

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midazolam B. Braun 1 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| | |
|----------------------------------|--|
| 1 ml di soluzione contiene | 1 mg di midazolam (come midazolam cloridrato, 1,112 mg) |
| Ogni fiala con 5 ml contiene | 5 mg di midazolam (come midazolam cloridrato, 5,56 mg) |
| Ogni flacone con 50 ml contiene | 50 mg di midazolam (come midazolam cloridrato, 55,6 mg) |
| Ogni flacone con 100 ml contiene | 100 mg di midazolam (come midazolam cloridrato, 111,2 mg) |

Eccipienti con effetti noti: sodio 3,5 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione acquosa limpida e incolore.

pH 2,9-3,7

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Midazolam B. Braun è un medicinale che induce il sonno a breve durata d'azione, indicato in:

Adulti:

- SEDAZIONE COSCIENTE da attuarsi prima e nel corso di 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 COSCIENTE prima e nel corso di procedure diagnostiche o terapeutiche, con o senza anestesia locale.
- ANESTESIA
 - per la premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia.
- SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Midazolam è un potente agente sedativo che richiede titolazione e somministrazione lenta. La titolazione è fortemente raccomandata per ottenere con sicurezza il livello di sedazione desiderato in base alle esigenze cliniche, allo stato di salute, all'età e ad eventuali somministrazioni concomitanti di altri farmaci. Negli adulti di età superiore a 60 anni, debilitati o cronicamente ammalati e nei pazienti pediatrici, la dose deve essere determinata con cautela, tenendo conto dei fattori rischio correlati a ciascun paziente. I dosaggi standard sono riportati nella tabella sotto indicata. Ulteriori informazioni sono riportate successivamente alla tabella.

| Indicazione | Adulti < 60 anni | Adulti ≥ 60 anni / debilitati o con malattie croniche | Pazienti pediatrici |
|---|--|---|--|
| Sedazione cosciente | <i>E.V.</i> Dose iniziale: 2-2,5 mg Dosi di titolazione: 1 mg Dose totale: 3,5-7,5 mg | <i>E.V.</i> Dose iniziale: 0,5-1 mg Dosi di titolazione: 0,5-1 mg Dose totale: <3,5 mg | <i>E.V. in pazienti 6 mesi-5 anni</i> Dose iniziale: 0,05-0,1 mg/kg Dose totale: <6 mg <i>E.V. in pazienti 6-12 anni</i> Dose iniziale: 0,025-0,05 mg/kg Dose totale: <10 mg rettale in pazienti >6 mesi 0,3-0,5 mg/kg IM 1-15 anni 0,05-0,15mg/kg |
| Premedicazione in anestesia | <i>E.V.</i> 1 – 2 mg ripetuta IM 0,07-0,1 mg/kg | <i>E.V.</i> Dose iniziale: 0,5 mg Rallentamento della titolazione al bisogno IM 0,025-0,05 mg/kg | rettale in pazienti >6 mesi 0,3-0,5 mg/kg IM 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 mg/kg senza premedicazione) | <i>E.V.</i> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg senza premedicazione) | |
| Componente sedativo in 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/h | <i>E.V.</i> dosi inferiori a quelle consigliate per gli adulti <60 anni | |
| Sedazione in unità di terapia intensiva (UTI) | <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/h. | | <i>E.V. in neonati < 32 settimane di età gestazionale</i> 0,03 mg/kg/h. <i>E.V. in neonati > 32 settimane e lattanti fino a 6 mesi</i> 0,06 mg/kg/h <i>E.V. in pazienti >6 mesi di età</i> Dose di carico: 0,05-0,2 mg/kg Dose di mantenimento: 0,06-0,12 mg/kg/h. |

Dosaggio per sedazione cosciente

Nella sedazione cosciente, midazolam è somministrato per via endovenosa prima dell'intervento diagnostico o chirurgico. La dose deve essere personalizzata e titolata e non va somministrata in iniezione rapida o in singolo bolo. L'inizio della sedazione può variare individualmente a seconda delle condizioni fisiche generali del paziente e dalle particolari condizioni di dosaggio (ad es. velocità di somministrazione, quantità di farmaco).

In caso di necessità possono essere somministrate dosi successive a seconda delle esigenze individuali. L'effetto del farmaco si instaura dopo circa 2 minuti dall'iniezione. Il massimo effetto si ottiene dopo circa 5-10 minuti.

Adulti

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

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

Negli **adulti di età superiore a 60 anni, debilitati o con malattie croniche**, si consiglia di iniziare somministrando una dose di 0,5-1 mg. In caso di necessità possono essere somministrate successive dosi di 0,5-1 mg. Poiché in questi pazienti, il picco dell'effetto può essere raggiunto meno rapidamente, il midazolam aggiuntivo deve essere titolato molto lentamente e attentamente. Solitamente non è necessario superare la dose totale di 3,5 mg.

Pazienti pediatrici

Somministrazione E.V.: midazolam deve essere titolato lentamente fino al raggiungimento dell'effetto clinico desiderato. La dose iniziale deve essere somministrata nell'arco di 2-3 minuti. Occorre attendere un ulteriore periodo di tempo di 2-5 minuti per valutare pienamente l'effetto sedativo prima di iniziare l'intervento o ripetere la dose. Qualora fosse necessaria un'ulteriore sedazione, continuare a titolare il farmaco con piccoli incrementi, fino a raggiungere il giusto grado di sedazione. I lattanti e i bambini di età inferiore a 6 anni possono richiedere dosaggi sostanzialmente più elevati (mg/kg) rispetto a bambini più grandi e adolescenti.

- Pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi: i pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi sono particolarmente suscettibili all'ostruzione delle vie aeree e all'ipoventilazione, per tale motivo, l'uso della sedazione cosciente nei bambini di età inferiore a 6 mesi non è raccomandato.
- Pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 5 anni: dose iniziale di 0,05-0,1 mg/kg. Può essere necessario somministrare una dose totale fino a 0,6 mg/kg per raggiungere l'obiettivo desiderato, che non deve però mai essere superiore a 6 mg. Dosi più elevate possono provocare sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione.
- Pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 12 anni: dose iniziale di 0,025-0,05 mg/kg. Può essere necessario somministrare una dose totale fino a 0,4 mg/kg, fino a un massimo di 10 mg. Dosi più elevate possono essere associate a sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione.
- Pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 16 anni: deve essere adottato il dosaggio per gli adulti.

Somministrazione rettale: La dose totale di midazolam è generalmente compresa tra 0,3 e 0,5 mg/kg. Per la somministrazione rettale della soluzione in fiala si utilizza un applicatore in plastica fissato sull'estremità della siringa. Se la quantità da somministrare è troppo piccola, è possibile aggiungere acqua fino a ottenere un volume totale di 10 ml. La dose totale va somministrata in un'unica soluzione, evitando somministrazioni rettali ripetute. Non è raccomandato l'uso nei bambini di età inferiore a 6 mesi, poiché per questa popolazione di pazienti sono disponibili soltanto dati limitati.

Somministrazione IM: Le dosi utilizzate sono comprese tra 0,05 e 0,15 mg. Solitamente non è necessaria una dose totale superiore a 10,0 mg. Questa via di somministrazione dovrebbe essere utilizzata solo in casi eccezionali. Si deve preferire la somministrazione per via rettale poiché l'iniezione IM come via di somministrazione è dolorosa.

Nei **bambini di peso corporeo inferiore a 15 kg**, non è raccomandato l'uso di soluzioni di midazolam in concentrazioni superiori a 1 mg/ml. Le concentrazioni più elevate devono essere diluite a 1 mg/ml.

Dosaggio per anestesia

Premedicazione

La premedicazione con midazolam somministrata poco prima di un intervento produce sedazione (induzione di sonnolenza o assopimento e riduzione dell'ansia), rilassamento dei muscoli e amnesia anterograda. Midazolam può anche essere somministrato in combinazione con anticolinergici. Per questa indicazione midazolam deve essere somministrato E.V. o IM, nella massa muscolare profonda, da 20 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia o, preferibilmente, per via rettale nel bambino (vedi sotto). È obbligatoria un'adeguata osservazione del paziente dopo la somministrazione della premedicazione a causa della sensibilità individuale variabile e per la possibilità che si verifichino sintomi da sovradosaggio.

Adulti

Per la sedazione preoperatoria e per favorire l'amnesia della fase preoperatoria, la dose raccomandata per gli adulti con ASA physical status I e II e di età inferiore ai 60 anni è di 1-2 mg E.V. ripetuta al bisogno o compresa tra 0,07 e 0,1 mg/kg, somministrati IM. La dose deve essere ridotta e personalizzata qualora midazolam sia somministrato in adulti di età superiore a **60 anni o debilitati, o in pazienti con malattie croniche**. La dose E. V. raccomandata è di 0,5 mg e deve esserne rallentata la titolazione in base al bisogno. La dose IM raccomandata è compresa tra 0,025 e 0,05 mg/kg somministrata IM. La dose abituale è di 2-3 mg.

Popolazione pediatrica

Somministrazione rettale: la dose totale di midazolam, generalmente compresa tra 0,3 e 0,5 mg/kg, deve essere somministrata 15-30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia. Per la somministrazione rettale della soluzione in fiala si utilizza un applicatore in plastica fissato all'estremità della siringa. Se la quantità da somministrare è troppo piccola, è possibile aggiungere acqua fino a ottenere un volume totale di 10 ml.

Somministrazione IM: poiché l'iniezione IM è dolorosa, questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo in casi eccezionali. La somministrazione per via rettale deve essere quella preferita. Tuttavia, un dosaggio compreso tra 0,08 e 0,2 mg/kg di midazolam somministrato IM si è dimostrato efficace e sicuro. Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 15 anni sono richieste dosi proporzionalmente più alte rispetto agli adulti in relazione al peso corporeo.

Non è raccomandato l'uso nei lattanti di età inferiore a 6 mesi, poiché per questa popolazione di pazienti sono disponibili soltanto dati limitati.

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo inferiore a 15 kg, non è raccomandato l'uso di soluzioni di midazolam in concentrazioni superiori a 1 mg/ml. Le concentrazioni più elevate vanno 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 titolata fino a raggiungere l'effetto desiderato, tenendo conto dell'età del paziente e del suo stato clinico. Quando midazolam è utilizzato prima o in combinazione con altri farmaci somministrati E.V. o inalatoria per l'induzione dell'anestesia, la dose iniziale di ciascun farmaco deve essere ridotta in misura significativa. Il livello desiderato di anestesia è raggiunto attraverso titolazione graduale. La dose di midazolam E.V. va aumentata lentamente, a incrementi non superiori a 5 mg da iniettare in 20-30 secondi, con un intervallo di almeno 2 minuti tra due incrementi successivi.

