

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talentum 5mg/1ml soluzione iniettabile

Talentum 15mg/3ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Talentum 5mg/1ml soluzione iniettabile

1 ml di soluzione contiene:

principio attivo: midazolam cloridrato pari a midazolam 5mg

Talentum 15mg/3ml soluzione iniettabile

3 ml di soluzione contengono:

principio attivo: midazolam cloridrato pari a midazolam 15mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Adulti

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

Bambini

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DOSAGGIO STANDARD

Il Midazolam è un potente agente sedativo che richiede un aggiustamento del dosaggio e una somministrazione lenta. L'aggiustamento del dosaggio è fortemente raccomandato per ottenere con sicurezza il livello di sedazione desiderato in base alla necessità clinica, lo stato fisico, l'età e concomitante somministrazione di farmaci. In adulti sopra i 60 anni, debilitati o in pazienti con malattie croniche e pazienti pediatrici, la dose deve essere determinata con cautela e devono essere considerati i fattori di rischio per ciascun paziente. I dosaggi standard sono riportati nella tabella seguente.

Ulteriori informazioni sono riportate successivamente alla tabella.

Indicazioni	Adulti < 60 anni	Adulti ≥ 60 anni / debilitati	Bambini
-------------	------------------	-------------------------------	---------

		o con malattie croniche	
Sedazione conscia	i.v. Dose iniziale: 2-2,5 mg Dosi aggiuntive: 1 mg Dose totale: 3,5-7,5 mg	i.v. Dose iniziale: 0,5 - 1 mg Dosi aggiuntive: 0,5 - 1 mg Dose totale: < 3,5 mg	i.v. in pazienti di età compresa fra 6 mesi e 5 anni Dose iniziale: 0,05 - 0,1 mg/kg Dose totale: < 6 mg i.v. in pazienti di età compresa fra 6 e 12 anni Dose iniziale: 0,025-0,05 mg/kg Dose totale: < 10 mg rettale > 6 mesi 0,3 - 0,5 mg/Kg i.m. 1-15 anni 0,005 - 0,15 mg/kg
Premedicazione in Anestesia	i.m. 0,07 - 0,1 mg/kg	i.m. 0,025 - 0,05 mg/kg	rettale > 6 mesi 0,3 - 0,5 mg/kg i.m. 1 - 15 anni 0,08 - 0,2 mg/kg
Induzione dell'anestesia	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 senza premedicazione)	i.v. 0,1 - 0,2 mg/kg (0,15-0,3 senza premedicazione)	
Componente sedativo in anestesia combinata	i.v. Dosi intermittenti di 0,03-0,1 mg/kg o infusione continua di 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. Dosi inferiori a quelle consigliate per adulti < 60 anni	
Sedazione in terapia intensiva	i.v. 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.v. in neonati < 32 settimane di età gestazionale 0,03 mg/kg/h i.v. in neonati > 32 settimane e bambini fino a 6 mesi 0,06 mg/kg/h i.v. in pazienti di età > 6 mesi Dose di carico: 0,05 - 0,2 mg/Kg Dose di mantenimento: 0,06 - 0,12

		mg/kg/h
--	--	---------

DOSAGGIO IN SEDAZIONE CONSCIA

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

Adulti

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

Negli adulti di età inferiore ai 60 anni la dose iniziale è di circa 2 - 2,5 mg somministrati da 5 ai 10 minuti prima dell'inizio dell'intervento. Ulteriori dosi di 1 mg possono essere somministrate in caso di necessità. La dose totale media è risultata essere compresa tra 3,5 e 7,5 mg. Generalmente non è necessaria una dose totale superiore ai 5 mg. Negli adulti di età superiore ai 60 anni, debilitati o con malattie croniche, si consiglia di iniziare somministrando una dose di 0,5-1 mg. Successive dosi di 0,5- 1mg possono essere somministrate in caso di necessità. Generalmente non è necessaria una dose totale superiore ai 3,5 mg.

Bambini

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

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

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

Somministrazione rettale: la dose totale di midazolam generalmente varia da 0,3 a 0,5 mg/kg. La somministrazione rettale della soluzione in fiala viene

effettuata per mezzo di un applicatore in plastica fissato alla fine della siringa. Se il volume da somministrare è troppo piccolo, può essere aggiunta acqua fino ad un volume totale di 10 ml. La dose totale deve essere somministrata una sola volta ed evitata la somministrazione rettale ripetuta.

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

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

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

DOSAGGIO IN ANESTESIA

PREMEDICAZIONE

La premedicazione con midazolam somministrato poco prima di un intervento produce sedazione (induzione di sonnolenza o assopimento e diminuzione dell'apprensione) e riduzione preoperatoria della memoria. Il midazolam può anche essere somministrato in combinazione con anticolinergici. Per questa indicazione midazolam deve essere somministrato per via intramuscolare, nella massa muscolare profonda, da 20 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia, o preferibilmente per via rettale nel bambino (vedere sopra). È obbligatoria un'adeguata osservazione del paziente dopo la somministrazione della premedicazione a causa della sensibilità individuale e per la possibilità che si verifichino sintomi da sovradosaggio.

Adulti

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

Bambini

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

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

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

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

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

INDUZIONE

Adulti

Se il midazolam è utilizzato per l'induzione dell'anestesia prima della somministrazione di altri agenti anestetici la risposta individuale è variabile. La dose deve essere regolata al fine di raggiungere l'effetto desiderato tenendo conto dell'età del paziente ed il suo stato clinico. Quando il midazolam è somministrato, per l'induzione dell'anestesia, prima o in combinazione con altri farmaci somministrati per via endovenosa o inalatoria, la dose iniziale di ciascun farmaco deve essere significativamente ridotta. Il livello desiderato di anestesia è raggiunto attraverso tappe successive. La dose di midazolam per via endovenosa per l'induzione dell'anestesia deve essere aumentata lentamente. Ciascun aumento di non più di 5 mg deve essere iniettato in 20-30 secondi con un intervallo di almeno 2 minuti fra due incrementi successivi.

- Negli adulti di età inferiore ai 60 anni una dose endovenosa da 0,15 a 0,2 mg/kg è generalmente sufficiente. Negli adulti non premedicati di età inferiore ai 60 anni la dose potrebbe essere più elevata (da 0,3 - 0,35 mg/kg i.v.). Se è richiesta l'induzione completa possono essere somministrati dosaggi con aumenti approssimativamente del 25 % rispetto alla dose iniziale del paziente. In alternativa l'induzione può essere completata con anestetici inalatori. Nei casi resistenti, una dose totale fino a 0,6 mg/kg può essere somministrata per l'induzione, ma dosi così elevate possono prolungare il tempo di risveglio.
- In adulti di età superiore ai 60 anni, debilitati o in pazienti cronicamente ammalati, la dose somministrata per via endovenosa varia da 0,1 a 0,2 mg/kg. Negli adulti non premedicati con età superiore ai 60 anni generalmente si richiedono dosi maggiori di midazolam per l'induzione; una dose iniziale da 0,15 a 0,3 mg/kg è raccomandata. Pazienti non premedicati con gravi malattie sistemiche o altre affezioni debilitanti richiedono per l'induzione una dose minore di midazolam. Una dose iniziale da 0,15 a 0,25 mg/kg è generalmente sufficiente.

COMPONENTE SEDATIVO IN ANESTESIA COMBINATA

Adulti

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

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

SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA

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

Adulti

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

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

Dose di mantenimento endovenosa: il dosaggio può oscillare da 0,03 a 0,02 mg/kg/h. In pazienti ipovolemici, vasocostretti o ipotermici la dose di mantenimento deve essere ridotta. Il livello di sedazione deve essere controllato regolarmente. Per sedazioni prolungate, si può sviluppare tolleranza. In questo caso la dose può essere aumentata.

Bambini di età superiore ai 6 mesi

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

Quando si inizia l'infusione di midazolam in pazienti emodinamicamente compromessi, la dose da carico usuale deve essere regolata con piccoli incrementi ed il paziente controllato per l'instabilità emodinamica, es. l'ipotensione. Questi pazienti sono anche vulnerabili agli effetti depressivi sul respiro del midazolam e richiedono un accurato controllo della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno.

Neonati e bambini fino a 6 mesi di età

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

Le dosi da carico endovenose devono essere evitate nei prematuri, neonati e bambini fino a 6 mesi, piuttosto, nelle prime ore, può essere praticata un'infusione più veloce per raggiungere i livelli plasmatici terapeutici.

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

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

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

Uso in particolari popolazioni di pazienti:

Danno renale

Nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) la farmacocinetica del midazolam non legato, dopo somministrazione di una

singola dose per via endovenosa è simile a quella riportata nei volontari sani. Tuttavia, dopo infusione prolungata in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva (UTI), la durata media dell'effetto sedativo nella popolazione con insufficienza renale è risultata notevolmente superiore, molto probabilmente a causa dell'accumulo di α -idrossimidazolam glucuronide.

Non ci sono dati specifici relativi a pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina al di sotto di 30 ml/min) trattati con midazolam per l'induzione dell'anestesia.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Vedere sopra e sezione 4.4.

4.3 Controindicazioni

Uso di questo medicinale in pazienti con conosciuta ipersensibilità alle benzodiazepine o agli eccipienti del prodotto.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Particolare attenzione deve essere prestata quando midazolam viene somministrato a pazienti ad alto rischio:

- adulti con età superiore ai 60 anni
- pazienti cronicamente ammalati o debilitati quali:
- pazienti con insufficienza respiratoria cronica

- pazienti con insufficienza renale cronica, diminuita funzionalità epatica o con diminuita

funzionalità cardiaca

- pazienti pediatrici specialmente in quelli con instabilità cardiovascolare.

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

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

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Talentum ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Talentum o correlati ad esse con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Talentum in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2). I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Tolleranza

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

Dipendenza

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

Sintomi d'astinenza

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

Possono verificarsi i seguenti sintomi: mal di testa, dolore muscolare, ansietà, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, insonnia di rimbalzo, cambiamenti d'umore, allucinazioni e convulsioni.

Poiché il rischio di sintomi d'astinenza è maggiore dopo l'interruzione brusca del trattamento, si raccomanda di diminuire il dosaggio gradualmente.

Amnesia

Il midazolam causa amnesia anterograda (frequentemente questo è un effetto particolarmente desiderabile in situazioni quali: prima e durante gli interventi chirurgici e diagnostici), la cui durata è strettamente correlata alla dose somministrata. Una prolungata amnesia può presentare problemi nei pazienti ambulatoriali per i quali sono previste le dimissioni dopo l'intervento. Dopo la somministrazione di midazolam per via parenterale, i pazienti devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio solo se accompagnati.

Reazioni paradosso

Reazioni paradosso sono state riportate dopo somministrazione di midazolam quali agitazione, movimenti involontari (comprendenti convulsioni tonico/cloniche e tremori muscolari), iperattività, ostilità, reazioni colleriche, aggressività, eccitamento parossistico e aggressioni. Queste reazioni possono verificarsi con alti dosaggi e/o quando l'iniezione è effettuata rapidamente. La più alta incidenza di tali reazioni è stata segnalata nei bambini e negli anziani.

Alterazione dell'eliminazione del midazolam

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

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

Bambini prematuri e neonati

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

L'iniezione rapida deve essere evitata nella popolazione neonatale. I neonati hanno funzionalità organica ridotta e/o immatura e sono anche suscettibili ai profondi e/o prolungati effetti respiratori del midazolam.

Eventi avversi emodinamici sono stati segnalati in pazienti pediatrici con instabilità cardiovascolare; la somministrazione rapida endovenosa in questa popolazione deve essere evitata.

Pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi

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

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

Uso concomitante di alcool/agenti che deprimono il SNC

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

Anamnesi di abuso di alcool o farmaci

Midazolam come altre benzodiazepine deve essere evitato in pazienti con anamnesi di abuso di alcool o farmaci.

Storia clinica di abuso di alcool o di sostanze psicoattive

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

Criteri per la dimissione

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Farmacocinetica

Il midazolam è metabolizzato dal CYP3A4.

Gli inibitori e gli induttori del CYP3A possono rispettivamente aumentare e ridurre le concentrazioni plasmatiche e, di conseguenza, gli effetti del midazolam, rendendo quindi necessari opportuni aggiustamenti posologici.

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

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

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

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

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

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

Farmaci che inibiscono il CYP3A4

Antifungini azolici:

- Il ketoconazolo ha aumentato di 5 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa, con un allungamento dell'emivita terminale pari a circa 3 volte. La somministrazione del midazolam per via parenterale in

concomitanza con il ketaconazolo, forte inibitore del CYP3A4, deve essere effettuata in un'unità di terapia intensiva (UTI) o in un ambiente simile, che garantisca un attento monitoraggio clinico e una gestione medica adeguata in caso di depressione respiratoria e/o di sedazione prolungata. Si devono prendere in considerazione la somministrazione di dosi frazionate e gli aggiustamenti posologici, soprattutto se si somministrano più dosi di midazolam per via e.v.. La stessa raccomandazione si può applicare anche agli altri antifungini azolici (vedere oltre), con i quali è riportato un incremento degli effetti sedativi del midazolam e.v., anche se di minore entità.

- Il voriconazolo ha aumentato di 3 volte l'esposizione al midazolam per via endovenosa allungandone l'emivita di eliminazione di circa 3 volte.
- Sia il fluconazolo che l'itraconazolo hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di 2-3 volte, in relazione ad un aumento dell'emivita terminale rispettivamente di 2.4 volte per l'itraconazolo e 1.5 volte per il fluconazolo.
- Il posaconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 2 volte.

Va tenuto presente che, somministrando il midazolam per via orale, l'esposizione risulterà notevolmente più elevata di quanto appena citato, specialmente con ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo.

Non è indicata la somministrazione orale delle fiale di midazolam.

Macrolidi

- L'eritromicina ha determinato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 1.6 - 2 volte, associato a un aumento dell'emivita terminale del midazolam di 1.5 - 1.8 volte.
- La claritromicina ha aumentato fino a 2.5 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam, associato a un aumento dell'emivita terminale di 1.5 - 2 volte.

Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam.

- Roxitromicina: mentre non sono disponibili informazioni sulla roxitromicina in associazione al midazolam somministrato per via endovenosa, l'effetto moderato che questa ha sull'emivita terminale della compressa orale di midazolam, che aumenta del 30%, indica che gli effetti della roxitromicina sul midazolam per via endovenosa dovrebbero essere di minore entità.

Inibitori della proteasi dell'HIV

- Saquinavir e altri inibitori della proteasi dell'HIV: la somministrazione concomitante con inibitori della proteasi potrebbe causare un forte incremento della concentrazione di midazolam. In seguito alla somministrazione concomitante con lopinavir associato a una dose di rinforzo di ritonavir, le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa sono aumentate di 5.4 volte, con un incremento simile dell'emivita terminale. Se si somministra il midazolam insieme agli inibitori della proteasi dell' HIV, l'impostazione del trattamento deve seguire la descrizione fornita nella sezione precedente per gli antifungini azolici, relativamente al ketoconazolo.

Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam

- Sulla base dei dati ottenuti con altri inibitori del CYP3A4 si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam raggiungano livelli notevolmente più elevati dopo somministrazione orale.

Di conseguenza, gli inibitori della proteasi non devono essere somministrati in concomitanza con midazolam orale.

Calcioantagonisti

- Diltiazem: una singola somministrazione di diltiazem ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa del 25% circa e ha allungato l'emivita terminale del 43%.

Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam.

- Il verapamil e il diltiazem hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale rispettivamente di 3 e 4 volte. L'emivita terminale del midazolam è cresciuta rispettivamente del 41% e del 49%.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Talentum o correlati ad esse con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. Le dosi e la durata del trattamento devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Altri farmaci/erbe medicinali

- L'atorvastatina ha dimostrato di aumentare di 1.4 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam e.v. rispetto al gruppo di controllo.

Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam

- Il nefazodone ha aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale di 4.6 volte, con un allungamento dell'emivita terminale di 1.6 volte.
- L'aprepitant ha aumentato in modo dose dipendente le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale, nella misura di 3.3 volte dopo la somministrazione di 80 mg/die, in associazione ad un allungamento dell'emivita terminale di circa 2 volte.

Farmaci che inducono il CYP3A4

- La rifampicina, dopo 7 giorni alla dose di 600 mg/die, ha ridotto del 60% circa le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa. L'emivita terminale si è ridotta del 50-60% circa.

Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam.

- La rifampicina, in soggetti sani, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale del 96%, neutralizzandone quasi del tutto gli effetti psicomotori.
- Carbamazepina e fenitoina: somministrazioni ripetute di carbamazepina o di fenitoina hanno determinato una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del midazolam orale fino al 90% e un accorciamento dell'emivita terminale del 60%.
- Efavirenz: l'aumento di 5 volte del rapporto tra il metabolita α -idrossimidazolam, generato dal CYP3A4, e il midazolam conferma l'effetto di induzione sul CYP3A4.

Erbe medicinali e cibo

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

Farmacodinamica

Interazioni tra farmaci (DDI, Drug-Drug Interactions)

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

Tra gli esempi sono compresi derivati degli oppiacei (usati come analgesici, antitussivi o per trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, barbiturici, propofol, ketamina, etomidato; antidepressivi sedativi, antiistaminici H1 non recenti ed antiipertensivi agenti a livello centrale.

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

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

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

Non sono disponibili dati su gravidanze esposte a midazolam durante i primi due trimestri di gravidanza.

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

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

Conseguentemente midazolam non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

È preferibile evitarne l'uso nel parto cesareo.

Deve essere tenuto in considerazione il rischio per il neonato in caso di somministrazione di midazolam per interventi chirurgici in prossimità del termine della gravidanza.

Midazolam viene escreto in piccole quantità nel latte materno.

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

<i>Disordini del sistema immunitario</i>	
Frequenza non nota	Ipersensibilità, angioedema, shock anafilattico
<i>Disordini psichiatrici</i>	
Frequenza non nota	Stato confusionale, umore euforico, allucinazioni Agitazione*, ostilità*, rabbia*, aggressività*, eccitazione* Dipendenza fisica da farmaco e sindrome da astinenza Abuso
<i>Disordini del sistema nervoso</i>	
Frequenza non nota	Movimenti involontari (inclusi movimenti tonico/clonici e tremori muscolari)*, iperattività* Sedazione (prolungata e postoperatoria), riduzione della vigilanza, sonnolenza, mal di testa, capogiri, atassia, amnesia anterograda**, la cui durata è strettamente correlata alla dose somministrata. Sono state segnalate convulsioni nei neonati prematuri e nei neonati Convulsioni da farmaco-astinenza
<i>Disordini cardiaci</i>	
Frequenza non nota	Arresto cardiaco, bradicardia, Sindrome di Kounis****
<i>Disordini vascolari</i>	
Frequenza non nota	Ipotensione, vasodilatazione, tromboflebite, trombosi
<i>Disordini respiratori</i>	
Frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo, singhiozzo
<i>Disordini gastrointestinali</i>	
Frequenza non nota	Nausea, vomito, costipazione, secchezza della bocca
<i>Disordini della pelle e del tessuto sottocutaneo</i>	

Frequenza non nota	Rash, orticaria, prurito
<i>Disturbi sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Frequenza non nota	Fatica, eritema sul sito di iniezione, dolore sul sito di iniezione
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Frequenza non nota	Cadute, fratture***
<i>Circostanze sociali</i>	
Frequenza non nota	Aggressioni

* Queste reazioni paradossali sono state segnalate in particolare tra i bambini e gli anziani (vedere paragrafo 4.4)

** L'amnesia anterograda può essere ancora presente al termine della terapia e sono stati segnalati casi isolati di amnesia prolungata (vedere paragrafo 4.4).

*** Il rischio di cadute e fratture è aumentato in coloro i quali assumono in concomitanza sedativi (incluse le bevande alcoliche) e negli anziani.

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

Si sono verificati gravi eventi avversi cardiorespiratori. Eventi potenzialmente letali sono più probabili in adulti oltre i 60 anni di età e in quelli con preesistente insufficienza respiratoria o compromissione della funzionalità cardiaca, in particolare quando l'iniezione è effettuata troppo velocemente o quando si somministra un alto dosaggio di farmaco (vedere paragrafo 4.4).

****soprattutto dopo somministrazione parenterale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Come altre benzodiazepine, il midazolam può comunemente causare [sonnolenza](#), atassia, disartria e nistagmo. Il sovradosaggio di midazolam solo raramente è letale se il farmaco è assunto da solo, ma può portare ad areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e in rari casi a coma. Il coma, qualora si verifichi, di solito dura poche ore ma può anche protrarsi ed avere un andamento ciclico, in particolare nei pazienti anziani. Gli effetti di depressione respiratoria delle benzodiazepine sono più gravi nei pazienti che soffrono di malattie respiratorie.

Le benzodiazepine rafforzano gli effetti di altri agenti che deprimono il sistema nervoso centrale, compreso l'alcool.

Trattamento

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

Se somministrato per via orale, si deve impedire un ulteriore assorbimento con un metodo adatto, come ad esempio il trattamento con carbone attivo entro 1-2 ore. In caso di utilizzo del carbone attivo, nei pazienti in stato di [sonnolenza](#) è obbligatoria la protezione delle vie aeree. In caso di ingestione mista si può prendere in considerazione la lavanda gastrica, che tuttavia non rappresenta un provvedimento di routine.

In presenza di una grave depressione del SNC, considerare l'impiego di flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine. Il flumazenil deve essere somministrato solo in condizioni strettamente controllate. L'emivita del farmaco è breve (circa un'ora) per cui è necessario effettuare un monitoraggio dei pazienti che hanno assunto il flumazenil una volta esauriti i suoi effetti. Il flumazenil deve essere utilizzato con estrema cautela in presenza di farmaci che riducono la soglia epilettogena (per esempio antidepressivi triciclici).

Per ulteriori informazioni sull'uso corretto del farmaco consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del flumazenil.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

L'azoto basico in posizione 2 dell'anello imidazo-benzodiazepinico consente alla porzione attiva di midazolam di formare con gli acidi sali solubili in acqua.

Questo consente di produrre una soluzione iniettarle stabile e ben tollerata.

L'azione farmacologica di midazolam è caratterizzata da una breve durata d'azione dovuta ad un rapido metabolismo. Midazolam produce un effetto sedativo e ipnotico di pronunciata intensità. È dotato inoltre di effetto ansiolitico, anticonvulsivante e miorilassante.

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

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento dopo iniezione intramuscolare

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

Assorbimento dopo somministrazione rettale

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

Distribuzione

Quando midazolam è somministrato per via endovenosa, la curva plasmatica concentrazione-tempo mostra una o due distinte fasi di distribuzione. Il volume di distribuzione allo steady state è 0.7-1.2 l/kg. Il legame di midazolam alle proteine plasmatiche è di 96-98%. La frazione maggiore del legame alle

proteine plasmatiche è dovuta all'albumina. C'è un basso e non significativo passaggio di midazolam nel liquido cerebrospinale. Nell'uomo, midazolam attraversa la placenta ed entra nella circolazione fetale. Piccole quantità di midazolam sono escrete nel latte umano.

Metabolismo

Midazolam è quasi interamente eliminato per biotrasformazione e la frazione di dose estratta dal fegato è stata stimata essere del 30-60%. Midazolam è idrossilato dal citocromo P4503A4 isoenzima ed il maggior metabolita urinario plasmatico è l'alfa-idrossimidazolam. Le concentrazioni plasmatiche del Palfa-idrossimidazolam sono al 12% di quelle del composto originario. L'alfa-idrossimidazolam è farmacologicamente attivo, ma contribuisce soltanto in minima parte (circa il 10%), agli effetti del midazolam somministrato per via endovenosa.

Eliminazione

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

Farmacocinetica in speciali tipologie di pazienti

Anziani

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

Bambini

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

Neonati

Nei neonati l'emivita di eliminazione è in media 6-12 ore, dovuta probabilmente ad una immaturità epatica e la clearance è ridotta (vedere 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Obesi

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

Pazienti con alterata funzionalità epatica

L'emivita di eliminazione nei pazienti cirrotici può essere più lunga e la clearance più bassa in confronto a quella nei volontari sani (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Pazienti con alterata funzionalità renale

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

Pazienti critici

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

Pazienti con insufficienza cardiaca

L'emivita di eliminazione in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia è più lunga rispetto a quella dei soggetti sani (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acido cloridrico diluito, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non diluire il prodotto con macrodex al 6% in destrosio. Non miscelare le fiale di Midazolam con soluzioni alcaline. Il Midazolam precipita in presenza di sodio bicarbonato.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Le fiale di Talentum non devono essere congelate, altrimenti si rompono.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro bianco di tipo I contenenti rispettivamente da 1 ml e 3 ml di soluzione iniettabile.

Le fiale alloggiavano in un apposito cassonetto, racchiuso in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

Talentum 5mg/1ml soluzione iniettabile:

confezione da 1 fiala da 1ml

confezione da 5 fiale da 1 ml

confezione da 10 fiale da 1 ml

Talentum 15mg/3ml soluzione iniettabile:

confezione da 1 fiala da 3ml

confezione da 5 fiale da 3 ml

confezione da 10 fiale da 3 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Compatibilità con le soluzioni infusionali: la soluzione di midazolam può essere diluita con sodio cloruro allo 0.9%, glucosio al 5 e al 10%, levulosio al 5%, soluzione di Ringer in una miscela di 15 mg di midazolam per 100-1000ml di soluzione infusioneale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO FISIOPHARMA SRL - NUCLEO INDUSTRIALE 84020 PALOMONTE (SA) - ITALIA

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Talentum 5mg/1ml soluzione iniettabile:

confezione da 1 fiala da 1ml AIC n. 037263011

confezione da 5 fiale da 1 ml AIC n. 037263023

confezione da 10 fiale da 1 ml AIC n. 037263035

Talentum 15mg/3ml soluzione iniettabile:

confezione da 1 fiala da 3ml AIC n. 037263047

confezione da 5 fiale da 3 ml AIC n. 037263050

confezione da 10 fiale da 3 ml AIC n. 037263062

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: 29/07/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco