

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 5 mg di midazolam (come midazolam cloridrato)

Una fiala da 1 ml contiene 5 mg di midazolam

Una fiala da 3 ml contiene 15 mg di midazolam

Una fiala da 5 ml contiene 25 mg di midazolam

Una fiala da 10 ml contiene 50 mg di midazolam

Eccipiente con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, per infusione o somministrazione rettale.

La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il midazolam è un farmaco ipno-inducente a breve durata d'azione indicato

Negli 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**

Nei 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 titolazione e somministrazione lenta. La titolazione è fortemente raccomandata per ottenere in maniera sicura il livello di sedazione desiderato in base al bisogno clinico, allo stato fisico, all'età e ad eventuali trattamenti concomitanti. Negli adulti oltre i 60 anni, nei pazienti debilitati o con malattie croniche e nei pazienti pediatrici, la dose deve essere determinata con cautela e devono essere presi in considerazione i fattori di rischio relativi ad ogni paziente.

Nella seguente tabella sono riportati i dosaggi standard. Altri dettagli sono forniti nel testo che segue alla tabella.

Indicazione	Adulti <60 anni	Adulti ≥ 60 anni/debilitati o con malattie croniche	Bambini
Sedazione conscia	<i>e.v.</i> Dose iniziale: 2–2,5 mg Dose di titolazione: 1 mg Dose totale: 3,5–7,5 mg	<i>e.v.</i> Dose iniziale: 0,5–1 mg Dose di titolazione: 0,5–1 mg Dose totale: <3,5 mg	<i>e.v. in bambini di età compresa fra 6 mesi e 5 anni</i> Dose iniziale: 0,05–0,1 mg/kg Dose totale: < 6 mg <i>e.v. in bambini di età compresa fra 6 e 12 anni</i> Dose iniziale: 0,025–0,05 mg/kg Dose totale: <10 mg Rettale >6 mesi 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 anni 0,05–0,15 mg/kg
Premedicazione nell'anestesia	<i>e.v.</i> 1-2 mg dose ripetuta <i>i.m.</i> 0,07–0,1 mg/kg	<i>e.v.</i> Dose iniziale: 0,5 mg Lenta titolazione dove necessario <i>i.m.</i> 0,025–0,05 mg/kg	Rettale >6 mesi 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15 anni 0,08–0,2 mg/kg
Induzione dell'anestesia	<i>e.v.</i> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 senza premedicazione)	<i>e.v.</i> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 senza premedicazione)	
Componente sedativo nell'anestesia combinata	<i>e.v.</i> Dosi intermittenti di 0,03–0,1 mg/kg o infusione continua di 0,03–0,1 mg/kg/ora	<i>e.v.</i> Dosi più basse di quelle raccomandate per gli adulti <60 anni	
Sedazione in terapia intensiva	<i>e.v.</i> 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/ora		<i>e.v. in neonati di età gestazionale <32 settimane</i> 0,03 mg/kg/ora <i>e.v. in neonati >32 settimane e bambini fino a 6 mesi</i> 0,06 mg/kg/ora <i>e.v. in pazienti con età > di 6 mesi</i> Dose di carico: 0,05–0,2 mg/kg Dose di mantenimento: 0,06–0,12 mg/kg/ora

DOSAGGIO IN SEDAZIONE CONSCIA

Nella sedazione conscia midazolam è somministrato per via endovenosa prima dell'intervento diagnostico o chirurgico. La dose deve essere personalizzata e titolata 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. L'effetto ha inizio circa 2 minuti dopo l'iniezione. Il massimo effetto si ottiene dopo circa 5-10 minuti.

Adulti

L'iniezione e.v. del midazolam deve avvenire lentamente a una velocità di circa 1 mg ogni 30 secondi. Negli adulti di età inferiore ai 60 anni la dose iniziale va da 2 a 2,5 mg somministrati da 5 a 10 minuti prima dell'inizio della procedura. Dosi ulteriori di 1 mg possono essere somministrate in caso di necessità. Le dosi medie totali sono comprese 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 mg e somministrata 5-10 minuti prima dell'inizio dell'intervento. Ulteriori dosi di 0,5-1 mg possono essere somministrate in caso di necessità. In questi pazienti il picco di efficacia si raggiunge meno rapidamente, per questo motivo la somministrazione del midazolam deve essere titolata molto lentamente e con attenzione. Generalmente non è necessaria una dose totale superiore ai 3,5 mg.

Bambini

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

I neonati e i bambini di età inferiore ai 5 anni possono richiedere un dosaggio sostanzialmente più elevato (mg/kg) di rispetto a bambini più grandi e adolescenti.

- Pazienti pediatriche di età inferiore ai 6 mesi: i pazienti pediatriche di età inferiore ai 6 mesi sono particolarmente suscettibili alle ostruzioni delle vie aeree e all'ipoventilazione. Per questo motivo, non è raccomandato l'uso nella sedazione conscia in bambini di età inferiore ai 6 mesi
- Pazienti pediatriche da 6 mesi a 5 anni di età: dose iniziale da 0,05 a 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 dosi più elevate
- Pazienti pediatriche da 6 a 12 anni di età: dose iniziale da 0,025 a 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 dosi più elevate
- Pazienti pediatriche da 12 a 16 anni di età: deve essere adottato il dosaggio utilizzato 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 è 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 a un volume totale di 10 ml. La dose totale deve essere somministrata tutta insieme e deve essere evitata la somministrazione rettale ripetuta. L'uso non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 mesi in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Somministrazione i.m.: 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. Si deve preferire la somministrazione rettale poiché 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 non sono raccomandate. Le concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

DOSAGGIO IN ANESTESIA

PREMEDICAZIONE

La premedicazione con midazolam, somministrato poco prima di una procedura, produce sedazione (induzione di sonnolenza o assopimento e riduzione dell'ansia) e riduzione preoperatoria della memoria. Il midazolam può anche essere somministrato in combinazione con anticolinergici. Per questa indicazione il midazolam deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare, in profondità nella massa muscolare, da 20 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia, o preferibilmente per via rettale nei bambini (vedi sotto). È obbligatorio un monitoraggio attento e costante 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, di grado ASA Physical Status I e II e di età inferiore ai 60 anni, è di 1-2 mg e.v. ripetuta quando necessario, o da 0,07 a 0,1 mg/kg somministrati per via intramuscolare. La dose deve essere ridotta e personalizzata quando il midazolam è somministrato in adulti oltre i 60 anni di età, in pazienti debilitati o con malattie croniche. La dose iniziale raccomandata, per somministrazione e.v., è 0,5 mg e deve essere titolata lentamente quando necessario. È raccomandata una dose da 0,025 a 0,05 mg/kg, somministrata per via intramuscolare. In caso di somministrazione concomitante di narcotici la dose del midazolam deve essere ridotta. La dose usuale è 2-3 mg.

Popolazione Pediatrica

Neonati e bambini fino a 6 mesi di età

Non è raccomandato l'uso nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Bambini di età superiore a 6 mesi

Somministrazione rettale: la dose totale del 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 è 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 a 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. Si deve preferire la somministrazione rettale. Comunque, un intervallo di dosi 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, non è raccomandato l'uso di soluzioni di midazolam con concentrazioni maggiori di 1 mg/ml. Le concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

INDUZIONE

Adulti

Se midazolam è utilizzato per l'induzione dell'anestesia prima della somministrazione di altri agenti anestetici, la risposta individuale è variabile. La dose deve essere titolata fino al raggiungimento dell'effetto desiderato tenendo conto dell'età del paziente e del suo stato clinico. Quando il midazolam è usato per l'induzione dell'anestesia, prima o in combinazione con altri agenti inalatori o e.v., la dose iniziale di ciascun agente deve essere significativamente ridotta, a volte fino al 25% della dose iniziale normalmente usata. Il livello desiderato di anestesia è raggiunto attraverso titolazione graduale. La dose del 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 incrementi consecutivi.

- 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 può essere più elevata (da 0,3- a 0,35 mg/kg e.v.). Se è richiesta l'induzione completa, possono essere somministrate dosi con aumenti approssimativamente del 25% rispetto alla dose iniziale del paziente. In alternativa l'induzione può essere completata con anestetici inalatori. Nei casi resistenti, può essere somministrata una dose totale fino a 0,6 mg/kg per l'induzione, ma dosi così elevate possono prolungare il tempo di risveglio
- In adulti premedicati di età superiore ai 60 anni, in pazienti debilitati o malattie croniche, la dose deve essere significativamente ridotta, per esempio, fino a 0,05-0,15 mg/kg somministrata endovena in 20-30 secondi e lasciando agire 2 minuti.

Negli adulti non premedicati di età superiore ai 60 anni generalmente si richiedono dosi maggiori di midazolam per l'induzione; è raccomandata una dose iniziale da 0,15 a 0,3 mg/kg. Pazienti non premedicati con gravi malattie sistemiche o altre affezioni debilitanti richiedono generalmente meno midazolam per l'induzione. Una dose iniziale da 0,15 a 0,25 mg/kg è generalmente sufficiente.

COMPONENTE SEDATIVO IN ANESTESIA COMBINATA

Adulti

Il midazolam può essere somministrato come componente sedativo nell'anestesia combinata, con piccole dosi intermittenti per via endovenosa (fra 0,03 e 0,1 mg/kg) o per infusione endovenosa continua (fra 0,03 e 0,1 mg/kg/ora) generalmente in combinazione con analgesici. La dose e gli intervalli fra le dosi variano secondo la reazione individuale del paziente. In adulti di età superiore ai 60 anni, pazienti debilitati o con malattie croniche, sono richieste dosi di mantenimento minori.

SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA

Il livello di sedazione desiderato è raggiunto con titolazione graduale del midazolam, seguita da infusione continua o bolo intermittente, a seconda della necessità clinica, dello stato fisico, dell'età e di trattamenti concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

Adulti

Dose endovenosa di carico: da 0,03 a 0,3 mg/kg devono essere somministrati con incrementi lenti. Ciascun aumento da 1 a 2,5 mg deve essere iniettato in 20-30 secondi con un intervallo di 2 minuti fra incrementi consecutivi. In pazienti ipovolemici, vasocostretti o ipotermici la dose di carico deve essere ridotta o evitata. Quando il midazolam è somministrato con potenti analgesici, questi devono essere somministrati per primi in modo tale che l'effetto sedativo del midazolam possa essere titolato con sicurezza sulla base della massima sedazione provocata dall'analgesico.

Dose endovenosa di mantenimento le dosi possono oscillare da 0,03 a 0,2 mg/kg/ora. In pazienti ipovolemici, vasocostretti o ipotermici la dose di mantenimento deve essere ridotta. Il livello di

sedazione deve essere controllato regolarmente. Per sedazioni a lungo termine, si può sviluppare tolleranza e la dose può dover 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/ ora (0,5 µg/kg/min) in neonati di età gestazionale <32 settimane o 0,06 mg/kg/ ora (1 µg/kg/min) in neonati di età gestazionale >32 settimane e bambini fino a 6 mesi. Le dosi endovenose di carico non sono raccomandate nei prematuri, nei neonati e nei bambini fino a 6 mesi, nelle prime ore però, può essere praticata un'infusione più veloce per raggiungere i livelli plasmatici terapeutici. La velocità di infusione deve essere accuratamente e frequentemente reimpostata, soprattutto dopo le prime 24 ore, in modo da somministrare la dose efficace più bassa possibile e ridurre il rischio di accumulo del farmaco. È richiesto un attento controllo della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno.

Bambini di età superiore ai 6 mesi

In pazienti pediatrici intubati e ventilati, una dose di carico da 0,05 a 0,2 mg/kg e.v. deve essere somministrata lentamente per almeno 2-3 minuti per raggiungere l'effetto clinico desiderato. Midazolam non deve essere somministrato rapidamente per via endovenosa. La dose di carico è seguita da un'infusione endovenosa continua da 0,06 a 0,12 mg/kg/ ora (da 1 a 2 µg/kg/min). La velocità di infusione può essere aumentata o diminuita all'occorrenza (generalmente del 25% rispetto alla velocità di infusione iniziale o successiva), o possono essere somministrate dosi endovenose supplementari di midazolam per aumentare o mantenere l'effetto desiderato. Quando si inizia l'infusione di midazolam in pazienti emodinamicamente compromessi, la dose di carico usuale deve essere titolata con piccoli incrementi ed il paziente controllato per l'instabilità emodinamica, es. ipotensione. Questi pazienti sono anche vulnerabili agli effetti depressivi del midazolam sul respiro e richiedono un accurato controllo della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno.

Nei prematuri, nei neonati e nei bambini con peso corporeo inferiore ai 15 kg, le soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori a 1 mg/ml non sono raccomandate. Concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

UTILIZZO IN POPOLAZIONI SPECIALI

Danno renale

In pazienti con danno renale (clearance della creatinina <10 ml/min) la farmacocinetica del midazolam non legato dopo somministrazione di una dose singola per via endovenosa è simile a quella riportata in volontari sani. Tuttavia, è stato osservato che, dopo infusione prolungata in pazienti in terapia intensiva, c'è un considerevole aumento della durata media dell'effetto sedativo nella popolazione con danno renale, molto probabilmente dovuto all'accumulo di α -idrossimidazolam glucuronide. Non ci sono dati specifici in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che hanno ricevuto il midazolam per l'induzione dell'anestesia.

Compromissione epatica

La compromissione epatica riduce la clearance del midazolam somministrato per via endovenosa, con conseguente aumento dell'emivita terminale. Pertanto, gli effetti clinici possono essere più forti e prolungati. La dose di midazolam richiesta può essere ridotta e deve essere stabilito un adeguato controllo dei segni vitali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Vedere sopra e paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Uso di questo farmaco in pazienti con ipersensibilità nota alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Midazolam deve essere somministrato soltanto da medici esperti, in un ambiente completamente attrezzato per il monitoraggio ed il supporto della funzione respiratoria e cardiovascolare e da personale specificamente formato nel riconoscimento e nella gestione di eventi avversi attesi, tra cui la rianimazione respiratoria e cardiaca. Sono stati segnalati gravi eventi avversi cardio-respiratori. Tali eventi comprendono la depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio e/o arresto cardiaco. Tali eventi, pericolosi per la vita, sono più frequenti quando l'iniezione viene fatta troppo rapidamente o quando vengono somministrati alti dosaggi (vedere paragrafo 4.8). Particolare cautela è richiesta per l'indicazione di sedazione conscia nei pazienti con funzione respiratoria compromessa.

I pazienti pediatrici con meno di 6 mesi di età sono particolarmente vulnerabili a ostruzione delle vie aeree e ipoventilazione, quindi sono essenziali la titolazione con piccoli incrementi fino ad ottenere l'effetto clinico e un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno. Quando il midazolam è usato 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 è somministrato a pazienti ad alto rischio:

- adulti di età superiore ai 60 anni
- malati cronici o pazienti debilitati quali:
 - pazienti con insufficienza respiratoria cronica
 - pazienti con insufficienza renale cronica, funzione epatica compromessa o con funzione cardiaca compromessa
 - 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 monitorati, per riscontrare segni precoci di alterazione delle funzioni vitali.

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

Tolleranza

È stata segnalata una perdita di efficacia quando 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; è anche più alto in pazienti con una storia medica di abuso di alcool e/o farmaci (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: cefalee, dolore muscolare, ansia, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, insonnia da rebound, cambiamenti d'umore, allucinazioni e convulsioni. Poiché il rischio di sintomi d'astinenza è maggiore in seguito a una brusca interruzione del trattamento, si raccomanda di diminuire il dosaggio gradualmente.

Amnesia

Il midazolam causa amnesia anterograda (spesso 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 agitazione, movimenti involontari (compresi convulsioni tonico/cloniche e tremori muscolari), iperattività, ostilità, reazioni di collera, aggressività, eccitamento parossistico e aggressioni. Queste reazioni possono verificarsi con alti dosaggi e/o quando l'iniezione è effettuata rapidamente. La più alta incidenza di tali reazioni è stata segnalata nei bambini e negli anziani.

Alterata eliminazione del midazolam

L'eliminazione del midazolam può essere alterata in pazienti che ricevono composti inibenti o inducenti il CYP3A4, di conseguenza la dose di midazolam può richiedere aggiustamenti (vedere paragrafo 4.5).

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

Neonati pretermine e neonati

È richiesta estrema cautela nella sedazione di bambini pretermine ed ex pazienti pretermine non intubati, per un aumentato rischio di apnea. È 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 e/o immatura e sono anche suscettibili ai profondi e/o prolungati effetti del midazolam sulla respirazione. Eventi avversi emodinamici sono stati segnalati in pazienti pediatrici con instabilità cardiovascolare; la somministrazione rapida endovenosa in questa popolazione deve essere evitata.

Pazienti pediatrici con meno di 6 mesi

In questa popolazione, il midazolam è indicato soltanto per la sedazione in terapia intensiva. I pazienti pediatrici con meno di 6 mesi di età sono particolarmente vulnerabili a ostruzione delle vie aeree e ipoventilazione, quindi sono essenziali la titolazione con piccoli incrementi fino ad ottenere l'effetto clinico e un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno (vedere anche paragrafo 'neonati pretermine' sopra).

Utilizzo concomitante di alcool / farmaci depressivi del SNC

Deve essere evitato l'uso concomitante del midazolam con alcool o/e farmaci depressivi del SNC. Tale uso concomitante può aumentare gli effetti clinici del midazolam fra cui probabilmente grave sedazione o depressione respiratoria clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.5).

Anamnesi di abuso di alcool o farmaci

Il midazolam come altre benzodiazepine deve essere evitato nei pazienti con anamnesi di abuso di alcool o di farmaci.

Criteri di dimissione

Dopo aver ricevuto midazolam, i pazienti devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio solo se autorizzati dal medico curante e se accompagnati. Per il ritorno a casa dopo la dimissione, si raccomanda che il paziente sia accompagnato.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni Farmacocinetiche

Il midazolam è metabolizzato dal citocromo CYP3A4. Gli inibitori e gli induttori del citocromo CYP3A4 hanno la capacità rispettivamente di aumentare e diminuire le concentrazioni plasmatiche e, di conseguenza, gli effetti del midazolam, richiedendo quindi opportuni aggiustamenti delle dosi.

Interazioni farmacocinetiche con inibitori o induttori del CYP3A4 sono più pronunciate nella somministrazione di midazolam per via orale che per via endovenosa, in particolare poiché il CYP3A4 è presente anche nel tratto gastrointestinale superiore. Ciò accade perché per la via orale, sia la clearance sistemica che la disponibilità saranno alterate, mentre per la via parenterale si hanno cambiamenti solo nella clearance sistemica. In seguito alla somministrazione endovenosa di una singola dose di midazolam, l'inibizione del CYP3A4 avrà minore influenza sull'effetto clinico massimo, mentre potrebbe prolungarsi la durata dell'effetto. Tuttavia, in seguito a trattamento prolungato con midazolam, sia l'intensità che la durata dell'effetto risulteranno aumentati in condizione di inibizione del CYP3A4. Non esistono studi disponibili sulla modulazione del CYP3A4 sulla farmacocinetica del midazolam dopo somministrazione rettale e intramuscolare. Si prevede che queste interazioni siano meno accentuate nel caso della somministrazione rettale rispetto alla somministrazione orale, poiché il tratto gastro-intestinale è by-passato, mentre dopo somministrazione IM gli effetti di modulazione del CYP3A4 non dovrebbero differire sostanzialmente da quelli osservati in seguito a somministrazione endovenosa di midazolam. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente gli effetti clinici e i parametri vitali durante l'utilizzo di midazolam, tenendo conto che essi possono essere più forti e duraturi dopo co-somministrazione di un inibitore del CYP3A4, anche somministrato solo una volta. In particolare, la somministrazione di alte dosi o infusioni a lungo termine di midazolam in pazienti trattati con potenti inibitori di CYP3A4, ad esempio durante la terapia intensiva, può provocare effetti ipnotici di lunga durata, ritardo nel recupero e depressione respiratoria, richiedendo quindi aggiustamenti posologici. Per quanto riguarda l'induzione, si deve considerare che il processo d'induzione necessita di diversi giorni per raggiungere il suo massimo effetto e anche diversi giorni per scomparire. Contrariamente a quanto avviene in un trattamento di diversi giorni con un induttore, un trattamento a breve termine dovrebbe comportare una DDI con midazolam meno apparente. Tuttavia, non si può escludere che induttori potenti diano una induzione rilevante anche dopo trattamento a breve termine.

Non è noto se midazolam modifichi la farmacocinetica di altri farmaci.

Farmaci che inibiscono il citocromo CYP3A:

Antimicotici azolici

- Ketoconazolo ha aumentato di 5 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam, somministrato per via endovenosa, mentre l'emivita terminale è aumentata di circa 3 volte. Se il midazolam per via parenterale è co-somministrato con ketoconazolo, forte inibitore del CYP3A, tale somministrazione deve essere fatta in un reparto di terapia intensiva (ICU) o una struttura simile che assicura uno stretto monitoraggio clinico e adeguata gestione medica in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Devono essere considerati dosaggi sfalsati e un aggiustamento della dose, soprattutto se viene somministrata più di una singola dose e.v. di midazolam. La stessa raccomandazione si può applicare anche per altri antimicotici azolici (vedi più avanti), poiché sono segnalati, anche se con minore incidenza, incrementi degli effetti sedativi del midazolam somministrato per via endovenosa
- Voriconazolo ha aumentato di 3 volte l'esposizione al midazolam somministrato per via endovenosa e di circa 3 volte la sua emivita di eliminazione
- Fluconazolo e itraconazolo hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di 2-3 volte, in associazione con un aumento della emivita terminale rispettivamente di 2,4 volte per itraconazolo e di 1,5 volte per il fluconazolo
- Posaconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 2 volte
- Occorre considerare che se midazolam è somministrato per via orale, l'esposizione sarà drasticamente superiore rispetto a quella sopra menzionata, in particolare con ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo.

Midazolam in fiale non è indicato per la somministrazione orale.

Antibiotici macrolidi e ketolidi

- Eritromicina ha comportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 1,6-2 volte associato ad un aumento della emivita terminale del midazolam di 1,5-1,8 volte
- Telitromicina ha aumentato l'area sotto la curva del midazolam di 2,2 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam
- Claritromicina ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam fino a 2,5 volte con un aumento della emivita terminale di 1,5-2 volte

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale di midazolam

- Roxitromicina: mentre non sono disponibili informazioni sulla roxitromicina in associazione con midazolam per via endovenosa, il lieve effetto che essa ha sull'emivita terminale della compressa di midazolam per via orale, che aumenta del 30%, indica che gli effetti della roxitromicina su midazolam somministrato per via endovenosa possono essere di minore entità

Inibitori della proteasi dell'HIV

- Saquinavir e altri inibitori della proteasi dell'HIV: la co-somministrazione con inibitori della proteasi può causare un forte aumento della concentrazione del midazolam. Dopo la co-somministrazione con ritonavir combinato con lopinavir, le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa aumentano di 5,4 volte, con un aumento simile dell'emivita terminale. Se midazolam parenterale è somministrato insieme agli inibitori della proteasi dell'HIV, il trattamento deve seguire la descrizione nella sezione precedente per antimicotici azolici, ketoconazolo

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale di midazolam

- Sulla base dei dati per gli altri inibitori del CYP3A4, si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più alte quando midazolam è somministrato

per via orale. Pertanto, gli inibitori della proteasi non devono essere somministrati insieme a midazolam dato per via orale

Calcio-antagonisti

- Diltiazem: Una singola dose di diltiazem ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam somministrato per via endovenosa di circa il 25% e l'emivita terminale è stata prolungata del 43%

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale di midazolam

- Verapamil/diltiazem hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale rispettivamente di 3e 4 volte. L'emivita terminale di midazolam è risultata aumentata del 41% e 49% rispettivamente

Altri farmaci

- Atorvastatina ha mostrato un aumento di 1,4 volte delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa rispetto al gruppo di controllo

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale di midazolam

- Nefazodone ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale di 4,6 volte con un aumento della sua emivita terminale di 1,6 volte
- Aprepitant ha aumentato in maniera dose-dipendente le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale di 3,3 volte dopo 80 mg / die associato a un aumento della emivita terminale di circa 2 volte. Aprepitant ha aumentato, inoltre, l'area sotto la curva di Midazolam e.v. di 1,47 volte

Farmaci che inducono CYP3A

- Rifampicina ha diminuito la concentrazione plasmatica di midazolam per via endovenosa di circa il 60% dopo 7 giorni di rifampicina 600 mg o.d. L'emivita terminale è diminuita di circa il 50-60%

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale di midazolam

- Rifampicina, in soggetti sani, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di midazolam orale del 96%, neutralizzandone quasi del tutto gli effetti psicomotori
- Carbamazepina / fenitoina: dosi ripetute di carbamazepina o fenitoina hanno provocato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale fino al 90% e una riduzione della emivita terminale del 60%
- Efavirenz: L'aumento di 5 volte nel rapporto fra il metabolita α -idrossimidazolam generato dal CYP3A4 e midazolam conferma il suo effetto di indurre il CYP3A4

Erbe e cibo

- L'erba di S. Giovanni ha provocato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di midazolam di circa il 20-40% associata ad una diminuzione della emivita terminale di circa 15-17%. L'effetto di induzione sul CYP3A4 può variare in base al tipo specifico di estratto di erba di S. Giovanni

Interazioni farmacodinamiche tra farmaci (DDI)

La co-somministrazione di midazolam con altri sedativi/ipnotici e agenti che deprimono il SNC, compreso l'alcool, può provocare un maggiore effetto sedativo e depressione respiratoria.

Alcuni esempi sono i derivati degli oppiacei (siano essi usati come analgesici, sedativi della tosse o per trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, barbiturici, propofol, ketamina, etomidate, antidepressivi sedativi, antistaminici H1 non recenti e antipertensivi ad azione centrale. L'alcool può notevolmente aumentare l'effetto sedativo del midazolam. L'assunzione di alcool deve essere assolutamente evitata in caso di somministrazione di midazolam (vedere paragrafo 4.4).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni, mentre è stata osservata, come per altre benzodiazepine, fetotossicità. Non sono disponibili dati riguardo l'esposizione a midazolam durante i primi due trimestri di gravidanza. La somministrazione di midazolam ad alte dosi, nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il travaglio o per l'induzione dell'anestesia per il taglio cesareo, ha provocato effetti avversi per la madre e per il feto (rischio di aspirazione per la madre, irregolarità nella frequenza cardiaca fetale, ipotonia, debole suzione, ipotermia e depressione respiratoria per il neonato). Inoltre, neonati da madri che hanno assunto cronicamente benzodiazepine durante l'ultima fase della gravidanza, possono aver sviluppato dipendenza fisica e manifestare sintomi di astinenza durante la fase postnatale. Di conseguenza, 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.

Il midazolam viene escreto in piccole quantità nel latte materno. Bisogna avvisare le madri che allattano 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 veicoli o di utilizzare macchinari.

Prima di ricevere midazolam, i pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o manovrare macchinari, prima di essersi completamente ristabiliti.

Il medico deve decidere quando è possibile per il paziente tornare a queste attività. Si raccomanda che il paziente sia accompagnato nel ritorno a casa dopo la dimissione.

4.8 Effetti indesiderati

È stato segnalato che i seguenti effetti indesiderati (frequenza non nota, non può essere stimata dai dati disponibili) si verificano in seguito a iniezione di midazolam:

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità generalizzata (reazioni cutanee, reazioni cardiovascolari, broncospasmo), shock anafilattico.

Disturbi psichiatrici: sono stati segnalati, in particolare tra i bambini e gli anziani, stato confusionale, umore euforico, allucinazioni, vaneggiamento, reazioni paradossali come agitazione, movimenti involontari (compresi movimenti tonico/clonici e tremore muscolare), iperattività, ostilità, reazione di rabbia, aggressività, eccitamento parossistico e aggressione.

Dipendenza: l'uso del midazolam, anche a dosi terapeutiche, può portare allo sviluppo di dipendenza fisica. Dopo un lungo periodo di somministrazione e.v. di midazolam, un'interruzione, soprattutto se brusca, può essere accompagnata da sintomi da astinenza come convulsioni da sospensione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso: sedazione prolungata, vigilanza ridotta, sonnolenza, cefalea, capogiri, atassia, sedazione postoperatoria, amnesia anterograda, la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata. L'amnesia anterograda può essere ancora presente al termine della terapia e sono stati segnalati casi isolati di amnesia prolungata. Nei neonati, prematuri e non, sono stati segnalati casi di convulsioni.

Patologie cardiache: si sono verificati gravi eventi avversi cardiorespiratori. Tali eventi includono arresto cardiaco, ipotensione, bradicardia, effetti vasodilatatori. Eventi potenzialmente letali sono più probabili in adulti oltre i 60 anni di età e in quelli con preesistente insufficienza respiratoria o funzione cardiaca compromessa, soprattutto quando l'iniezione viene fatta troppo velocemente o quando è stato somministrato un alto dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie: Sono stati segnalati gravi eventi avversi cardiorespiratori tra cui depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo. Eventi potenzialmente letali sono più probabili in adulti oltre i 60 anni di età e in quelli con preesistente insufficienza respiratoria o funzione cardiaca compromessa, soprattutto quando l'iniezione è fatta troppo velocemente o quando è stato somministrato un alto dosaggio (vedere sezione 4.4). Singhiozzo.

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, costipazione, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Eruzione cutanea orticaria, prurito.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento, eritema e dolore nel sito di iniezione, tromboflebite, trombosi.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura: in pazienti anziani che utilizzano benzodiazepine, è stato registrato un aumento del rischio di cadute e di fratture.

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 [all'indirizzo](https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse) <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Come altre benzodiazepine, il midazolam può comunemente causare sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Il sovradosaggio di midazolam è raramente mortale se il farmaco è assunto da solo, ma può

portare ad areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e in rari casi a coma. Il coma, qualora si verifichi, di solito dura poche ore ma può durare più a lungo ed essere ciclico, in particolare nei pazienti anziani. Gli effetti di depressione respiratoria delle benzodiazepine sono più gravi nei pazienti che soffrono di malattie respiratorie. Le Benzodiazepine possono aumentare gli effetti di altri depressivi del sistema nervoso centrale, compreso l'alcool.

Trattamento

Monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure di supporto in base alle condizioni cliniche del paziente. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardio-respiratori o effetti sul sistema nervoso centrale. Se somministrato per via orale, deve essere impedito un ulteriore assorbimento con un metodo appropriato, per esempio mediante trattamento entro 1-2 ore con carbone attivo. Se è utilizzato il carbone attivo, è indispensabile la protezione delle vie aeree per i pazienti in stato di sonnolenza. In caso di ingestione mista può essere presa in considerazione una lavanda gastrica, ma non come misura di routine.

Se la depressione del SNC è grave considerare l'uso di flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine. Questo farmaco deve essere somministrato solo in condizioni di stretto controllo. Esso ha una breve emivita (circa un'ora), pertanto i pazienti trattati con flumazenil saranno tenuti sotto controllo dopo la scomparsa dei suoi effetti. Flumazenil deve essere usato con estrema cautela in presenza di farmaci che riducono la soglia convulsiva (ad esempio antidepressivi triciclici). Per altre informazioni sul corretto uso di questo farmaco, fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione del flumazenil.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e sedativi (derivati benzodiazepinici), codice ATC: N05CD08.

Il midazolam è un derivato appartenente al gruppo delle imidazo-benzodiazepine. La base libera è 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. L'azione farmacologica di midazolam è caratterizzata da una breve durata d'azione dovuta a un rapido metabolismo. Il midazolam produce un effetto sedativo e ipnotico di pronunciata intensità. È dotato inoltre di effetto ansiolitico, anticonvulsivante e miorilassante.

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 concentrazione plasmatica-tempo mostra una o due distinte fasi di distribuzione. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è 0,7-1,2 l/kg. Il 96-98% di midazolam è legato alle proteine plasmatiche. La frazione maggiore del legame alle proteine plasmatiche è dovuta all'albumina. Midazolam passa lentamente ed in piccole quantità nel liquido cerebro-spinale. È stato dimostrato che nell'uomo, midazolam attraversa lentamente la placenta ed entra nella circolazione fetale. Sono state trovate piccole quantità di midazolam nel latte umano.

Metabolismo

Midazolam è quasi interamente eliminato per biotrasformazione. La frazione di dose estratta dal fegato è del 30-60%. Il midazolam è idrossilato dal citocromo P4503A4 isoenzima e il maggior metabolita presente nelle urine e nel plasma è l'alfa-idrossimidazolam. Le concentrazioni plasmatiche dell'alfa-idrossimidazolam sono pari al 12% di quelle del composto originario. L'alfa-idrossimidazolam è farmacologicamente attivo, ma contribuisce soltanto in minima parte (circa il 10%), agli effetti del midazolam somministrato per via endovenosa.

Eliminazione

Nei volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam è compresa tra 1,5-2,5 ore. La clearance plasmatica è compresa nell'intervallo di 300-500 ml/min. Midazolam è escreto principalmente per via renale (60-80% della dose iniettata) e recuperato come alfa-idrossimidazolam glucuroconiugato. Meno dell'1% della dose è recuperata nelle urine come farmaco immodificato. L'emivita di eliminazione dell'alfaidrossimidazolam è inferiore a 1 ora. Quando il midazolam è dato per infusione endovenosa, la sua cinetica di eliminazione non differisce da quella successiva ad una iniezione in bolo.

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 è coerente con una maggiore clearance metabolica nei bambini.

Neonati

Nei neonati l'emivita di eliminazione è in media 6-12 ore, dovuta probabilmente a una immaturità epatica e clearance ridotta (vedi paragrafo 4.4).

Obesi

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

Pazienti con compromissione epatica

L'emivita di eliminazione nei pazienti cirrotici può essere più lunga e la clearance più bassa rispetto ai volontari sani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con danno renale

L'emivita di eliminazione in pazienti con insufficienza renale cronica è simile a quella dei volontari sani.

Pazienti critici

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

Pazienti con insufficienza cardiaca

L'emivita di eliminazione in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia è più lunga rispetto a quella nei 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 e/o Idrossido di sodio per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Azoto

6.2 Incompatibilità

Teoricamente si possono attendere incompatibilità a pH 7 o superiore.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Midazolam soluzione iniettabile è compatibile con soluzione di sodio cloruro 0,9% m/V, soluzione glucosata al 5% m/V, soluzione di Ringer USP e soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili. Diluizioni con questi fluidi sono stabili, sia fisicamente che chimicamente, per un massimo di 24 ore a 25 °C e fino a 72 ore a 2-8 °C (frigorifero).

Nel caso in cui la diluizione non è effettuata in condizioni di asepsi rigorosa, da un punto di vista microbiologico, la conservazione del prodotto diluito deve essere limitata a un massimo di 24 ore se conservato in frigorifero (2-8 °C) e ad un massimo di 12 ore se conservata a temperatura ambiente (15-25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le fiale nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

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

Tenere tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Midazolam 5mg/ml, soluzione iniettabile è disponibile in fiale di vetro trasparente contenenti 1,3,5 e 10 ml di soluzione iniettabile. Le fiale sono confezionate in numero di 5 o 10 in vassoi di cartone o di polipropilene all'interno di scatole di cartone litografato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzare una protezione per le dita quando si procede all'apertura delle fiale.

Midazolam soluzione iniettabile è compatibile con la soluzione di sodio cloruro 0,9% m/V, soluzione glucosata al 5% m/V, soluzione di Ringer USP e soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili. Diluizioni con questi fluidi sono stabili, sia fisicamente che chimicamente, per un massimo di 24 ore a 25 °C e fino a 72 ore a 2-8 °C (frigorifero).

Nel caso in cui la diluizione non è effettuata in condizioni di asepsi rigorosa, da un punto di vista microbiologico la conservazione del prodotto diluito deve essere limitata ad un massimo di 24 ore se conservato in frigorifero (2- 8 °C) e ad un massimo di 12 ore se conservata a temperatura ambiente (15 - 25 °C).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI S.p.A.
via Fossignano, 2 – 04011 Aprilia (LT)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 10 fiale da 1 ml – AIC n°035569019
MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 10 fiale da 3 ml – AIC n°035569021
MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 10 fiale da 5 ml – AIC n°035569033
MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 10 fiale da 10 ml – AIC n°035569045
MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 5 fiale da 1 ml – AIC n° 035569058
MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 5 fiale da 3 ml – AIC n° 035569060
MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 5 fiale da 5 ml – AIC n° 035569072
MIDAZOLAM IBI 5 mg/ml soluzione iniettabile, 5 fiale da 10 ml – AIC n° 035569084

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2003/Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO