ipnovel sono solo per dose singola. Eliminare la soluzione non utilizzata.

La soluzione deve essere visivamente controllata prima dell'uso. Utilizzare solo soluzioni limpide senza particelle in sospensione.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche S.p.A. - Viale G.B. Stucchi,110 - 20900 Monza

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"15 mg/3 ml soluzione iniettabile" 1 fiala da 3 ml AIC n°026109049

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: giugno 2008.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**