- Negli adulti di età inferiore ai 60 anni, una dose E.V. da 0,15 a 0,2 mg/kg è solitamente sufficiente. Negli adulti non premedicati di età inferiore ai 60 anni, la dose potrebbe essere più elevata (da 0,3 a 0,35 mg/kg per via 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, per l'induzione è possibile somministrare una dose totale fino a 0,6 mg/kg, ma dosi così elevate possono prolungare il tempo di risveglio.
- In adulti di età superiore a 60 anni o debilitati, o in pazienti con malattie croniche, la dose somministrata per via E.V. è compresa tra 0,05 e 0,15 mg/kg. Negli adulti non premedicati di età superiore a 60 anni, solitamente si richiedono dosi maggiori di midazolam per l'induzione; si raccomanda una dose iniziale da 0,15 a 0,3 mg/kg. 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 dell'anestesia combinata sia con piccole dosi intermittenti per via E.V. (tra 0,03 e 0,1 mg/kg), sia per infusione E.V. continua di midazolam (tra 0,03 e 0,1 mg/kg/h), di norma in combinazione con analgesici. La dose e gli intervalli tra le dosi variano a seconda della reazione individuale del paziente.

Negli adulti di età superiore a 60 anni o debilitati, o in pazienti con malattie croniche sono richieste dosi di mantenimento minori.

Sedazione in terapia intensiva

Il livello di sedazione desiderato si raggiunge attraverso tappe successive di titolazione del midazolam, seguite da infusione continua o boli intermittenti, a seconda delle esigenze cliniche, delle condizioni fisiche generali, dell'età e della somministrazione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Adulti

Dose di carico E.V.: da 0,03 a 0,3 mg/kg l'incremento deve essere ottenuto lentamente. Tali incrementi compresi tra 1 e 2,5 mg, devono essere iniettati in 20-30 secondi con un intervallo di almeno 2 minuti tra due incrementi successivi. La dose di carico deve essere ridotta o omessa in pazienti ipovolemici, con vasocostrizione o ipotermici. Qualora il midazolam sia somministrato con potenti analgesici, questi dovranno essere somministrati per primi in modo da potere titolare con sicurezza l'effetto sedativo del midazolam sulla base della massima sedazione indotta dall'analgesico.

Dose di mantenimento E.V.: il dosaggio può oscillare tra 0,03 e 0,2 mg/kg/h. In pazienti ipovolemici, con vasocostrizione o ipotermici la dose di mantenimento deve essere ridotta. Il livello di sedazione deve essere controllato regolarmente. Durante una sedazione prolungata si può sviluppare tolleranza. In tal caso il dosaggio deve poter essere aumentato.

Bambini di età superiore ai 6 mesi

In pazienti pediatrici intubati e ventilati, si raccomanda di somministrare lentamente una dose di carico da 0,05 a 0,2 mg/kg E.V. per almeno 2-3 minuti, fino a raggiungere l'effetto clinico desiderato. Il midazolam non deve essere somministrato rapidamente per via E.V.. La dose di carico è seguita da un'infusione E.V. continua da 0,06 a 0,12 mg/kg/h (da 1 a 2 microgrammi/kg/min). La velocità d'infusione può essere aumentata o diminuita (generalmente del 25% di quella iniziale o delle successive velocità di infusione) come richiesto, oppure è possibile somministrare dosi supplementari E.V. di midazolam per aumentare o mantenere l'effetto desiderato.

Quando si inizia l'infusione di midazolam in pazienti emodinamicamente compromessi, la dose di carico abituale deve essere titolata con piccoli incrementi, monitorando il paziente per l'instabilità emodinamica, ad es. ipotensione. Questi pazienti sono anche vulnerabili agli effetti depressivi del midazolam sulla respirazione e richiedono un accurato monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno.

Neonati e bambini fino a 6 mesi d'età

Il midazolam deve essere somministrato in infusione E.V. continua partendo da 0,03 mg/kg/h (0,5 microgrammi/kg/min) in neonati di età gestazionale <32 settimane o 0,06 mg/kg/h (1 microgrammo/kg/min) in neonati di età gestazionale >32 settimane, e bambini fino a 6 mesi.

Le dosi di carico endovenoso non sono raccomandate nei prematuri, nei neonati e nei bambini fino a 6 mesi; nelle prime ore può piuttosto essere praticata un'infusione più veloce per raggiungere i livelli plasmatici terapeutici. La velocità di infusione deve essere rivalutata accuratamente e frequentemente, soprattutto dopo le prime 24 ore, per somministrare la dose efficace più bassa possibile e ridurre il rischio di potenziale accumulo del farmaco.

È richiesto un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno. Nei prematuri, neonati e bambini con peso corporeo inferiore a 15 kg, non è raccomandato l'uso di soluzioni di midazolam in concentrazioni superiori a 1 mg/ml. Le concentrazioni più elevate vanno diluite a 1 mg/ml.

Pazienti con insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) la farmacocinetica del midazolam disciolto a seguito di una singola dose E.V. è simile a quella riportata in volontari sani. In ogni caso, dopo infusione prolungata in pazienti in unità di terapia intensiva (UTI), la durata media dell'effetto sedativo nella popolazione con insufficienza renale è aumentata considerevolmente molto probabilmente a causa dell'accumulo di glucuronide α -idrossimidazolam.

Non esistono dati specifici su pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che hanno ricevuto midazolam per l'induzione dell'anestesia.

Pazienti con insufficienza epatica

L'insufficienza epatica riduce la clearance del midazolam E.V. con un conseguente aumento nell'emivita terminale. Perciò gli effetti clinici possono essere più forti e prolungati. La dose richiesta di midazolam può essere ridotta e un appropriato monitoraggio dei segni vitali deve essere stabilito. (Vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al midazolam, alle benzodiazepine o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Sedazione cosciente di pazienti con grave insufficienza respiratoria o depressione respiratoria acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Midazolam deve essere somministrato solamente da medici esperti, preparati al riconoscimento e alla gestione degli eventi avversi attesi, ove siano disponibili le opportune misure di rianimazione appropriate per età e peso del paziente, poiché la somministrazione E.V. di midazolam può deprimere la contrattilità del miocardio e indurre apnea. Raramente si sono verificati gravi eventi avversi a carico del sistema cardiorespiratorio, tra i quali depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio e/o cardiaco. Il rischio di tali gravi eventi avversi è particolarmente elevato in seguito a somministrazione di dosi troppo elevate o dopo un'iniezione troppo rapida. I pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi sono particolarmente suscettibili all'ostruzione delle vie aeree e all'ipoventilazione. Per tale motivo è essenziale effettuare la titolazione a piccoli incrementi fino a raggiungere l'effetto clinico desiderato, monitorando attentamente la frequenza respiratoria e la saturazione di ossigeno.

Particolare cautela va usata in caso di somministrazione del midazolam a pazienti ad alto rischio:

- adulti di età superiore ai 60 anni;
- pazienti debilitati o con malattie croniche, ad es.:
 - pazienti con insufficienza respiratoria cronica;
 - pazienti con insufficienza renale cronica, compromissione della funzionalità epatica o della funzionalità cardiaca;
 - pazienti pediatrici, in particolare se affetti da instabilità cardiovascolare.

Questi pazienti ad elevato rischio richiedono dosaggi più bassi (vedere paragrafo 4.2) e devono essere continuamente monitorati, con particolare attenzione ai segni precoci di alterazione dei parametri delle funzioni vitali.

Le benzodiazepine devono essere utilizzate con cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcol o droghe. Come per ogni altra sostanza dotata di proprietà miorilassante e/o depressiva sul SNC, si richiede particolare attenzione quando si somministra il midazolam a pazienti affetti da miastenia grave.

Tolleranza

È stata descritta una certa perdita di efficacia in corso di sedazione a lungo termine con midazolam in terapia intensiva.

Dipendenza

In caso di somministrazione di midazolam per la sedazione a lungo termine in terapia intensiva, si deve tenere conto della possibilità di sviluppo di dipendenza dal prodotto. Il rischio di dipendenza aumenta proporzionalmente in rapporto alla dose e alla durata del trattamento; è maggiore anche in pazienti con storia di episodi di alcol e/o di abuso di droga (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi da sospensione

Durante il trattamento prolungato con midazolam in terapia intensiva, si può sviluppare una dipendenza fisica. Una brusca interruzione del trattamento può pertanto essere accompagnata da sintomi da sospensione. Possono verificarsi i seguenti sintomi: mal di testa, dolori muscolari, ansia, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, insonnia da rimbalzo, cambi di umore, allucinazioni e convulsioni. Poiché il rischio di sintomi da sospensione è maggiore dopo la brusca interruzione del trattamento, si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio.

Amnesia

Il midazolam causa amnesia anterograda (spesso questo è un effetto molto desiderato in situazioni come ad esempio prima e durante procedure chirurgiche e diagnostiche). La durata di tale condizione è direttamente proporzionale alla dose somministrata. Un'amnesia prolungata può creare problemi nei pazienti ambulatoriali, per i quali è prevista la dimissione dopo l'intervento. I pazienti che hanno ricevuto midazolam per via parenterale devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio soltanto se accompagnati.

Reazioni paradosse

Con midazolam si sono manifestate reazioni paradosse quali agitazione, movimenti involontari (tra cui convulsioni tonico-cloniche e tremore muscolare), iperattività, ostilità, collera, aggressività, eccitamento parossistico e aggressioni. Tali reazioni possono manifestarsi in caso di dosi elevate e/o se l'iniezione è troppo rapida. La più alta incidenza di tali reazioni è stata riscontrata nei bambini e negli anziani.

Eliminazione ritardata del midazolam

L'eliminazione del midazolam può risultare alterata in pazienti che hanno ricevuto composti in grado di inibire o indurre l'enzima CYP3A4 e può essere necessario aggiustare di conseguenza la dose di midazolam (vedere paragrafo 4.5).

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

Prematuri e neonati

A causa di un maggiore rischio di apnea, si consiglia di adottare estrema cautela durante la sedazione di pazienti prematuri o ex-prematuri. È richiesto un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno. Si raccomanda di evitare l'iniezione rapida nella popolazione neonatale.

I neonati hanno organi con funzionalità ridotta e/o immatura e sono inoltre suscettibili agli effetti respiratori profondi e/o prolungati del midazolam.

Avvertenze speciali/precauzioni relative agli eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene 3,5 mg di sodio per millilitro, equivalente allo 0,2% dell'apporto giornaliero massimo raccomandato dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il metabolismo del midazolam è quasi esclusivamente mediato dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Gli inibitori (vedere paragrafo 4.4) e gli induttori del CYP3A4, ma anche altri principi attivi (vedere di seguito), possono portare a interazioni farmacologiche con il midazolam. Possono essere necessari aggiustamenti della dose.

Poiché il midazolam subisce un significativo effetto di primo passaggio, la somministrazione parenterale dovrebbe essere teoricamente meno influenzata da interazioni metaboliche e le relative conseguenze cliniche dovrebbero essere limitate. Dopo una singola dose di midazolam E.V., la conseguenza sull'effetto clinico massimo causato dall'inibizione del CYP3A4 sarà minore mentre la durata dell'effetto può essere

prolungata. Tuttavia, dopo il dosaggio prolungato di midazolam, sia la portata che la durata dell'effetto saranno aumentate in presenza dell'inibizione del CYP3A4.

Non esistono studi disponibili sulla modulazione del CYP3A4 sulla farmacocinetica di midazolam dopo la somministrazione rettale e intramuscolare. E' previsto che queste interazioni saranno meno pronunciate per la via rettale che per via orale perché il tratto gastro-intestinale è by-passato mentre dopo la somministrazione IM gli effetti della modulazione CYP3A4 non devono sostanzialmente differire da quelli visti con il midazolam IV.

Midazolam non è noto per modificare la farmacocinetica di altri medicinali.

Inibitori CYP3A4

Antifungini azolici

La contemporanea somministrazione di midazolam per via orale ed alcuni antifungini azolici (itraconazolo, fluconazolo e ketoconazolo) incrementa marcatamente i livelli plasmatici di midazolam e prolungano la sua emivita, portando ad una maggiore alterazione dei test psico-sedativi. Dopo la somministrazione E.V. concomitante di midazolam le emivite di eliminazione non erano così elevate come quelle della somministrazione orale, tuttavia sono aumentate approssimativamente da 3 a 8 ore.

Quando una dose di midazolam in singolo bolo viene somministrata per una sedazione a breve termine, l'effetto del midazolam non è aumentato o prolungato ad un grado clinicamente significativo dall'itraconazolo; non è pertanto richiesta la riduzione del dosaggio. La somministrazione di alte dosi o infusioni a lungo termine di midazolam a pazienti ricevuti antifungini azolici come itraconazolo, fluconazolo e specialmente ketoconazolo, ad es. durante il trattamento in terapia intensiva, può invece provocare effetti ipnotici di lunga durata, possibile ritardato risveglio e possibile depressione respiratoria; ciò richiede un aggiustamento della dose e un attento monitoraggio.

Bloccanti del canale del calcio

Una singola dose di diltiazem ha fatto aumentare le concentrazioni plasmatiche di midazolam endovenoso di circa il 25% e l'emivita terminale è stata prolungata del 43%.

Come prevedibile, la farmacocinetica di midazolam orale varia comunque clinicamente in misura significativa se somministrato in combinazione con verapamil e diltiazem, in particolare si verifica un raddoppio dell'emivita e del picco di livello plasmatico. Ciò determina una forte riduzione della performance nei test di coordinazione della funzione cognitiva, inducendo una profonda sedazione. Quando midazolam è somministrato per via orale, si raccomanda solitamente un aggiustamento del dosaggio. Sebbene non ci si aspettino interazioni clinicamente significative con midazolam per la sedazione a breve termine, si raccomanda particolare cautela in caso di somministrazioni endovenose di midazolam in associazione a verapamil o diltiazem.

Antibiotici macrolidi: eritromicina e claritromicina:

A seconda dello studio, la contemporanea somministrazione di midazolam orale ed eritromicina o claritromicina aumenta significativamente di circa 4 volte l'AUC di midazolam e più del doppio l'emivita del midazolam. Sono state osservate marcate modifiche nei test psicomotori; pertanto si raccomanda di modificare le dosi del midazolam, se somministrato oralmente, a causa di significativi ritardi nel risveglio.

Quando una dose di midazolam in singolo bolo viene somministrata per la sedazione a breve termine, l'effetto del midazolam non viene aumentato o prolungato ad un livello clinicamente significativo dall'eritromicina, sebbene sia stata segnalata una significativa diminuzione nella clearance plasmatica. Particolare cautela deve essere prestata in caso di somministrazione per via endovenosa del midazolam contemporaneamente a eritromicina o claritromicina. Non sono state segnalate interazioni cliniche significative tra midazolam ed altri antibiotici macrolidi.

Cimetidina e ranitidina

La contemporanea somministrazione di cimetidina (a dosi uguali o superiori a 800 mg/giorno) e midazolam per via endovenosa aumenta leggermente la concentrazione plasmatica di midazolam allo stato stazionario, con conseguente possibile ritardo del risveglio. Al contrario la contemporanea somministrazione di ranitidina non ha alcun effetto. La cimetidina e la ranitidina non influenzano la farmacocinetica del midazolam per via

orale. Questi dati indicano che midazolam per via endovenosa può essere somministrato utilizzando le dosi abituali di cimetidina (400 mg/giorno) e ranitidina senza nessun aggiustamento del dosaggio.

Inibitori della proteasi

Saquinavir

La contemporanea somministrazione di una singola dose endovenosa di 0,05 mg/kg di midazolam dopo 3 o 5 giorni di trattamento con saquinavir (1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha ridotto la clearance del midazolam del 56% e aumentato l'emivita di eliminazione da 4,1 a 9,5 h. Solo gli effetti soggettivi al midazolam (scale analogiche visive relative al parametro "effetti globali del farmaco") erano aumentati dal saquinavir.

È pertanto possibile somministrare una dose endovenosa di midazolam in singolo bolo in associazione con saquinavir. Durante un'infusione prolungata di midazolam, invece, deve essere ridotta la dose totale per evitare ritardati risvegli (vedere paragrafo 4.4).

Altri inibitori delle proteasi

Considerando che il saquinavir, tra tutti gli inibitori delle proteasi, ha la più debole potenza inibitoria sul CYP3A4, il dosaggio di midazolam deve essere sistematicamente ridotto durante l'infusione prolungata se somministrato in associazione con altri inibitori delle proteasi. I pazienti devono essere anche attentamente monitorati.

Altri medicinali

L'atorvastatina ha mostrato un aumento di 1,4 volte delle concentrazioni plasmatiche del midazolam E.V. paragonato al gruppo di controllo.

Induttori del CYP3A4

La rifampicina riduce le concentrazioni plasmatiche del midazolam endovenoso di circa il 60% dopo 7 giorni di rifampicina 600 mg o.d. L'emivita terminale è diminuita del 50-60 %.

La rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale del 96% nei soggetti sani e i suoi effetti psicomotori si sono quasi totalmente persi.

Carbamazepina/fenitoina: Il dosaggio ripetuto di carbamazepina o fenitoina ha portato a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del midazolam orale fino al 90 % e un accorciamento dell'emivita terminale del 60%.

Erba di S. Giovanni

L'uso prolungato di prodotti medicinali a base d'erbe contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) causa la riduzione della concentrazione plasmatica di midazolam per induzione selettiva del CYP3A4. Ciò può ridurre l'efficacia terapeutica del midazolam. Dopo la somministrazione per via endovenosa tale effetto risulta considerevolmente meno pronunciato rispetto alla somministrazione per via orale del midazolam.

Depressivi del sistema nervoso centrale

Altri principi attivi sedativi possono potenziare gli effetti del midazolam.

La classe farmacologica dei depressivi del sistema nervoso centrale include gli oppiacei (se utilizzati come analgesici, antitussivi o per trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, fenobarbital, antidepressivi sedativi, antistaminici e principi attivi antiipertensivi che agiscono a livello centrale.

Qualora il midazolam sia somministrato in associazione con altri principi attivi sedativi si deve tenere conto di un ulteriore effetto sedativo.

Si raccomanda inoltre di monitorare in particolare l'eventuale ulteriore aumento della depressione respiratoria in caso di trattamento concomitante con oppiacei, fenobarbital o benzodiazepine.

L'alcool può aumentare in misura significativa l'effetto sedativo del midazolam. Il consumo di alcool deve essere assolutamente evitato in caso di somministrazione di midazolam.

Altre interazioni

La somministrazione endovenosa di midazolam riduce la concentrazione alveolare minima (MAC) degli anestetici inalatori richiesti per l'anestesia generale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste una quantità limitata di dati sull'uso di midazolam nelle donne in gravidanza. Gli studi nell'animale non indicano alcun effetto teratogeno, ma è stata osservata fetotossicità come con altre benzodiazepine. Non sono disponibili dati su gravidanze esposte per i primi due trimestri di gravidanza.

La somministrazione di dosi elevate di midazolam nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il parto o per l'induzione dell'anestesia in caso di parto cesareo ha prodotto effetti avversi a carico della madre e del feto (rischio di aspirazione nella madre, irregolarità del battito cardiaco fetale, ipotonia, scarsa suzione, ipotermia e depressione respiratoria nel neonato).

Inoltre, i figli di madri che hanno ricevuto a lungo benzodiazepine nelle ultime fasi della gravidanza possono avere sviluppato una dipendenza fisica e sussiste il rischio che sviluppino sintomi da sospensione nel periodo postnatale.

Di conseguenza il midazolam non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. È preferibile evitarne l'impiego in caso di parto cesareo.

Si deve tenere conto del rischio per il neonato in caso di somministrazione di midazolam per qualsiasi intervento chirurgico in prossimità del parto.

Allattamento

Il midazolam passa nel latte materno in scarsa quantità. È necessario raccomandare alle donne che allattano di interrompere l'allattamento al seno per le 24 ore successive alla somministrazione di midazolam.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

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

Sedazione, amnesia, perdita di concentrazione e ridotta funzionalità muscolare possono avere effetti negativi sulla capacità di guidare e usare macchinari. I pazienti trattati con midazolam dovrebbero essere avvisati di non guidare un veicolo o utilizzare macchinari fino a recupero completo. La decisione relativa alla ripresa di tali attività è di esclusiva competenza del medico. Si raccomanda di accertarsi che il paziente sia accompagnato a casa dopo le dimissioni.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza, definita secondo le seguenti convenzioni:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$).

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

A seguito di iniezione di midazolam sono stati osservati (frequenza non nota, non può essere valutata dai dati disponibili) i seguenti effetti indesiderati:

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni generali di ipersensibilità: reazioni cutanee, reazioni cardiovascolari, broncospasmo, shock anafilattico.

Disturbi psichiatrici

Stato confusionale, umore euforico, allucinazioni.

Agitazione*, ostilità*, accesso d'ira*, aggressività* e eccitazione

Dipendenza fisica dal farmaco e sindrome da astinenza

Patologie del sistema nervoso

La sedazione (prolungata e postoperatoria), diminuzione dell'attenzione, sonnolenza, cefalea, capogiro, atassia, amnesia anterograda la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata. L'amnesia anterograda può essere ancora presente alla fine della procedura e in casi isolati è stata riportata amnesia prolungata.

Sono state riportate convulsioni molto più frequenti nei bambini prematuri e nei neonati.

Convulsioni da sospensione di farmaco

Movimenti involontari (inclusi movimenti tonici/clonici e tremore muscolare*), iperattività*.

Patologie cardiache

Arresto cardiaco, bradicardia.

Patologie vascolari

Ipotensione, vasodilatazione, tromboflebite, trombosi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo, singhiozzo.

Il rischio di eventi cardiaci, vascolari e respiratori che mettono in pericolo la vita è particolarmente elevato in pazienti di età superiore a 60 anni e con pre-esistente insufficienza respiratoria o scompenso cardiaco, soprattutto in seguito a somministrazione di dosi troppo elevate o dopo un'iniezione troppo rapida (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Nausea, vomito, costipazione, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rash cutaneo, orticaria, prurito.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Stanchezza, eritema e dolore nel sito d'iniezione

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Cadute, fratture. Il rischio di cadute e di fratture ossee è aumentato in pazienti che prendono sedativi in concomitanza (incluse bevande alcoliche) e in pazienti anziani.

Circostanze sociali

Comportamento offensivo

*Tali reazioni paradosse sono state riportate, in modo particolare nei bambini e negli anziani (vedere paragrafo 4.4)

L'uso di midazolam – anche se a dosi terapeutiche – può portare allo sviluppo di dipendenza fisica dopo la somministrazione endovenosa prolungata e l'interruzione improvvisa può essere accompagnata da sintomi da astinenza come convulsioni da astinenza.

Incidenti cardiaci, vascolari e respiratori letali possono accadere più probabilmente in adulti con età superiore ai 60 anni e in quelli con insufficienza respiratoria pre-esistente o con funzione cardiaca compromessa, in modo particolare quando l'iniezione è effettuata troppo rapidamente o quando è somministrato un alto dosaggio (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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio sono rappresentati principalmente da un'intensificazione degli effetti farmacologici; sonnolenza, confusione mentale, letargia e rilassamento muscolare o eccitazione paradossa. Sintomi più gravi possono essere areflessia, ipotensione, depressione cardiorespiratoria, apnea e coma. Il coma, se si manifesta, dura di solito poche ore. L'effetto può essere prolungato e particolarmente significativo nei pazienti anziani. Gli effetti delle benzodiazepine sulla depressione respiratoria sono molto più gravi in pazienti con malattie del sistema respiratorio.

Trattamento

Nella maggior parte dei casi è richiesto solo un controllo delle funzioni vitali. Nella gestione del sovradosaggio, attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nell'unità di terapia intensiva. In caso di grave intossicazione accompagnata da coma o depressione respiratoria è indicato il flumazenil, antagonista delle benzodiazepine. Ha un'emivita corta, perciò i pazienti a cui è somministrato flumazenil richiederanno un monitoraggio dopo che i suoi effetti saranno svaniti. Deve essere usata cautela nell'uso del flumazenil in caso di intossicazione mista con altri farmaci e in pazienti affetti da epilessia già trattata con benzodiazepine. Si sconsiglia l'impiego del flumazenil in pazienti trattati con medicinali antidepressivi tricyclici, medicinali epilettogeni o pazienti con ECG anomalo (prolungamento dell'intervallo QRS o dell'intervallo QT).

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica

Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi - derivati delle benzodiazepine.

Codice ATC: N05CD08.

Descrizione

Midazolam è un derivato della classe delle imidazo-benzodiazepine. La base libera è una sostanza lipofila con bassa solubilità in acqua.

L'azoto di base in posizione 2 del sistema ad anello delle imidazo-benzodiazepine consente al principio attivo midazolam di formare con gli acidi, sali solubili in acqua. Ciò produce una soluzione iniettabile stabile e ben tollerata.

Meccanismo d'azione, effetti terapeutici

L'azione farmacologica del midazolam è caratterizzata da breve durata imputabile alla rapida trasformazione metabolica. Midazolam ha un effetto sedativo e di induzione del sonno di intensità elevata. Esercita inoltre un effetto ansiolitico, anticonvulsivante e miorilassante.

Altri effetti farmacologici

Dopo la somministrazione IM o E.V. si manifesta un'amnesia anterograda di breve durata (il paziente non ricorda fatti accaduti durante il periodo di massima azione del farmaco).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

- in seguito a iniezione IM

Il midazolam viene assorbito dal tessuto muscolare in modo rapido e completo. Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 30 minuti. La biodisponibilità assoluta dopo iniezione IM è superiore al 90%.

- in seguito a somministrazione rettale

Se somministrato per via rettale, il midazolam viene assorbito rapidamente. La concentrazione plasmatica massima si raggiunge in circa 30 minuti. La biodisponibilità assoluta è prossima al 50%.

Distribuzione

L'andamento della concentrazione plasmatica di midazolam a seguito di iniezione E.V. mostra una o due distinte fasi di distribuzione. Il volume di distribuzione calcolato allo stato stazionario è di 0,7-1,2 l/kg. Il legame di midazolam alle proteine plasmatiche è del 96-98%. La frazione principale del legame a proteine plasmatiche è dovuto all'albumina. È presente un lento e non significativo passaggio di midazolam nel liquido cerebrospinale. Nell'uomo, midazolam attraversa lentamente la placenta ed entra nella circolazione fetale. Piccole quantità di midazolam sono secrete nel latte materno umano.

Metabolismo

Il midazolam è quasi interamente eliminato tramite biotrasformazione. La frazione della dose estratta dal fegato è risultata pari al 30-60%. Il midazolam è idrossilato dall'isozima 3A4 del citocromo P450 e il principale metabolita urinario e plasmatico è l'alfa-idrossimidazolam, con concentrazioni plasmatiche pari al 12% della sostanza originaria. L'alfa-idrossimidazolam è farmacologicamente attivo, ma contribuisce soltanto in misura minima (circa il 10%) agli effetti del midazolam endovenoso.

Eliminazione

In volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam è approssimativamente di 1,5-2,5 ore e la clearance plasmatica è compresa tra 300 e 500 ml/min. Midazolam è escreto principalmente per via renale (60-80% della dose iniettata) e recuperato come alfa-idrossimidazolam glucuroconjugato. Meno dell'1% della dose è recuperata nell'urina come farmaco immutato. L'emivita di eliminazione dell'alfa-idrossimidazolam è inferiore a 1 ora. Qualora il midazolam sia somministrato per infusione E.V., la sua cinetica di eliminazione non differisce da quella dell'iniezione in bolo.

Farmacocinetica in altre popolazioni particolari

Anziani

Negli adulti di età superiore a 60 anni, l'emivita può essere quattro volte più lunga.

Pazienti obesi

L'emivita media è superiore nei pazienti obesi rispetto a quelli non obesi (5,9 vs 2,3 ore). Ciò è dovuto all'aumento di circa il 50% del volume di distribuzione corretto per il peso corporeo totale. La clearance di midazolam è ridotta anche nei pazienti obesi.

Pazienti con insufficienza epatica

L'emivita di eliminazione in pazienti cirrotici può essere prolungata e la clearance ridotta rispetto ai valori rilevati in volontari sani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con malattie croniche

L'emivita di eliminazione è prolungata fino a circa sei volte nei pazienti con malattie croniche.

Pazienti con insufficienza cardiaca

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

Popolazione pediatrica

Bambini

La velocità di assorbimento rettale nei bambini è simile a quella degli adulti, mentre la biodisponibilità è inferiore (5-18%). L'emivita di eliminazione in seguito a somministrazione endovenosa e rettale è più breve nei bambini di età compresa tra 3-10 anni (1-1,5 ore) rispetto a quella registrata negli adulti. La differenza è conforme alla maggiore clearance metabolica dei bambini.

Neonati

Nei neonati l'emivita di eliminazione è in media compresa tra 6 e 12 ore, probabilmente a causa dell'imaturità epatica; anche la clearance risulta ridotta (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva e sviluppo.

Studi neonatali nei topi suggeriscono che midazolam può innescare la neurodegenerazione apoptotica nello sviluppo cerebrale del topo specialmente se è combinata con altri anestetici. Tuttavia, questi effetti non sono stati riprodotti sugli esseri umani e la dose di midazolam usata nei topi era più elevata che la dose raccomandata nella popolazione neonatale.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio Cloruro,
Acido cloridrico al 10%,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Midazolam B. Braun può essere incompatibile con preparati alcalini per uso parenterale, tra cui soluzioni per nutrizione parenterale con pH alcalino.

Il midazolam non deve essere mescolato con soluzioni contenenti bicarbonato o altre soluzioni alcaline, aminoglicosidi, amoxicillina, aminofillina, fosfati o fenotiazine a causa dell'incompatibilità chimica e della comparsa di precipitato.

Il prodotto medicinale non deve essere diluito in soluzioni a base di dextrano.

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

In letteratura è stata osservata l'incompatibilità dei preparati a base di midazolam con i preparati iniettabili dei seguenti principi attivi:

| | |
|---|--|
| aciclovir | imipenem |
| albumina | mezlocillina sodica |
| alteplase (attivatore del plasminogeno umano) | omeprazolo sodico |
| amoxicillina sodica | fenobarbitone sodico |
| acetazolamide sodico | fenitoina sodica |
| bumetanide | perfenazina enantata |
| desametasone 21 diidrogeno fosfato | potassio canrenoato |
| diazepam | ranitidina cloridrato |
| dimenidrinato | idrocortisone sodico 21 idrogeno succinato |
| metotrexate disodico | sulbactam sodico / ampicillina sodica |
| enoximone | teofillina |
| flecainide acetata | tiopental sodico |
| fluorouracile | trimetoprim/sulfametossazolo |
| acido folico | trometamolo |
| foscarnet sodico | urochinase |
| furosemide sodica | |

6.3 Periodo di validità

- *integro*

Fiale di vetro: 3 anni.

Fiale di polietilene: 2 anni.

Flaconi di polietilene 3 anni.

- *dopo la prima apertura del contenitore*

Questo medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

- *dopo la diluizione*

È stata evidenziata una stabilità chimica e fisica durante l'impiego per 24 ore a temperatura ambiente e per 3 giorni a 5°C.

Dal punto di vista microbiologico, si raccomanda di utilizzare le diluizioni subito dopo la preparazione. Qualora ciò non avvenga, i tempi e le condizioni di conservazione delle soluzioni sono sotto la diretta responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere i contenitori nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Fiale di vetro di tipo I, incolori contenenti: 5 ml. Confezioni: confezioni da 10 fiale.
- Fiale in plastica di polietilene trasparenti (polietilene a bassa densità, LDPE) contenenti: 5 ml. Confezioni: confezioni da 4, 10 o 20 fiale.
- Flaconi di polietilene trasparenti (polietilene a bassa densità, LDPE) contenenti: 50 ml e 100 ml. Confezioni: confezioni da 10 flaconi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il prodotto è fornito in contenitori monodose. Il contenuto non utilizzato di fiale aperte deve essere eliminato immediatamente.

Midazolam B. Braun può essere diluito in

- 9 mg/ml (0.9 %) soluzione di sodio cloruro,
- 50 mg/ml (5 %) soluzione di glucosio,
- soluzione di Ringer e
- soluzioni di Hartmann

per una concentrazione risultante di 15 mg di midazolam per 100 - 1000 ml di soluzione per infusione.

La compatibilità con altre soluzioni deve essere controllata prima della miscelazione.

Da utilizzare se la soluzione è limpida e trasparente e la fiala non è danneggiata.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen, Germania

Indirizzo postale:

34209 Melsungen, Germania

Tel.: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 fiale in vetro da 5 ml

A.I.C. n. 037727017;

4 fiale LDPE da 5 ml

A.I.C. n. 037727029;

10 fiale LDPE da 5 ml

A.I.C. n. 037727031;

20 fiale LDPE da 5 ml
10 flaconi LDPE da 50 ml
10 flaconi LDPE da 100 ml

A.I.C. n. 037727043;
A.I.C. n. 037727120;
A.I.C. n. 037727132.

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21/11/2007

Data del rinnovo più recente: 11-08-2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midazolam B. Braun 5 mg/ml soluzione iniettabile/ per infusione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 5 mg di midazolam

(come midazolam cloridrato, 5,56 mg) .

Ogni fiala con 1 ml contiene 5 mg di midazolam

(come midazolam cloridrato, 5,56 mg)

Ogni fiala con 3 ml contiene 15 mg di midazolam

(come midazolam cloridrato, 16,68 mg)

Ogni fiala con 10 ml contiene 50 mg di midazolam

(come midazolam cloridrato, 55,6 mg)

Eccipienti con effetti noti: sodio 2,2 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione acquosa limpida e incolore.

pH 2,9–3,7

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Midazolam B. Braun è un medicinale che induce il sonno a breve durata d'azione, indicato in:

Adulti:

- **SEDAZIONE COSCIENTE** da attuarsi prima e nel corso di 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 COSCIENTE** prima e nel corso di procedure diagnostiche o terapeutiche, con o senza anestesia locale
- **ANESTESIA**
 - per premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia
- **SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA**

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Midazolam è un potente agente sedativo che richiede titolazione e somministrazione lenta. La titolazione è fortemente raccomandata per ottenere con sicurezza il livello di sedazione desiderato in base alle esigenze cliniche, allo stato di salute, all'età e ad eventuali somministrazioni concomitanti di altri farmaci. Negli adulti di età superiore a 60 anni, debilitati o cronicamente ammalati e nei pazienti pediatrici, la dose deve essere determinata con cautela, tenendo conto dei fattori di rischio correlati a ciascun paziente. I dosaggi standard sono riportati nella tabella sotto indicata. Ulteriori informazioni sono riportati successivamente alla tabella.

| Indicazione | Adulti < 60 anni | Adulti ≥ 60 anni / debilitati o con malattie croniche | Bambini |
|---|---|---|---|
| Sedazione cosciente | <i>E.V.</i> Dose iniziale: 2 – 2,5 mg Dosi di titolazione: 1 mg Dose totale: 3,5 – 7,5 mg | <i>E.V.</i> Dose iniziale: 0,5 – 1 mg Dosi di titolazione: 0,5 – 1 mg Dose totale: < 3,5 mg | <i>E.V. in pazienti 6 mesi – 5 anni</i> Dose iniziale: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose totale: < 6 mg <i>E.V. in pazienti 6 – 12 anni</i> Dose iniziale: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose totale: < 10 mg <i>rettale in pazienti > 6 mesi</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>IM in pazienti 1 – 15 anni</i> 0,05 – 0,15mg/kg |
| Premedicazione in anestesia | <i>E.V.</i> 1 – 2 mg ripetuta <i>IM</i> 0,07 – 0,1 mg/kg | <i>E.V.</i> Dose iniziale: 0,5 mg Rallentamento della titolazione al bisogno <i>IM</i> 0,025 – 0,05 mg/kg | <i>rettale in pazienti > 6 mesi</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>IM in pazienti 1 – 15 anni</i> 0,08 – 0,2 mg/kg |
| Induzione dell'anestesia | <i>E.V.</i> 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg senza premedicazione) | <i>E.V.</i> , 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg senza premedicazione) | |
| Componente sedativa in 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/h | <i>E.V.</i> dosi inferiori a quelle consigliate per gli adulti <60 anni | |
| Sedazione in unità di terapia intensiva (UTI) | <i>E.V.</i> Dose di carico: 0,03 – 0,3mg/kg con incrementi di 1 – 2,5 mg Dose di mantenimento: 0,03 – 0,2 mg/kg/h | | <i>E.V. in neonati < 32 settimane di età gestazionale</i> 0,03 mg/kg/h <i>E.V. in neonati >32 settimane e lattanti fino a 6 mesi</i> 0,06 mg/kg/h <i>E.V. in pazienti >6 mesi di età</i> Dose di carico: 0,05 – |

| | | |
|--|--|---|
| | | 0,2 mg/kg Dose di mantenimento: 0,06 – 0,12 mg/kg/h |
|--|--|---|

Dosaggio per sedazione cosciente

Nella sedazione cosciente, midazolam è somministrato per via endovenosa prima dell'intervento diagnostico o chirurgico. La dose deve essere personalizzata e titolata e non va somministrata in iniezione rapida o in singolo bolo. L'inizio della sedazione può variare individualmente a seconda delle condizioni fisiche generali del paziente e dalle particolari condizioni di dosaggio (ad es. velocità di somministrazione, quantità di farmaco).

In caso di necessità possono essere somministrate dosi successive a seconda delle esigenze individuali. L'effetto del farmaco si instaura dopo circa 2 minuti dall'iniezione. Il massimo effetto si ottiene dopo circa 5-10 minuti.

Adulti

Il midazolam deve essere somministrato lentamente per via E.V. alla velocità di circa 1 mg ogni 30 secondi. Negli **adulti di età inferiore a 60 anni** la dose iniziale è di 2 – 2,5 mg somministrata da 5 a 10 minuti prima dell'intervento. In caso di necessità possono essere somministrate successive dosi di 1 mg. La dose totale media è risultata compresa tra 3,5 e 7,5 mg. Solitamente non è necessaria una dose superiore a 5 mg.

Negli **adulti di età superiore a 60 anni, debilitati o con malattie croniche**, si consiglia di iniziare somministrando una dose di 0,5 - 1 mg. In caso di necessità possono essere somministrate successive dosi di 0,5 - 1 mg. Poiché in questi pazienti, il picco dell'effetto può essere raggiunto meno rapidamente, il midazolam aggiuntivo deve essere titolato molto lentamente e attentamente. Solitamente non è necessario superare la dose totale di 3,5 mg.

Popolazione pediatrica

Somministrazione E.V.: midazolam deve essere titolato lentamente fino al raggiungimento dell'effetto clinico desiderato. La dose iniziale deve essere somministrata nell'arco di 2 - 3 minuti. Occorre attendere un ulteriore periodo di tempo di 2 - 5 minuti per valutare pienamente l'effetto sedativo prima di iniziare l'intervento o ripetere la dose. Qualora fosse necessaria un'ulteriore sedazione, si raccomanda di continuare a titolare il farmaco con piccoli incrementi, fino a raggiungere il giusto grado di sedazione. I lattanti e i bambini di età inferiore a 6 anni possono richiedere dosaggi sostanzialmente più elevati (mg/kg) rispetto a bambini più grandi e adolescenti.

- Pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi: i pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi sono particolarmente suscettibili all'ostruzione delle vie aeree e all'ipoventilazione, per tale motivo, l'uso della sedazione cosciente in bambini d'età inferiore a 6 mesi non è raccomandato.
- Pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 5 anni: Dose iniziale di 0,05 – 0,1 mg/kg. Può essere necessario somministrare una dose totale fino a 0,6 mg/kg per raggiungere l'obiettivo desiderato, ma la dose totale non deve essere superiore a 6 mg. Dosi più elevate possono provocare sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione.
- Pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 12 anni: Dose iniziale di 0,025 – 0,05 mg/kg. Può essere necessario somministrare una dose totale fino a 0,4 mg/kg, fino a un massimo di 10mg. Dosi più elevate possono essere associati a sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione.
- Pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 16 anni: deve essere adottato il dosaggio per gli adulti.

Somministrazione rettale: La dose totale di midazolam è generalmente compresa tra 0,3 e 0,5 mg/kg. Per la somministrazione rettale della soluzione in fiala si utilizza un applicatore in plastica fissato sull'estremità della siringa. Se la quantità da somministrare è troppo piccola, è possibile aggiungere acqua fino a ottenere

un volume totale di 10 ml. La dose totale va somministrata in un'unica soluzione, evitando somministrazioni rettali ripetute. Non è raccomandato l'uso nei bambini di età inferiore a 6 mesi, poiché per questa popolazione di pazienti sono disponibili soltanto dati limitati.

Somministrazione IM: Le dosi utilizzate sono comprese tra 0,05 e 0,15 mg. Solitamente non è necessaria una dose totale superiore a 10,0 mg. Questa via di somministrazione dovrebbe essere utilizzata solo in casi eccezionali. Si deve preferire la somministrazione per via rettale poiché l'iniezione IM come via di somministrazione è dolorosa.

Nei **bambini di peso corporeo inferiore a 15 kg**, non è raccomandato l'uso di soluzioni di midazolam in concentrazioni superiori a 1 mg/ml. Le concentrazioni più elevate devono essere diluite a 1 mg/ml.

Dosaggio per anestesia

Premedicazione

La premedicazione con midazolam somministrata poco prima di un intervento produce sedazione (induzione di sonnolenza o assopimento e riduzione dell'ansia), rilassamento dei muscoli e amnesia anterograda. Midazolam può anche essere somministrato in combinazione con anticolinergici. Per questa indicazione midazolam deve essere somministrato per via E.V. o IM, nella massa muscolare profonda, da 20 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia o, preferibilmente, per via rettale nel bambino (vedi sotto). È obbligatoria un'adeguata osservazione del paziente dopo la somministrazione della premedicazione a causa della sensibilità individuale variabile e per la possibilità che si verifichino sintomi da sovradosaggio.

Adulti

Per la sedazione preoperatoria e per favorire l'amnesia della fase preoperatoria, la dose raccomandata per gli adulti con ASA physical Status I e II e di età inferiore ai 60 anni è di 1-2 mg E.V. ripetuta al bisogno o compresa tra 0,07 e 0,1 mg/kg, somministrati per via IM. La dose deve essere ridotta e personalizzata qualora midazolam sia somministrato in adulti di età superiore a 60 anni o debilitati, o in pazienti con malattie croniche. La dose E.V. raccomandata è di 0,5 mg e deve esserne rallentata la titolazione in base al bisogno. Una dose tra 0,025 e 0,05 mg/kg somministrata IM è raccomandata. La dose abituale è di 2-3 mg.

Popolazione pediatrica

Somministrazione rettale: La dose totale di midazolam, generalmente compresa tra 0,3 e 0,5 mg/kg, deve essere somministrata 15-30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia. Per la somministrazione rettale della soluzione in fiala si utilizza un applicatore in plastica fissato all'estremità della siringa. Se la quantità da somministrare è troppo piccola, è possibile aggiungere acqua fino a ottenere un volume totale di 10 ml.

Somministrazione IM: Poiché l'iniezione IM è dolorosa, questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo in casi eccezionali, la somministrazione per via rettale deve essere quella preferita. Tuttavia, un dosaggio compreso tra 0,08 e 0,2 mg/kg di midazolam somministrato per via IM si è dimostrato efficace e sicuro. Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 15 anni sono richieste dosi proporzionalmente più alte rispetto agli adulti in relazione al peso corporeo.

Non è raccomandato l'uso nei lattanti di età inferiore a 6 mesi, poiché per questa popolazione di pazienti sono disponibili soltanto dati limitati.

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo inferiore a 15 kg, non è raccomandato l'uso di soluzioni di midazolam in concentrazioni superiori a 1 mg/ml. Le concentrazioni più elevate vanno 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 titolata fino a raggiungere l'effetto desiderato, tenendo conto dell'età del paziente e del suo stato clinico. Quando midazolam è utilizzato prima o in combinazione con altri farmaci somministrati per via E.V. o inalatoria per l'induzione dell'anestesia, la dose iniziale di ciascun farmaco deve essere ridotta in misura significativa. Il livello desiderato di anestesia è raggiunto attraverso titolazione graduale. La dose di midazolam per via E.V. va aumentata lentamente, a

incrementi non superiori a 5 mg da iniettare in 20-30 secondi, con un intervallo di almeno 2 minuti tra due incrementi successivi.

- Negli adulti di età inferiore ai 60 anni, una dose E.V. da 0,15 a 0,2 mg/kg è solitamente sufficiente. Negli adulti non premedicati di età inferiore ai 60 anni, la dose potrebbe essere più elevata (da 0,3 a 0,35 mg/kg per via 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, per l'induzione è possibile somministrare una dose totale fino a 0,6 mg/kg, ma dosi così elevate possono prolungare il tempo di risveglio.
- In adulti di età superiore a 60 anni o debilitati, o in pazienti con malattie croniche, la dose somministrata per via E.V. è compresa tra 0,05 e 0,15 mg/kg. Negli adulti non premedicati di età superiore a 60 anni, solitamente si richiedono dosi maggiori di midazolam per l'induzione; si raccomanda una dose iniziale da 0,15 a 0,3 mg/kg. 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 solitamente sufficiente.

Componente sedativa in anestesia combinata

Adulti

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

Negli adulti di età superiore a 60 anni o debilitati, o in pazienti con malattie croniche sono richieste dosi di mantenimento minori.

Sedazione in terapia intensiva

Il livello di sedazione desiderato si raggiunge attraverso tappe successive di titolazione del midazolam, seguite da infusione continua o boli intermittenti, a seconda delle esigenze cliniche, delle condizioni fisiche generali, dell'età e della somministrazione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Adulti

Dose di carico E.V.: da 0,03 a 0,3 mg/kg l'incremento deve essere ottenuto lentamente. Tali incrementi compresi tra 1 e 2,5 mg, devono essere iniettati in 20-30 secondi con un intervallo di almeno 2 minuti tra due incrementi successivi. La dose di carico deve essere ridotta o omessa in pazienti ipovolemici, con vasocostrizione o ipotermici. Qualora il midazolam sia somministrato con potenti analgesici, questi dovranno essere somministrati per primi in modo da potere titolare con sicurezza l'effetto sedativo del midazolam sulla base della massima sedazione indotta dall'analgesico.

Dose di mantenimento E.V.: Il dosaggio può oscillare tra 0,03 e 0,2 mg/kg/h. In pazienti ipovolemici, con vasocostrizione o ipotermici la dose di mantenimento deve essere ridotta. Il livello di sedazione deve essere controllato regolarmente. Durante una sedazione prolungata si può sviluppare tolleranza. In tal caso il dosaggio deve poter essere aumentato

Bambini di età superiore ai 6 mesi

In pazienti pediatrici intubati e ventilati, si raccomanda di somministrare lentamente una dose di carico da 0,05 a 0,2 mg/kg per via E.V. per almeno 2-3 minuti, fino a raggiungere l'effetto clinico desiderato. Il midazolam non deve essere somministrato rapidamente per via endovenosa. La dose di carico è seguita da un'infusione E.V. continua da 0,06 a 0,12 mg/kg/h (da 1 a 2 microgrammi/kg/min). La velocità d'infusione può essere aumentata o diminuita (generalmente del 25% di quella iniziale o delle successive velocità di infusione) come richiesto, oppure è possibile somministrare dosi supplementari E.V. di midazolam per aumentare o mantenere l'effetto desiderato.

Quando si inizia l'infusione di midazolam in pazienti emodinamicamente compromessi, la dose di carico abituale deve essere titolata con piccoli incrementi, monitorando il paziente per l'instabilità emodinamica, ad es. ipotensione. Questi pazienti sono anche vulnerabili agli effetti depressivi del midazolam sulla

respirazione e richiedono un accurato monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno.

Neonati e bambini fino a 6 mesi d'età

Il midazolam deve essere somministrato in infusione E.V. continua partendo da 0,03 mg/kg/h (0,5 microgrammi/kg/min) nei neonati di età gestazionale < 32 settimane o 0,06 mg/kg/h (1 microgrammo/kg/min) nei neonati di età gestazionale > 32 settimane, e bambini fino a 6 mesi.

Le dosi di carico endovenoso non sono raccomandate nei prematuri, nei neonati e nei bambini fino a 6 mesi; nelle prime ore può piuttosto essere praticata un'infusione più veloce per raggiungere i livelli plasmatici terapeutici. La velocità di infusione deve essere rivalutata accuratamente e frequentemente, soprattutto dopo le prime 24 ore, per somministrare la dose efficace più bassa possibile e ridurre il rischio di potenziale accumulo del farmaco.

È richiesto un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno.

Nei prematuri, nei neonati e nei bambini con peso corporeo inferiore a 15 kg non è raccomandato l'uso di soluzioni di midazolam in concentrazioni superiori a 1 mg/ml. Le concentrazioni più elevate vanno diluite a 1 mg/ml.

Pazienti con insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) la farmacocinetica del midazolam disciolto a seguito di una singola dose E.V. è simile a quella riportata in volontari sani. In ogni caso, dopo infusione prolungata in pazienti in unità di terapia intensiva (UTI), la durata media dell'effetto sedativo nella popolazione con insufficienza renale è aumentata considerevolmente molto probabilmente a causa dell'accumulo di glucuronide α -idrossimidazolam.

Non esistono dati specifici su pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che hanno ricevuto midazolam per l'induzione dell'anestesia.

Pazienti con insufficienza epatica

L'insufficienza epatica riduce la clearance del midazolam E.V. con un conseguente aumento nell'emivita terminale. Perciò gli effetti clinici possono essere più forti e prolungati. La dose richiesta di midazolam può essere ridotta e un appropriato monitoraggio dei segni vitali deve essere stabilita. (Vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al midazolam, alle benzodiazepine o a uno qualsiasi degli eccipienti **elencati al paragrafo 6.1**;
- Sedazione cosciente di pazienti con grave insufficienza respiratoria o depressione respiratoria acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Midazolam deve essere somministrato solamente da medici esperti, preparati al riconoscimento e alla gestione degli eventi avversi attesi, ove siano disponibili le opportune misure di rianimazione appropriate per età e peso del paziente, poiché la somministrazione E.V. di midazolam può deprimere la contrattilità del miocardio e indurre apnea, il prodotto va somministrato esclusivamente ove siano disponibili le opportune misure di rianimazione appropriate per età e peso del paziente. Raramente si sono verificati gravi eventi avversi a carico del sistema cardiorespiratorio, tra i quali depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio e/o cardiaco. Il rischio di tali gravi eventi avversi è particolarmente elevato in seguito a somministrazione di dosi troppo elevate o dopo un'iniezione troppo rapida. I pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi sono particolarmente suscettibili all'ostruzione delle vie aeree e all'ipoventilazione. Per tale motivo è essenziale effettuare la titolazione a piccoli incrementi fino a raggiungere l'effetto clinico desiderato, monitorando attentamente la frequenza respiratoria e la saturazione di ossigeno.

Particolare cautela va usata in caso di somministrazione del midazolam a pazienti ad alto rischio:

- adulti di età superiore ai 60 anni
- pazienti debilitati o con malattie croniche, ad es.
 - pazienti con insufficienza respiratoria cronica,
 - pazienti con insufficienza renale cronica, compromissione della funzionalità epatica o della funzionalità cardiaca,
 - pazienti pediatrici, in particolare se affetti da instabilità cardiovascolare.

Questi pazienti ad elevato rischio richiedono dosaggi più bassi (vedere paragrafo 4.2) e devono essere continuamente monitorati, con particolare attenzione ai segni precoci di alterazione dei parametri delle funzioni vitali.

Le benzodiazepine devono essere utilizzate con cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcol o droghe. Come per ogni altra sostanza dotata di proprietà miorilassante e/o depressiva sul SNC, si richiede particolare attenzione quando si somministra il midazolam a pazienti affetti da miastenia grave.

Tolleranza

È stata descritta una certa perdita di efficacia in corso di sedazione a lungo termine con midazolam in terapia intensiva.

Dipendenza

In caso di somministrazione di midazolam per la sedazione a lungo termine in terapia intensiva, si deve tenere conto della possibilità di sviluppo di dipendenza dal prodotto. Il rischio di dipendenza aumenta proporzionalmente in rapporto alla dose e alla durata del trattamento; è maggiore anche in pazienti con storia di episodi di alcol e/o di abuso di droga (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi da sospensione

Durante il trattamento prolungato con midazolam in terapia intensiva, si può sviluppare una dipendenza fisica. Una brusca interruzione del trattamento può pertanto essere accompagnata da sintomi da sospensione. Possono verificarsi i seguenti sintomi: mal di testa, dolori muscolari, ansia, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, insonnia da rimbalzo, cambi di umore, allucinazioni e convulsioni. Poiché il rischio di sintomi da sospensione è maggiore dopo la brusca interruzione del trattamento, si raccomanda una diminuzione graduale del dosaggio.

Amnesia

Il midazolam causa amnesia anterograda (spesso questo è un effetto molto desiderato in situazioni come ad esempio prima e durante procedure chirurgiche e diagnostiche). La durata di tale condizione è direttamente proporzionale alla dose somministrata. Un'amnesia prolungata può creare problemi nei pazienti ambulatoriali, per i quali è prevista la dimissione dopo l'intervento. I pazienti che hanno ricevuto midazolam per via parenterale devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio soltanto se accompagnati.

Reazioni paradosse

Con midazolam si sono manifestate reazioni paradosse quali agitazione, movimenti involontari (tra cui convulsioni tonico-cloniche e tremore muscolare), iperattività, ostilità, collera, aggressività, eccitamento parossistico e aggressioni. Tali reazioni possono manifestarsi in caso di dosi elevate e/o se l'iniezione è troppo rapida. La più alta incidenza di tali reazioni è stata riscontrata nei bambini e negli anziani.

Eliminazione ritardata del midazolam

L'eliminazione del midazolam può risultare alterata in pazienti che hanno ricevuto composti in grado di inibire o indurre l'enzima CYP3A4 e può essere necessario aggiustare di conseguenza la dose di midazolam (vedere paragrafo 4.5).

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

Prematuri e neonati

A causa di un maggiore rischio di apnea, si consiglia di adottare estrema cautela durante la sedazione di pazienti prematuri o ex-prematuri. È richiesto un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno. Si raccomanda di evitare l'iniezione rapida nella popolazione neonatale.

I neonati hanno organi con funzionalità ridotta e/o immatura e sono inoltre suscettibili agli effetti respiratori profondi e/o prolungati del midazolam.

Avvertenze speciali/precauzioni relative agli eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene 2,2 mg di sodio per millilitro, equivalente allo 0,1% dell'apporto giornaliero massimo raccomandato dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il metabolismo del midazolam è quasi esclusivamente mediato dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Gli inibitori (vedere paragrafo 4.4) e gli induttori del CYP3A4, ma anche altri principi attivi (vedere di seguito), possono portare a interazioni farmacologiche con il midazolam. Possono essere necessari aggiustamenti della dose.

Poiché il midazolam subisce un significativo effetto di primo passaggio, la somministrazione parenterale dovrebbe essere teoricamente meno influenzata da interazioni metaboliche e le relative conseguenze cliniche dovrebbero essere limitate. Dopo una singola dose di midazolam E.V., la conseguenza sull'effetto clinico massimo causato dall'inibizione del CYP3A4 sarà minore mentre la durata dell'effetto può essere prolungata. Tuttavia, dopo il dosaggio prolungato di midazolam, sia la portata che la durata dell'effetto saranno aumentate in presenza dell'inibizione del CYP3A4.

Non esistono studi disponibili sulla modulazione del CYP3A4 sulla farmacocinetica di midazolam dopo la somministrazione rettale e intramuscolare. E' previsto che queste interazioni saranno meno pronunciate per la via rettale che per via orale perché il tratto gastro-intestinale è by-passato mentre dopo la somministrazione IM gli effetti della modulazione CYP3A4 non devono sostanzialmente differire da quelli visti con il midazolam IV.

Midazolam non è noto per modificare la farmacocinetica di altri medicinali.

Inibitori CYP3A4

Antifungini azolici

La contemporanea somministrazione di midazolam per via orale ed alcuni antifungini azolici (itraconazolo, fluconazolo e ketoconazolo) incrementa marcatamente i livelli plasmatici di midazolam e prolungano la sua emivita di eliminazione, portando ad una maggiore alterazione dei test psico-sedativi. Dopo la somministrazione E.V. concomitante di midazolam le emivite di eliminazione non erano così elevate come quelle della somministrazione orale, tuttavia sono aumentate approssimativamente da 3 a 8 ore.

Quando una dose di midazolam in singolo bolo viene somministrata per una sedazione a breve termine, l'effetto del midazolam non è aumentato o prolungato ad un grado clinicamente significativo dall'itraconazolo; non è pertanto richiesta la riduzione del dosaggio. La somministrazione di alte dosi o infusioni a lungo termine di midazolam a pazienti ricevuti antifungini azolici come itraconazolo, fluconazolo e specialmente ketoconazolo, ad es. durante il trattamento in terapia intensiva, può invece provocare effetti ipnotici di lunga durata, possibile ritardato risveglio e possibile depressione respiratoria; ciò richiede un aggiustamento della dose e un attento monitoraggio.

Bloccanti del canale del calcio

Una singola dose di diltiazem ha fatto aumentare le concentrazioni plasmatiche di midazolam endovenoso di circa il 25% e l'emivita terminale è stata prolungata del 43%.

Come prevedibile, la farmacocinetica di midazolam orale varia comunque clinicamente in misura significativa se somministrato in combinazione con verapamil e diltiazem, in particolare si verifica un raddoppio dell'emivita e del picco di livello plasmatico. Ciò determina una forte riduzione della performance nei test di coordinazione della funzione cognitiva, inducendo una profonda sedazione. Quando midazolam è somministrato per via orale, si raccomanda solitamente un aggiustamento del dosaggio. Sebbene non ci si aspettino interazioni clinicamente significative con midazolam per la sedazione a breve termine, si raccomanda particolare cautela in caso di somministrazioni endovenose di midazolam in associazione a verapamil o diltiazem.

Antibiotici macrolidi: Eritromicina e claritromicina:

A seconda dello studio, la contemporanea somministrazione di midazolam orale ed eritromicina o claritromicina aumenta significativamente di circa 4 volte l'AUC di midazolam e più del doppio l'emivita di eliminazione del midazolam. Sono state osservate marcate modifiche nei test psicomotori; pertanto si

raccomanda di modificare le dosi del midazolam, se somministrato oralmente, a causa di significativi ritardi nel risveglio.

Quando una dose di midazolam in singolo bolo viene somministrata per la sedazione a breve termine, l'effetto del midazolam non viene aumentato o prolungato ad un livello clinicamente significativo dall'eritromicina, sebbene sia stata segnalata una significativa diminuzione nella clearance plasmatica. Particolare cautela deve essere prestata in caso di somministrazione per via endovenosa del midazolam contemporaneamente a eritromicina o claritromicina. Non sono state segnalate interazioni cliniche significative tra midazolam ed altri antibiotici macrolidi.

Cimetidina e ranitidina

La contemporanea somministrazione di cimetidina (a dosi uguali o superiori a 800 mg/die) e midazolam per via endovenosa aumenta leggermente la concentrazione plasmatica di midazolam allo stato stazionario, con conseguente possibile ritardo del risveglio. Al contrario la contemporanea somministrazione di ranitidina non ha alcun effetto. La cimetidina e la ranitidina non influenzano la farmacocinetica del midazolam per via orale. Questi dati indicano che midazolam per via endovenosa può essere somministrato utilizzando le dosi abituali di cimetidina (400 mg/die) e ranitidina senza nessun aggiustamento del dosaggio.

Inibitori della proteasi

Saquinavir

La contemporanea somministrazione di una singola dose endovenosa di 0,05 mg/kg di midazolam dopo 3 o 5 giorni di trattamento con saquinavir (1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha ridotto la clearance del midazolam del 56% e aumentato l'emivita di eliminazione da 4,1 a 9,5 h. Solo gli effetti soggettivi al midazolam (scale analogiche visive relative al parametro "effetti globali del farmaco") erano aumentati dal saquinavir.

È pertanto possibile somministrare una dose endovenosa di midazolam in singolo bolo in associazione con saquinavir. Durante un'infusione prolungata di midazolam, invece, deve essere ridotta la dose totale per evitare ritardati risvegli (vedere paragrafo 4.4).

Altri inibitori delle proteasi

Considerando che il saquinavir, tra tutti gli inibitori delle proteasi, ha la più debole potenza inibitoria sul CYP3A4, il dosaggio di midazolam deve essere sistematicamente ridotto durante l'infusione prolungata se somministrato in associazione con altri inibitori delle proteasi. I pazienti devono essere anche attentamente monitorati.

Altri medicinali

L'atorvastatina ha mostrato un aumento di 1,4 volte delle concentrazioni plasmatiche del midazolam E.V. paragonato al gruppo di controllo.

Induttori del CYP3A4

La rifampicina riduce le concentrazioni plasmatiche del midazolam endovenoso di circa il 60% dopo 7 giorni di rifampicina 600 mg o.d. L'emivita terminale è diminuita del 50-60 %.

La rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale del 96% nei soggetti sani e i suoi effetti psicomotori si sono quasi totalmente persi.

Carbamazepina/fenitoina: Il dosaggio ripetuto di carbamazepina o fenitoina ha portato a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del midazolam orale fino al 90 % e un accorciamento dell'emivita terminale del 60%.

Erba di S. Giovanni

L'uso prolungato di prodotti medicinali a base d'erbe contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) causa la riduzione della concentrazione plasmatica di midazolam per induzione selettiva del CYP3A4. Ciò può ridurre l'efficacia terapeutica del midazolam. Dopo la somministrazione per via endovenosa tale effetto risulta considerevolmente meno pronunciato rispetto alla somministrazione per via orale del midazolam.

Depressivi del sistema nervoso centrale

Altri principi attivi sedativi possono potenziare gli effetti del midazolam.

La classe farmacologica dei depressivi del sistema nervoso centrale include gli oppiacei (se utilizzati come analgesici, antitussivi o per trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, fenobarbital, antidepressivi sedativi, antistaminici e principi attivi antiipertensivi che agiscono a livello centrale.

Qualora il midazolam sia somministrato in associazione con altri principi attivi sedativi si deve tenere conto di un ulteriore effetto sedativo.

Si raccomanda inoltre di monitorare in particolare l'eventuale ulteriore aumento della depressione respiratoria in caso di trattamento concomitante con oppiacei, fenobarbital o benzodiazepine.

L'alcool può aumentare in misura significativa l'effetto sedativo del midazolam. Il consumo di alcool deve essere assolutamente evitato in caso di somministrazione di midazolam.

Erba di S. Giovanni

L'uso prolungato di prodotti medicinali a base di erbe contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) causa la riduzione della concentrazione plasmatica di midazolam per induzione selettiva del CYP3A4. Ciò può ridurre l'efficacia terapeutica del midazolam. Dopo la somministrazione per via endovenosa tale effetto risulta considerevolmente meno pronunciato rispetto alla somministrazione per via orale del midazolam.

Altre interazioni

La somministrazione endovenosa di midazolam riduce la concentrazione alveolare minima (MAC) degli anestetici inalatori richiesti per l'anestesia generale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste una quantità limitata di dati sull'uso di midazolam nelle donne in gravidanza. Gli studi nell'animale non indicano alcun effetto teratogeno, ma è stata osservata fetotossicità come con altre benzodiazepine. Non sono disponibili dati su gravidanze esposte per i primi due trimestri di gravidanza.

La somministrazione di dosi elevate di midazolam nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il parto o per l'induzione dell'anestesia in caso di parto cesareo ha prodotto effetti avversi a carico della madre e del feto (rischio di aspirazione nella madre, irregolarità del battito cardiaco fetale, ipotonia, scarsa suzione, ipotermia e depressione respiratoria nel neonato).

Inoltre, i figli di madri che hanno ricevuto a lungo benzodiazepine nelle ultime fasi della gravidanza possono avere sviluppato una dipendenza fisica e sussiste il rischio che sviluppino sintomi da sospensione nel periodo postnatale.

Di conseguenza il midazolam non deve essere somministrato durante la gravidanza se non strettamente necessario. È preferibile evitarne l'impiego in caso di parto cesareo.

Si deve tenere conto del rischio per il neonato in caso di somministrazione di midazolam per qualsiasi intervento chirurgico in prossimità del parto.

Allattamento

Il midazolam passa nel latte materno in scarsa quantità. È necessario raccomandare alle donne che allattano di interrompere l'allattamento al seno per le 24 ore successive alla somministrazione di midazolam.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

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

Sedazione, amnesia, perdita di concentrazione e ridotta funzionalità muscolare possono avere effetti negativi sulla capacità di guidare e usare macchinari. I pazienti trattati con midazolam dovrebbero essere avvisati di non guidare un veicolo o utilizzare macchinari fino a recupero completo. La decisione relativa alla ripresa di tali attività è di esclusiva competenza del medico. Si raccomanda di accertarsi che il paziente sia accompagnato a casa dopo le dimissioni.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza, definita secondo le seguenti convenzioni:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

A seguito di iniezione di midazolam sono stati osservati (frequenza non nota, non può essere valutata dai dati disponibili) i seguenti effetti indesiderati:

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni generali di ipersensibilità: reazioni cutanee, reazioni cardiovascolari, broncospasmo, shock anafilattico.

Disturbi psichiatrici

Stato confusionale, umore euforico, allucinazioni.

Agitazione*, ostilità*, accesso d'ira*, aggressività* e eccitazione

Dipendenza fisica dal farmaco e sindrome da astinenza

Patologie del sistema nervoso

La sedazione (prolungata e postoperatoria), diminuzione dell'attenzione, sonnolenza, cefalea, capogiro, atassia, amnesia anterograda la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata. L'amnesia anterograda può essere ancora presente alla fine della procedura e in casi isolati è stata riportata amnesia prolungata.

Sono state riportate convulsioni molto più frequenti nei bambini premature e nei neonati.

Convulsioni da sospensione di farmaco

Movimenti involontari (inclusi movimenti tonici/clonici e tremore muscolare*), iperattività*.

Patologie cardiache

Arresto cardiaco, bradicardia.

Patologie vascolari.

Ipotensione, vasodilatazione, tromboflebite, trombosi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo, singhiozzo.

Il rischio di eventi cardiaci, vascolari e respiratori che mettono in pericolo la vita è particolarmente elevato in pazienti di età superiore a 60 anni e con pre-esistente insufficienza respiratoria o scompenso cardiaco, soprattutto in seguito a somministrazione di dosi troppo elevate o dopo un'iniezione troppo rapida (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Nausea, vomito, costipazione, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rash cutaneo, reazione orticaria, prurito.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Stanchezza, eritema e dolore nel sito d'iniezione

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Cadute, fratture. Il rischio di cadute e di fratture ossee è aumentato in pazienti che prendono sedativi in concomitanza (incluse bevande alcoliche) e in pazienti anziani.

Circostanze sociali

Comportamento offensivo

*Tali reazioni paradossali sono state riportate, in modo particolare nei bambini e negli anziani (vedere paragrafo 4.4)

L'uso di midazolam – anche se a dosi terapeutiche – può portare allo sviluppo di dipendenza fisica dopo la somministrazione endovenosa prolungata e l'interruzione improvvisa può essere accompagnata da sintomi da astinenza come convulsioni da astinenza.

Incidenti cardiaci, vascolari e respiratori letali possono accadere più probabilmente in adulti con età superiore ai 60 anni e in quelli con insufficienza respiratoria pre-esistente o con funzione cardiaca compromessa, in modo particolare quando l'iniezione è effettuata troppo rapidamente o quando è somministrato un alto dosaggio (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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio sono rappresentati principalmente da un'intensificazione degli effetti farmacologici; sonnolenza, confusione mentale, letargia e rilassamento muscolare o eccitazione paradossa. Sintomi più gravi possono essere areflessia, ipotensione, depressione cardiorespiratoria, apnea e coma. Il coma, se si manifesta, dura di solito poche ore. L'effetto può essere prolungato e particolarmente significativo nei pazienti anziani. Gli effetti delle benzodiazepine sulla depressione respiratoria sono molto più gravi in pazienti con malattie del sistema respiratorio.

Trattamento

Nella maggior parte dei casi è richiesto solo un attento controllo delle funzioni vitali. Nella gestione del sovradosaggio, attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nell'unità di terapia intensiva. In caso di grave intossicazione accompagnata da coma o depressione respiratoria è indicato il flumazenil, antagonista delle benzodiazepine. Ha un'emivita corta, perciò i pazienti a cui è somministrato flumazenil richiederanno un monitoraggio dopo che i suoi effetti saranno svaniti. Deve essere usata cautela nell'uso del flumazenil in caso di intossicazione mista con altri farmaci e in pazienti affetti da epilessia già trattata con benzodiazepine. Si sconsiglia l'impiego del flumazenil in pazienti trattati con medicinali antidepressivi triciclici, medicinali epiletogeni o pazienti con elettrocardiogramma (ECG) anomalo (prolungamento dell'intervallo QRS o dell'intervallo QT).

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica

Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi derivati delle benzodiazepine,

Codice ATC: N05CD08.

Descrizione

Midazolam è un derivato della classe delle imidazo-benzodiazepine. La base libera è una sostanza lipofila con bassa solubilità in acqua.

L'azoto di base in posizione 2 del sistema ad anello delle imidazo-benzodiazepine consente al principio attivo midazolam di formare con gli acidi, sali solubili in acqua. Ciò produce una soluzione iniettabile stabile e ben tollerata.

Meccanismo d'azione, effetti terapeutici

L'azione farmacologica del midazolam è caratterizzata da breve durata imputabile alla rapida trasformazione metabolica. Midazolam ha un effetto sedativo e di induzione del sonno di intensità elevata. Esercita inoltre un effetto ansiolitico, anticonvulsivante e miorilassante.

Altri effetti farmacologici

Dopo la somministrazione IM o E.V. si manifesta un'amnesia anterograda di breve durata (il paziente non ricorda fatti accaduti durante il periodo di massima azione del farmaco).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento in seguito a iniezione IM

Il midazolam viene assorbito dal tessuto muscolare in modo rapido e completo. Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 30 minuti. La biodisponibilità assoluta dopo iniezione IM è superiore al 90%.

Assorbimento in seguito a somministrazione rettale

Se somministrato per via rettale, il midazolam viene assorbito rapidamente. La concentrazione plasmatica massima si raggiunge in circa 30 minuti. La biodisponibilità assoluta è prossima al 50%.

Distribuzione:

L'andamento della concentrazione plasmatica di midazolam a seguito di iniezione E.V. mostra una o due distinte fasi di distribuzione. Il volume di distribuzione calcolato allo stato stazionario è di 0,7-1,2 l/kg. Il legame di midazolam alle proteine plasmatiche è del 96 – 98% . La frazione principale del legame a proteine plasmatiche è dovuta all'albumina. È presente un lento e non significativo passaggio di midazolam nel liquido cerebrospinale. Nell'uomo, midazolam attraversa lentamente la placenta ed entra nella circolazione fetale. Piccole quantità di midazolam si trovano nel latte materno umano.

Metabolismo

Il midazolam è quasi interamente eliminato tramite biotrasformazione. La frazione della dose estratta dal fegato è risultata pari al 30 – 60%. Il midazolam è idrossilato dall'isozima 3A4 del citocromo P450 e il principale metabolita urinario e plasmatico è l'alfa-idrossimidazolam, con concentrazioni plasmatiche pari al 12% della sostanza originaria. L'alfa-idrossimidazolam è farmacologicamente attivo, ma contribuisce soltanto in misura minima (circa il 10%) agli effetti del midazolam endovenoso.

Eliminazione

In volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam è approssimativamente di 1,5 - 2,5 ore e la clearance plasmatica è compresa tra 300 e 500 ml/min. Midazolam è escreto principalmente per via renale (60 – 80% della dose iniettata) e recuperato come alfa-idrossimidazolam glucuroconjugato. Meno dell'1% della dose è recuperata nell'urina come farmaco immodificato. L'emivita di eliminazione dell'alfa-idrossimidazolam è inferiore a 1 ora. Qualora il midazolam sia somministrato per infusione E.V., la sua cinetica di eliminazione non differisce da quella dell'iniezione in bolo.

Farmacocinetica in altre popolazioni particolari

Anziani

Negli adulti di età superiore a 60 anni, l'emivita può essere quattro volte più lunga.

Pazienti obesi

L'emivita media è superiore nei pazienti obesi rispetto a quelli non obesi (5,9 vs 2,3 ore). Ciò è dovuto all'aumento di circa il 50% del volume di distribuzione corretto per il peso corporeo totale. La clearance di midazolam è ridotta anche nei pazienti obesi.

Pazienti con insufficienza epatica

L'emivita di eliminazione in pazienti cirrotici può essere prolungata e la clearance ridotta rispetto ai valori rilevati in volontari sani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con malattie croniche

L'emivita di eliminazione è prolungata fino a circa sei volte nei pazienti con malattie croniche.

Pazienti con insufficienza cardiaca

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

Popolazione pediatrica

Bambini

La velocità di assorbimento rettale nei bambini è simile a quella degli adulti, mentre la biodisponibilità è inferiore (5 – 18%). L'emivita di eliminazione in seguito a somministrazione endovenosa e rettale è più breve nei bambini di età compresa tra 3 – 10 anni (1 – 1,5 ore) rispetto a quella registrata negli adulti. La differenza è conforme alla maggiore clearance metabolica dei bambini.

Neonati

Nei neonati l'emivita di eliminazione è in media compresa tra 6 e 12 ore, probabilmente a causa dell'imaturità epatica; anche la clearance risulta ridotta (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva e sviluppo.

Studi neonatali nei topi suggeriscono che midazolam può innescare la neurodegenerazione apoptotica nello sviluppo cerebrale del topo specialmente se è combinata con altri anestetici. Tuttavia, questi effetti non sono stati riprodotti sugli esseri umani e la dose di midazolam usata nei topi era più elevata che la dose raccomandata nella popolazione neonatale.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro,

Acido cloridrico al 10%,Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Midazolam B. Braun può essere incompatibile con preparati alcalini per uso parenterale, tra cui soluzioni per nutrizione parenterale con pH alcalino.

Il midazolam non deve essere mescolato con soluzioni contenenti bicarbonato o altre soluzioni alcaline, aminoglicosidi, amoxicillina, aminofillina, fosfati o fenotiazine a causa dell'incompatibilità chimica e della comparsa di precipitato.

Il prodotto medicinale non deve essere diluito in soluzioni a base di dextrano.

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

In letteratura è stata osservata l'incompatibilità dei preparati a base di midazolam con i preparati iniettabili dei seguenti principi attivi:

| | |
|---|--|
| aciclovir | imipenem |
| albumina | mezlocillina sodica |
| alteplase (attivatore del plasminogeno umano) | omeprazolo sodico |
| amoxicillina sodica | fenobarbitone sodico |
| acetazolamide sodico | fenitoina sodica |
| bumetanide | perfenazina enantato |
| desametasone 21 diidrogeno fosfato | potassio canrenoato |
| diazepam | ranitidina cloridrato |
| dimenidrinato | idrocortisone sodico 21 idrogeno succinato |
| metotrexate disodico | sulbactam sodico / ampicillina sodica |
| enoximone | teofillina |

flecainide acetata
fluorouracile
acido folico
foscarnet sodico
furosemide sodica

tiopentale sodico
trimetoprim/sulfametossazolo
trometamolo
urochinasi

6.3 Periodo di validità

- *integro*

Fiale di vetro: 3 anni

Fiale di polietilene: 2 anni

- *dopo la prima apertura del contenitore*

Questo medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

- *dopo la diluizione secondo le istruzioni*

È stata evidenziata una stabilità chimica e fisica durante l'impiego per 24 ore a temperatura ambiente e per 3 giorni a 5°C.

Dal punto di vista microbiologico, si raccomanda di utilizzare le diluizioni subito dopo la preparazione. Qualora ciò non avvenga, i tempi e le condizioni di conservazione delle soluzioni sono sotto la diretta responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere i contenitori nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione e l'apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Fiala di vetro di tipo I incolore, contiene: 1 ml. Confezioni: confezioni da 10 fiale.
- Fiala di vetro di tipo I incolore, contiene: 3 ml. Confezioni: confezioni da 10 fiale.
- Fiala di vetro di tipo I incolore, contiene: 10 ml. Confezioni: confezioni da 5 o 10 fiale
- Fiale di polietilene trasparenti (polietilene a bassa densità, LDPE)
- contiene: 10 ml Confezioni: confezioni da 4, 10 o 20 fiale

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il prodotto è fornito in contenitori monodose. Il contenuto non utilizzato di fiale aperte deve essere eliminato immediatamente.

Midazolam B. Braun può essere diluito in

- 9 mg/ml (0.9 %) soluzione di sodio cloruro,
- 50 mg/ml (5 %) soluzione di glucosio,
- soluzione di Ringer e
- soluzioni di Hartmann

per una concentrazione risultante di 15 mg di midazolam per 100 - 1000 ml di soluzione per infusione.

La compatibilità con altre soluzioni deve essere controllata prima della miscelazione.

Da utilizzare se la soluzione è limpida e trasparente e la fiala non è danneggiata.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Germania
Indirizzo postale:
34209 Melsungen, Germania
Tel.: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|----------------------------|----------------------|
| 10 fiale in vetro da 1 ml | A.I.C. n. 037727056; |
| 10 fiale in vetro da 3 ml | A.I.C. n. 037727068; |
| 5 fiale in vetro da 10 ml | A.I.C. n. 037727070; |
| 10 fiale in vetro da 10 ml | A.I.C. n. 037727082; |
| 4 fiale LDPE da 10 ml | A.I.C. n. 037727094; |
| 10 fiale LDPE da 10 ml | A.I.C. n. 037727106; |
| 20 fiale LDPE da 10 ml | A.I.C. n. 037727118. |

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21/11/2007
Data del rinnovo più recente: 11-08-2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO