

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midazolam Accord Healthcare 1 mg/ml, Soluzione Iniettabile o per Infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 1 mg di midazolam (come midazolam cloridrato)

<b>Presentazione</b>	<b>5 ml</b>
<b>Quantità di midazolam</b>	<b>5 mg</b>

Eccipiente: Contiene 3,53 mg di sodio (come cloruro di sodio) per ml di soluzione iniettabile o per infusione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione Iniettabile o per Infusione.

Soluzione chiara, da incolore a giallo chiaro con pH compreso tra 2,9 – 3,7 e osmolalità da 270 mOsm/kg a 330 mOsm/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Midazolam é un principio attivo a breve azione sedativa indicato:

##### In adulti:

- SEDAZIONE COSCIENTE 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 UNITÁ DI CURA INTENSIVA

##### In bambini:

- SEDAZIONE COSCIENTE prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale.
- ANESTESIA

– Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia

- **SEDAZIONE IN UNITÁ DI CURA INTENSIVA**

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### DOSAGGIO STANDARD

Midazolam é un potente agente sedativo che richiede somministrazione lenta e titolazione. La titolazione é fortemente raccomandata per ottenere il livello di sedazione desiderato in modo sicuro secondo il fabbisogno clinico, lo stato fisico, l'età e le terapie concomitanti. In adulti sopra i 60 anni d'età, in pazienti debilitati o malati cronici e in pazienti pediatrici, il dosaggio deve essere determinato con attenzione e devono essere presi in considerazione i fattori di rischio correlati ad ogni paziente. I dosaggi standard sono indicati nella tabella sottostante.

Ulteriori dettagli sono forniti nel testo sotto la tabella.

Indicazione	Adulti < 60 anni	Adulti ≥ 60 anni / debilitati o malati cronici	Bambini
Sedazione cosciente	<b>per via endovenosa</b> Dosaggio iniziale: 2 - 2,5 mg Dosaggi titolati: 1 mg Dosaggio totale: 3,5-7,5 mg	<b>per via endovenosa</b> Dosaggio iniziale: 0,5-1 mg Dosaggi titolati: 0,5-1 mg Dosaggio totale: <3,5 mg	<b>per via endovenosa in pazienti di età compresa tra 6 mesi-5 anni</b> Dosaggio iniziale: 0,05-0,1 mg/kg Dosaggio totale: < 6 mg <b>per via endovenosa in pazienti di età compresa tra 6-12 anni</b> Dosaggio iniziale: 0,025-0,05 mg/kg Dosaggio totale: <10 mg <b>per via rettale &gt; 6 mesi</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>per via intramuscolare 1-15 anni</b> 0,05-0,15 mg/kg
Anestesia premedicazione	<b>per via endovenosa</b> 1-2 mg ripetuta <b>per via intramuscolare</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>per via endovenosa</b> Dosaggio iniziale: 0,5mg Titolazione lenta secondo le necessità <b>per via intramuscolare</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>per via rettale &gt; 6 mesi</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>per via intramuscolare 1-15 anni</b> 0,08-0,2 mg/kg
Induzione dell'anestesia	<b>per via endovenosa</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 senza premedicazione)	<b>per via endovenosa</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 senza premedicazione)	
Componente sedativo in anestesia combinata	<b>per via endovenosa</b> Dosaggi intermittenti di 0,03-0,1 mg/kg o infusione continua di 0,03-0,1 mg/kg/ora	<b>per via endovenosa</b> dosaggi più bassi di quelli raccomandati per adulti di età < 60 anni	

Sedazione in UCI	<p><b>per via endovenosa</b>  Dose di carico: 0,03–0,3 mg/kg ad incrementi di 1–2,5 mg  Dose di mantenimento: 0,03–0,2 mg/kg/ora</p>	<p><b>per via endovenosa in neonati prematuri &lt;32 settimane età gestazionale</b>  0,03 mg/kg/ora  <b>per via endovenosa in neonati &gt; 32 settimane e bambini fino ai 6 mesi</b>  0,06 mg/kg/ora  <b>per via endovenosa in pazienti &gt; 6 mesi di età</b>  Dose di carico: 0,05-0,2 mg/kg  Dose di mantenimento: 0,06–0,12 mg/kg/ora</p>
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## DOSAGGIO IN SEDAZIONE COSCIENTE

Per la sedazione cosciente prima di un intervento diagnostico o chirurgico, il midazolam viene somministrato per via endovenosa. La dose deve essere stabilita individualmente e titolata e non deve essere somministrata per iniezione rapida o in bolo singolo. L'insorgenza della sedazione può variare da individuo a individuo a seconda dello stato fisico del paziente e dalle circostanze dettagliate del dosaggio (ad esempio la velocità di somministrazione, la quantità del dosaggio). Se necessario, dosi successive possono essere somministrate secondo le esigenze individuali. L'effetto si manifesta dopo 2 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo è ottenuto da 5 a 10 minuti circa.

### Adulti

L'iniezione per via endovenosa di midazolam deve essere eseguita lentamente, ad una velocità di 1 mg/30 secondi approssimativamente.

#### *Adulti sotto i 60 anni*

In adulti sotto i 60 anni d'età la dose iniziale va da 2 a 2,5 mg somministrata dai 5 ai 10 minuti prima dell'inizio dell'intervento. Dosi successive di 1 mg possono essere somministrate secondo le necessità. La dose totale media delle dosi è compresa tra 3,5 e 7,5 mg. Una dose totale superiore ai 5 mg non è generalmente necessaria.

#### *Adulti sopra i 60 anni d'età*

In adulti sopra i 60 anni d'età, in pazienti debilitati o in malati cronici, la dose iniziale deve essere ridotta a 0,5-1,0 mg e somministrata dai 5 ai 10 minuti prima dell'inizio della procedura. Dosi successive da 0,5 a 1 mg possono essere somministrate secondo le necessità. Poiché in questi pazienti l'effetto massimo può essere raggiunto meno rapidamente, ulteriori dosaggi di midazolam devono essere titolati molto lentamente e molto attentamente. Una dose totale superiore a 3,5 mg non è generalmente necessaria.

### *Bambini*

*Somministrazione per via endovenosa:* midazolam deve essere titolato lentamente fino all'effetto clinico desiderato. La dose iniziale di midazolam deve essere somministrata in 2-3 minuti. Bisogna attendere dai 2 ai 5 minuti in più per valutare completamente l'effetto sedativo prima di iniziare la procedura o di ripetere la dose. Nel caso sia necessaria un'ulteriore sedazione, continuare a titolare con piccoli incrementi fino a che si sia raggiunto il livello adeguato di sedazione. Infanti e bambini sotto i 5 anni d'età potrebbero richiedere dosaggi sostanzialmente più elevati (mg/kg) rispetto a bambini di maggiore età o adolescenti.

- Pazienti pediatrici al di sotto dei 6 mesi d'età: i pazienti pediatrici al di sotto dei 6 mesi d'età sono particolarmente vulnerabili all'ostruzione e all'ipoventilazione delle vie aeree. Per questo motivo, l'uso nella sedazione cosciente deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 6 mesi d'età.
- Pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni d'età: la dose iniziale va da 0,05 a 0,1 mg/kg. Può essere necessaria una dose totale fino a 0,6 mg/kg per il raggiungimento dell'effetto desiderato, ma la dose totale non deve superare i 6 mg. Sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione possono essere associati a dosaggi maggiori.
- Pazienti pediatrici dai 6 ai 12 anni d'età: dosaggio iniziale da 0,025 a 0,05 mg/kg. Può essere necessaria una dose totale da 0,4 mg/kg fino ad un massimo di 10 mg. Sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione possono essere associati a dosaggi maggiori.
- Pazienti pediatrici dai 12 ai 16 anni d'età: deve essere adottato lo stesso dosaggio somministrato agli adulti.

*Somministrazione per via rettale:* la dose totale di midazolam generalmente è compresa nell'intervallo da 0,3 a 0,5 mg/kg. La somministrazione per via rettale della soluzione in fiala avviene tramite un applicatore di plastica applicato all'estremità della siringa. Se il volume da somministrare è troppo piccolo, si può aggiungere dell'acqua fino ad un volume totale di 10 ml. La dose totale deve essere somministrata una sola volta e deve essere evitata la somministrazione ripetuta per via rettale.

Non è raccomandato l'utilizzo nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, poiché i dati disponibili su questa popolazione sono ancora limitati.

*Somministrazione per via intramuscolare profonda:* i dosaggi usati vanno da 0,05 a 0,15 mg/kg. Una dose totale superiore a 10,0 mg non è generalmente necessaria. Questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo in casi eccezionali. La somministrazione per via rettale deve essere utilizzata di preferenza poiché l'iniezione intramuscolare è dolorosa.

In bambini sotto i 15 kg di peso corporeo, le soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori ad 1mg/ml devono essere evitate. Concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

## DOSAGGIO DI ANESTESIA

### Premedicazione

La premedicazione con midazolam somministrato poco prima di una procedura induce sedazione (induzione alla sonnolenza o all'intorpidimento e sollievo dall'apprensione) e compromissione della memoria preoperatoria.

Midazolam può anche essere somministrato in combinazione con farmaci anticolinergici. Per questa indicazione midazolam deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare, in profondità di una grossa massa muscolare, dai 20 ai 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia, o preferibilmente per via rettale nei bambini (vedere sotto). È obbligatorio un monitoraggio stretto e continuo dei pazienti dopo la somministrazione della premedicazione poiché la sensibilità individuale può variare e possono manifestarsi sintomi di sovradosaggio.

### *Adulti*

Per la sedazione preoperatoria e per la compromissione della memoria agli eventi preoperatori, il dosaggio raccomandato per gli adulti di Stato Fisico ASA I e II e sotto i 60 anni è di 1-2 mg per via endovenosa ripetuto secondo le necessità, o da 0,07 a 0,1 mg/kg somministrato per via intramuscolare profonda. La dose deve essere ridotta e stabilita individualmente quando il midazolam è somministrato in adulti sopra i 60 anni d'età, debilitati o in malati cronici. Il dosaggio iniziale raccomandato per via endovenosa è di 0,5 mg e dovrebbe essere titolato lentamente secondo le necessità. È raccomandato un dosaggio da 0,025 a 0,05 mg/kg somministrato in profondità intramuscolare. In caso di contemporanea somministrazione di narcotici la dose di midazolam deve essere ridotta. La dose abituale è compresa tra 2 e 3 mg.

#### *Pazienti pediatrici*

##### *Neonati e bambini fino ai 6 mesi d'età:*

L'uso nei bambini di età inferiore ai 6 mesi deve essere evitato, poiché i dati disponibili sono ancora limitati.

##### *Bambini sopra i 6 mesi d'età*

Somministrazione per via rettale: La dose totale di midazolam, generalmente compresa tra 0,3 e 0,5 mg/kg deve essere somministrata dai 15 ai 30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia. La somministrazione per via rettale della soluzione in fiala avviene tramite un applicatore di plastica fissato all'estremità della siringa.

Se il volume da somministrare è troppo piccolo, si può aggiungere dell'acqua fino ad un volume totale di 10 ml.

*Somministrazione per via intramuscolare profonda:* Poiché l'iniezione intramuscolare è dolorosa, questa via di somministrazione deve essere utilizzata soltanto in casi eccezionali. La somministrazione per via rettale deve essere utilizzata di preferenza. Tuttavia, si è visto che un dosaggio dai 0,08 ai 0,2 mg/kg di midazolam somministrato per via intramuscolare profonda è efficace e sicuro. In bambini tra 1 e 15 anni, sono necessari dosaggi proporzionalmente maggiori che negli adulti in relazione al peso corporeo.

In bambini sotto i 15 kg di peso corporeo, non sono raccomandate le soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori ad 1mg/ml. Concentrazioni maggiori devono essere diluite a 1mg/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. Il dosaggio deve essere titolato per ottenere l'effetto desiderato secondo l'età del paziente e lo stato clinico. Quando il midazolam è utilizzato prima o in combinazione ad altri agenti per via endovenosa o per inalazione per l'induzione dell'anestesia, la dose iniziale di ogni agente deve essere significativamente ridotta, fino al 25% del dosaggio iniziale degli agenti individuali.

Il livello desiderato di anestesia è raggiunto attraverso una titolazione incrementale (stepwise). La dose di midazolam per via endovenosa per ottenere l'induzione deve

essere somministrata lentamente ad incrementi. Ogni incremento di non più di 5 mg deve essere iniettato in 20-30 secondi lasciando 2 minuti tra i successivi incrementi.

- *Adulti premedicati sotto i 60 anni d'età*  
In adulti premedicati sotto i 60 anni d'età, un dosaggio endovenoso di 0,15-0,2 mg/kg sarà generalmente sufficiente.
- *Adulti non-premedicati sotto i 60 anni d'età*  
In adulti non-premedicati sotto i 60 anni il dosaggio potrebbe essere più elevato (da 0,3 a 0,35 mg/kg per via endovenosa) Se necessario per completare l'induzione, possono essere usati incrementi approssimativamente del 25% più elevati del dosaggio iniziale del paziente. In alternativa l'induzione può essere completata con anestetici per inalazione. In casi resistenti, per l'induzione può essere somministrata una dose totale fino a 0,6 mg/kg, ma dosi così elevate possono prolungare il recupero .
- *Adulti premedicati sopra i 60 anni, pazienti debilitati o malati cronici.*  
Il dosaggio deve essere significativamente ridotto, ad es. fino a 0,05-0,15 mg/kg somministrato per via endovenosa in 20-30 secondi e lasciando 2 minuti per l'effetto.
- *Adulti non-premedicati sopra i 60 anni d'età*  
Adulti non-premedicati sopra i 60 anni generalmente richiedono più midazolam per l'induzione; è raccomandato un dosaggio iniziale da 0,15 a 0,3 mg/kg. Pazienti non-premedicati con gravi malattie sistemiche o con altre debolezze generalmente richiedono dosi più basse di midazolam per l'induzione. 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 in anestesia combinata tramite ulteriori piccole dosi intermittenti per via endovenosa (tra 0,03 e 0,1 mg/kg) oppure infusione continua per via endovenosa di midazolam (tra 0,03 e 0,1 mg/kg/ora) tipicamente in combinazione con analgesici. La dose e gli intervalli tra dosi variano secondo la reazione individuale del paziente.

In adulti sopra i 60 anni d'età, pazienti debilitati o malati cronici, saranno necessarie dosi di mantenimento più basse.

## SEDAZIONE IN UNITÁ DI TERAPIA INTENSIVA

Il livello di sedazione desiderato è ottenuto attraverso titolazione incrementale (stepwise) di midazolam seguita da infusione continua oppure in bolo intermittente, secondo il bisogno clinico, lo stato fisico, l'età e le terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

### Adulti

Dose di carico per via endovenosa: da 0,03 a 0,3 mg/kg devono essere somministrati lentamente a incrementi. Ogni incremento da 1 a 2,5 mg deve essere iniettato in 20- 30 secondi lasciando 2 minuti tra gli incrementi successivi. In pazienti ipovolemici, vasocostretti od ipotermici la dose di carico deve essere ridotta od omessa.

Quando midazolam viene somministrato con potenti analgesici, questi ultimi devono essere somministrati per primi di modo che gli effetti sedativi del midazolam possano essere titolati con sicurezza sulla base della massima sedazione provocata dall'analgesico.

Dose di mantenimento per via endovenosa: le dosi possono variare da 0,03 a 0,2 mg/kg/ora. In pazienti ipovolemici, vasocostretti o ipotermici la dose di mantenimento deve essere ridotta. Il livello di sedazione deve essere valutato regolarmente. Con la sedazione a lungo termine, può svilupparsi tolleranza e potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio.

*Neonati e i bambini fino ai 6 mesi d'età:*

Il midazolam deve essere somministrato come infusione continua per via endovenosa, a partire da 0,03 mg/kg/ora (0,5 µg/kg/min) in neonati prematuri con età gestazionale < 32 settimane, oppure da 0,06 mg/kg/ora (1 µg/kg/min) in neonati prematuri con età gestazionale > 32 settimane e bambini sopra i 6 mesi.

Dosi di carico per via endovenosa devono essere evitate in infanti prematuri, neonati prematuri e bambini fino a 6 mesi, piuttosto l'infusione può scorrere più rapidamente nelle prime ore per poter stabilire i livelli plasmatici terapeutici. La velocità di infusione deve essere attentamente e frequentemente rivalutata, in particolare dopo le prime 24 ore in modo da somministrare la dose efficace più bassa possibile e ridurre il rischio di accumulo del farmaco.

È richiesto l'attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno.

*Bambini sopra i 6 mesi d'età*

In pazienti pediatriche intubate e ventilate, deve essere somministrata lentamente una dose di carico da 0,05 a 0,2 mg/kg per via endovenosa almeno da 2 a 3 minuti per raggiungere l'effetto clinico desiderato. Il midazolam non deve essere somministrato velocemente per via endovenosa. La dose di carico è seguita da un'infusione continua per via endovenosa da 0,06 a 0,12 mg/kg/ora (da 1 a 2 µg/kg/min). La velocità di infusione può essere aumentata o diminuita (generalmente del 25% della velocità di infusione iniziale o successiva) secondo le necessità, oppure dosi supplementari di midazolam per via endovenosa possono essere somministrate per aumentare o mantenere l'effetto desiderato.

Quando si inizia un'infusione di midazolam in pazienti danneggiati emodinamicamente, la dose di carico usuale deve essere titolata a piccoli incrementi e il paziente deve essere monitorato per instabilità emodinamica, ad es. ipotensione. Questi pazienti sono inoltre vulnerabili agli effetti depressivi respiratori di midazolam e richiedono un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione dell'ossigeno.

Nei neonati prematuri, neonati e bambini sotto i 15 kg di peso corporeo, devono essere evitate soluzioni di midazolam con concentrazioni maggiori di 1 mg/ml. Concentrazioni maggiori devono essere diluite a 1 mg/ml.

### **Utilizzo in Popolazioni Speciali**

### Danno Renale

In pazienti con danno renale (clearance della creatinina <10ml/min) la farmacocinetica del midazolam non legato in seguito ad una singola dose per via endovenosa è simile a quella riportata in volontari sani. Tuttavia, dopo infusione prolungata in pazienti in unità di cura intensiva (UCI), la durata media dell'effetto sedativo nella popolazione con insufficienza renale era considerevolmente aumentata molto probabilmente a causa dell'accumulo di  $\alpha$ -idrossi-midazolam glucuronide.

Non ci sono dati specifici in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina sotto 30 ml/min) che ricevono midazolam per l'induzione dell'anestesia.

### Compromissione Epatica

La compromissione epatica riduce la clearance del midazolam somministrato per via endovenosa con un conseguente aumento dell'emivita terminale. Di conseguenza, gli effetti clinici possono essere più forti e prolungati. Il dosaggio di midazolam necessario può essere ridotto e deve essere stabilito un monitoraggio appropriato dei segni vitali. (Vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

Vedere sopra e paragrafo 4.4.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al midazolam, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sedazione cosciente in pazienti con grave insufficienza respiratoria o depressione respiratoria acuta.

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

Il midazolam deve essere somministrato soltanto da specialisti in luogo completamente attrezzato per il monitoraggio ed il supporto della funzione respiratoria e cardiovascolare e da persone specificamente addestrate nel riconoscimento e nella gestione di eventi avversi attesi compresa la rianimazione respiratoria e cardiaca.

Sono state riportate reazioni avverse gravi di tipo cardiorespiratorio. Queste hanno incluso depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio e/o arresto cardiaco. Tali effetti pericolosi per la vita si verificano più facilmente quando l'iniezione viene somministrata troppo rapidamente o quando viene somministrato un alto dosaggio (vedere paragrafo 4.8).

Particolare cautela è necessaria per l'indicazione di sedazione cosciente in pazienti con funzione respiratoria compromessa.

Pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 mesi sono particolarmente vulnerabili all'ostruzione delle vie respiratorie e all'ipoventilazione, per cui sono essenziali una titolazione a piccoli incrementi per raggiungere l'effetto clinico ed un attento monitoraggio della velocità respiratoria e della saturazione dell'ossigeno.



Quando midazolam viene utilizzato per la pre-medicazione, è obbligatoria un'adeguata osservazione del paziente dopo la somministrazione in quanto la sensibilità interindividuale varia e possono verificarsi sintomi di sovradosaggio.

Deve essere usata speciale cautela nel somministrare il midazolam a pazienti ad alto rischio:

- adulti sopra i 60 anni d'età
- pazienti malati cronici o debilitati
- pazienti con insufficienza respiratoria cronica
- pazienti con insufficienza renale cronica, funzionalità epatica ridotta o funzione cardiaca ridotta
- pazienti pediatrici specialmente quelli con instabilità cardiovascolare.

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

Come con ogni sostanza con proprietà deprimenti sul Sistema Nervoso Centrale e/o muscolo-rilassanti, deve essere usata particolare cautela nel somministrare midazolam a pazienti con miastenia grave.

#### *Tolleranza*

Perdita di efficacia è stata riportata quando il midazolam è stato somministrato nella sedazione a lungo termine in unità di cura intensiva (UCI).

#### *Dipendenza*

Quando midazolam è utilizzato nella sedazione a lungo termine in UCI, deve essere tenuta in considerazione la possibilità che possa svilupparsi dipendenza fisica al midazolam. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; è inoltre maggiore in pazienti con anamnesi di abuso di alcool e/o prodotti medicinali (vedere paragrafo 4.8).

#### *Sintomi da astinenza*

Durante il trattamento prolungato con midazolam in UCI, può svilupparsi dipendenza fisica. Di conseguenza, la brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi da astinenza. Possono verificarsi i seguenti sintomi: mal di testa, dolori muscolari, ansia, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, insonnia di rimbalzo, cambiamenti d'umore, allucinazioni e convulsioni. Poiché il rischio di sintomi da astinenza è maggiore dopo la brusca sospensione del trattamento, si raccomanda di diminuire i dosaggi gradualmente.

#### *Amnesia*

Il midazolam causa amnesia anterograda (frequentemente questo effetto è alquanto desiderabile in situazioni quali prima e durante le procedure chirurgiche e diagnostiche), la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata. L'amnesia prolungata può presentare dei problemi in pazienti ambulatoriali, la cui dimissione è prevista dopo l'intervento. Dopo somministrazione di midazolam per via parenterale, i pazienti devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio solo se in presenza di un accompagnatore.

### *Reazioni paradosse*

In seguito al trattamento con midazolam sono state riportate reazioni paradosso come agitazione, movimenti involontari (incluse convulsioni toniche/cloniche e tremolio muscolare), iperattività, ostilità, reazione rabbiosa, aggressività, eccitamento parossistico e aggressioni. Queste reazioni si possono verificare con alte dosi e/o quando l'iniezione è somministrata rapidamente. L'incidenza più alta di tali reazioni è stata riportata in bambini e anziani.

### *Eliminazione alterata di midazolam*

L'eliminazione del midazolam può essere alterata in pazienti che ricevono composti che inibiscono o inducono il CYP3A4 e potrebbe essere necessario aggiustare di conseguenza la dose di midazolam (vedere paragrafo 4.5).

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

### *Neonati prematuri e neonati*

A causa di un aumentato rischio di apnea, è consigliabile estrema cautela nella sedazione di pazienti prematuri e pazienti ex- prematuri non intubati. È necessario un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno.

Nella popolazione neonatale deve essere evitata l'iniezione rapida.

I neonati hanno la funzione degli organi ridotta e/o immatura e sono inoltre vulnerabili agli effetti respiratori profondi e/o prolungati del midazolam.

Sono stati riportati episodi emodinamici avversi nei pazienti pediatrici con instabilità cardiovascolare; in questa popolazione la somministrazione rapida per via endovenosa deve essere evitata.

### *Pazienti pediatrici con meno di 6 mesi:*

In questa popolazione, il midazolam è indicato soltanto per la sedazione in UCI.

Pazienti pediatrici con meno di 6 mesi d'età sono particolarmente vulnerabili all'ostruzione delle vie respiratorie e all'ipoventilazione, per cui sono essenziali una titolazione a piccoli incrementi fino al raggiungimento dell'effetto clinico ed un attento monitoraggio della velocità respiratoria e della saturazione d'ossigeno (vedere anche la sezione sopra "Infanti prematuri").

### *Uso concomitante di alcool/deprimenti del sistema nervoso centrale:*

L'uso concomitante di midazolam con alcool e/o deprimenti del sistema nervoso centrale deve essere evitato. Tale uso concomitante ha il potenziale di aumentare gli effetti clinici di midazolam, tra cui eventualmente una grave sedazione o una depressione respiratoria clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.5).

### *Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:*

L'uso concomitante di Midazolam Accord Healthcare ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali

correlati ad esse come Midazolam Accord Healthcare 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 Midazolam Accord Healthcare 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).

*Anamnesi di abuso di alcool o di prodotti medicinali:*

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

*Criteri per la dimissione*

Dopo la somministrazione di midazolam, i pazienti devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio solo dietro raccomandazione del medico curante e in presenza di un accompagnatore. Dopo le dimissioni, è raccomandabile che il paziente sia accompagnato da qualcuno per far ritorno a casa.

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

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

***Interazioni Farmacocinetiche***

Il midazolam è metabolizzato dal CYP3A4.

Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 hanno il potenziale di aumentare e diminuire rispettivamente le concentrazioni plasmatiche e, di conseguenza, gli effetti di midazolam richiedendo perciò aggiustamenti della dose.

Le interazioni farmacocinetiche con gli inibitori o gli induttori del CYP3A4 sono più pronunciate per via orale se confrontate con midazolam per via endovenosa, soprattutto perché il CYP3A4 è presente anche nel tratto gastrointestinale superiore. Questo perché per via orale sia la clearance sistemica che la disponibilità saranno alterate mentre per via parenterale diventa effettivo soltanto il cambiamento nella clearance sistemica.

Dopo una singola dose di midazolam per via endovenosa, la conseguenza sull'effetto clinico massimo dovuta all'inibizione del CYP3A4 sarà minore mentre la durata dell'effetto può essere prolungata. Ad ogni modo, dopo il dosaggio prolungato di midazolam, sia l'intensità che la durata dell'effetto saranno aumentati in presenza dell'inibizione di CYP3A4.

Non ci sono studi disponibili sulla modulazione di CYP3A4 sulla farmacocinetica di midazolam dopo somministrazione per via rettale ed intramuscolare. Ci si aspetta che queste interazioni siano meno pronunciate per via rettale che per via orale poiché il tratto gastrointestinale viene by-passato mentre dopo la somministrazione per via intramuscolare gli effetti della modulazione del CYP3A4 sostanzialmente non dovrebbero differire da quelli visti con la somministrazione di midazolam per via endovenosa.

È perciò raccomandato di monitorare attentamente gli effetti clinici ed i segni vitali durante l'utilizzo di midazolam, prendendo in considerazione che questi possono essere più forti e durare più a lungo dopo co-somministrazione con un inibitore di CYP3A4, sia che sia somministrato solo una volta. In particolare, la somministrazione di alti dosaggi o di infusioni a lungo termine di midazolam in pazienti che ricevono forti inibitori di CYP3A4, ad es. durante terapia intensiva, possono risultare in effetti ipnotici di lunga durata, ritardata guarigione e depressione respiratoria, per cui saranno necessari aggiustamenti del dosaggio.

Rispetto all'induzione, bisogna considerare che il processo di induzione necessita di diversi giorni per raggiungere l'effetto massimo e di altrettanti giorni per scomparire. Contrariamente ad un trattamento di diversi giorni con un induttore, ci si aspetta che un trattamento a breve termine possa risultare in DDI meno apparente con midazolam. Ad ogni modo, per forti induttori non può essere esclusa un'induzione rilevante anche dopo trattamento a breve termine.

Non è noto che midazolam possa modificare la farmacocinetica di altri farmaci.

### ***Farmaci che inibiscono il CYP3A***

#### *Antifungini Azolici*

- Il Ketoconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam somministrato per via endovenosa di 5 volte mentre l'emivita terminale è aumentata di circa 3 volte. Se il midazolam per via parenterale è co-somministrato con il ketoconazolo un forte inibitore del CYP3A, questo deve essere fatto in una unità di cura intensiva (UCI) o in un ambiente simile che assicuri uno stretto monitoraggio clinico e una gestione medica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Devono essere presi in considerazione un dosaggio ad intervalli ed un aggiustamento del dosaggio, specialmente se viene somministrato più di una singola dose di midazolam per via endovenosa. La stessa raccomandazione può essere applicata anche per altri antifungini azolici (vedere in seguito), poiché, sebbene minori, sono stati riportati aumentati effetti sedativi di midazolam per via endovenosa.
- Il voriconazolo ha aumentato l'esposizione del midazolam per via endovenosa di 3 volte mentre la sua emivita di eliminazione è aumentata di circa 3 volte.
- Il Fluconazolo e l'itraconazolo hanno entrambi aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa di 2-3 volte associato con un aumento nell'emivita terminale di 2.4 volte per l'itraconazolo e 1.5 volte per il fluconazolo, rispettivamente.
- Il posaconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam somministrato per via endovenosa di circa 2 volte.
- Si dovrebbe tenere conto che se midazolam viene somministrato oralmente, la sua esposizione sarà drasticamente più alta che i sopra menzionati, specialmente con ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo.

Le fiale di midazolam non sono indicate per la somministrazione per via orale.

#### *Antibiotici macrolidi*

- L'eritromicina è risultata in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 1.6-2 volte associato con un aumento dell'emivita terminale di midazolam di 1.5-1.8 volte.

- La claritromicina ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam fino a 2.5 volte con un incremento nell'emivita terminale di 1.5-2 volte.

Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale

- Roxitromicina: Sebbene non sia disponibile alcuna informazione su roxitromicina con midazolam per via endovenosa, l'effetto blando della compressa di midazolam per via orale sull'emivita terminale, aumentando del 30%, indica che gli effetti di roxitromicina su midazolam per via endovenosa possono essere minori.

#### *Inibitori della Proteasi dell'HIV*

Saquinavir ed altri inibitori della proteasi dell'HIV: La co-somministrazione di inibitori della proteasi può causare un grande aumento nella concentrazione del midazolam. Durante la co-somministrazione con ritonavir-booster lopinavir, le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa sono aumentate di 5.4 volte, associate ad un simile aumento nell'emivita terminale. Se il midazolam per via parenterale viene co-somministrato con inibitori della proteasi dell'HIV, la regolazione del trattamento deve seguire la descrizione nella sezione sopra per antifungini azolici, relativamente al ketoconazolo.

Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale

Sulla base dei dati per altri inibitori del CYP3A4, ci si aspetta che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più alte quando il midazolam è somministrato oralmente. Di conseguenza gli inibitori della proteasi non devono essere co-somministrati con midazolam somministrato per via orale.

#### *Calcioantagonisti*

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

Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale

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

#### *Medicinali vari/Erbe*

- Atorvastatina ha mostrato un aumento di 1.4 volte nelle concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa in confronto ad un gruppo di controllo.

Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale

- Nefazodone ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale di 4.6 volte con un aumento della sua emivita terminale di 1.6 volte.
- Aprepitant ha aumentato in maniera dose-dipendente le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale di 3.3 volte dopo 80 mg/giorno associato con un aumento dell'emivita terminale di circa 2 volte.

#### ***Farmaci che inducono il CYP3A***

- Rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 60% dopo 7 giorni di rifampicina 600 mg o.d. L'emivita terminale è diminuita del 50-60% circa.

*Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale*

- Rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale del 96% in soggetti sani e i suoi effetti psicomotori erano quasi del tutto persi.
- Carbamazepina/fenitoina: Ripetuti dosaggi di carbamazepina o fenitoina sono risultati in una diminuzione nelle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale fino al 90% e una riduzione dell'emivita terminale del 60%.
- Efavirenz: L'aumento di 5 volte nel rapporto del metabolita  $\alpha$ -idrossi-midazolam generato dal CYP3A4 a midazolam conferma il suo effetto CYP3A4-induttivo.

*Erbe ed alimenti*

- L'iperico (o erba di san Giovanni) ha diminuito le concentrazioni di midazolam di circa il 20-40% associato ad una diminuzione dell'emivita terminale di circa il 15 - 17%. A seconda dello specifico estratto dell'iperico (o erba di san Giovanni), l'effetto CYP3A4-induttivo può variare.

***Interazioni farmacodinamiche Farmaco-Farmaco (DDI)***

La co-somministrazione di midazolam con altri agenti sedativi/ipnotici e deprimenti del sistema nervoso centrale, incluso alcool, può probabilmente risultare in aumentata sedazione e depressione respiratoria.

Esempi includono derivati oppiacei (usati come analgesici, bechici o trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, barbiturici, propofol, chetamina, etomidate, antidepressivi sedativi, antistaminici-H1 non recenti e farmaci antiipertensivi che agiscono a livello centrale.

**Oppioidi:**

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

L'alcool può aumentare marcatamente l'effetto sedativo di midazolam. L'assunzione di alcolici deve essere assolutamente evitata durante la somministrazione di midazolam (vedere paragrafo 4.4).

Il midazolam diminuisce la concentrazione alveolare minima (MAC) degli anestetici per inalazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

Non sono disponibili dati sufficienti sul midazolam per valutare la sua sicurezza durante la gravidanza.

Gli studi animali non hanno indicato un effetto teratogeno, ma ne è stata osservata la fetotossicità come con altre benzodiazepine. Non sono disponibili dati su gravidanze esposte durante i primi due trimestri della gestazione.

È stato riportato che la somministrazione di alte dosi di midazolam nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il parto o quando utilizzato come agente induttore dell'anestesia per il parto cesareo ha prodotto effetti avversi sulla madre o sul feto (rischio di inalazione per la madre, irregolarità nel battito cardiaco del feto, ipotonia, scarsa suzione, ipotermia e depressione respiratoria nel neonato).

Inoltre, infanti nati da madri che hanno ricevuto cronicamente benzodiazepine durante l'ultimo stadio della maternità possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi di astinenza nel periodo postnatale.

Di conseguenza, midazolam può essere usato durante la gravidanza se chiaramente necessario ma è preferibile evitarne l'uso per il parto cesareo.

Il rischio per il neonato deve essere tenuto in considerazione nel caso di somministrazione di midazolam in qualsiasi intervento chirurgico vicino al termine.

Midazolam è escreto nel latte materno in piccole quantità. Le madri che allattano devono essere avvisate di interrompere l'allattamento per 24 ore a seguito della somministrazione di midazolam.

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

Midazolam compromette la capacità di guidare e di usare macchinari.

Sedazione, amnesia, riduzione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guida o di utilizzo di macchinari. Prima di ricevere midazolam, è necessario avvisare il paziente di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino a quando non si è completamente ristabilito. Il medico deve decidere quando queste attività possono essere riprese. Si raccomanda che il paziente venga accompagnato quando ritorna a casa dopo la dimissione.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune:  $\geq 1/10$ ;

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

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

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

Molto raro  $< 1/10.000$

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

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Frequenza non nota	Ipersensibilità, angioedema, shock anafilattico
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Frequenza non nota	Stato confusionale, euforia, allucinazioni Agitazione*, ostilità*, rabbia*, aggressività*, eccitazione* Dipendenza fisica e sindrome da astinenza Abuso
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Frequenza non nota	Movimenti involontari (compresi movimenti

	tonico/clonici e tremori muscolari)*, iperattività *  Sedazione (prolungata e post-operatoria), riduzione della vigilanza, sonnolenza, cefalea, capogiri, atassia, amnesia anterograda**, la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata  Sono state segnalate convulsioni nei neonati e nei neonati prematuri  Convulsioni da sospensione del farmaco
<i>Patologie cardiache</i>	
Frequenza non nota	Arresto cardiaco, bradicardia
<i>Patologie vascolari</i>	
Frequenza non nota	Ipotensione, vasodilatazione, tromboflebite, trombosi
<i>Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche</i>	
Frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo, singhiozzo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Frequenza non nota	Nausea, vomito, costipazione, bocca secca
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Frequenza non nota	Eruzione cutanea, orticaria, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Frequenza non nota	Affaticamento, eritema nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Frequenza non nota	Cadute, fratture***
<i>Circostanze Sociali</i>	
Frequenza non nota	Aggressività*

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

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

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

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



Sono stati riportati gravi eventi avversi cardiorespiratori. E' più probabile che si verifichino incidenti fatali in pazienti adulti di età superiore a 60 anni e in pazienti con preesistente insufficienza respiratoria o compromissione della funzionalità cardiaca, in particolare quando l'iniezione viene effettuata troppo velocemente o quando si somministra un alto dosaggio di farmaco (vedere paragrafo 4.4).

*Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

*Sintomi*

Come altre benzodiazepine, il midazolam causa comunemente sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Un sovradosaggio di midazolam raramente è causa di rischio per la vita se il farmaco viene assunto da solo, ma può portare ad areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e in rari casi al coma. Se insorge il coma, dura generalmente alcune ore ma può essere più protratto e ciclico, soprattutto in pazienti anziani. Gli effetti deprimenti respiratori delle benzodiazepine sono più seri in pazienti con problemi respiratori.

Le benzodiazepine aumentano gli effetti di altri deprimenti del sistema nervoso centrale, incluso l'alcool.

*Trattamento*

Monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure integrative come indicato dallo stato clinico del paziente. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o per gli effetti sul sistema nervoso centrale. Se assunto per via orale l'ulteriore assorbimento dovrebbe essere prevenuto utilizzando un metodo appropriato ad es. trattamento entro 1-2 ore con carbone attivo. Se è utilizzato il carbone attivo è obbligatoria la protezione respiratoria dei pazienti con sonnolenza. In caso di ingestione mista può essere considerata la lavanda gastrica, comunque non come routine.

Se la depressione del sistema nervoso centrale è grave considerare l'utilizzo di flumazenil, un antagonista della benzodiazepina.

Questo dovrebbe essere somministrato solamente sotto strette condizioni di monitoraggio. Ha una emivita breve (un'ora circa), per cui i pazienti a cui viene somministrato il flumazenil necessiteranno di monitoraggio dopo che i suoi effetti saranno scomparsi. Flumazenil deve essere utilizzato con estrema cautela in presenza di farmaci che riducono la soglia di crisi epilettica (ad es. antidepressivi triciclici). Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di flumazenil per ulteriori informazioni sul corretto utilizzo di questo farmaco.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Ipnotici e sedativi. (derivati delle benzodiazepine), codice ATC: N05CD08.

Midazolam è un derivato del gruppo delle imidazobenzodiazepine. La base libera è una sostanza lipofila con bassa solubilità in acqua.

L'azoto basico in posizione 2 dell'anello imidazobenzodiazepinico permette al principio attivo in midazolam di formare sali solubili in acqua con acidi. Questi producono una soluzione stabile e ben tollerata per iniezione o infusione.

L'effetto farmacologico del midazolam è caratterizzato da una breve durata a causa di una rapida trasformazione metabolica in un breve periodo. Midazolam ha un potente effetto sedativo e di induzione del sonno. Inoltre, ha l'effetto di alleviare l'ansia e le convulsioni e di rilassare i muscoli.

Dopo somministrazione per via intramuscolare o endovenosa si verifica un'amnesia anterograda di breve durata (il paziente non si ricorda gli eventi che si sono verificati al tempo della massima attività della sostanza).

## 5.2 Proprietà Farmacocinetiche

### Assorbimento dopo iniezione per via intramuscolare

Il midazolam è assorbito rapidamente e completamente dal tessuto muscolare. Le massime concentrazioni plasmatiche sono raggiunte entro 30 minuti. La biodisponibilità assoluta dopo iniezione per via intramuscolare è di oltre il 90%.

### Assorbimento dopo somministrazione per via rettale

Midazolam è assorbito rapidamente dopo somministrazione per via rettale. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta entro circa 30 minuti. La biodisponibilità assoluta è di circa il 50%.

### Distribuzione

Dopo iniezione per via endovenosa di midazolam, una o due chiare fasi di distribuzione sono chiare dalla curva concentrazione plasmatica-tempo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 0,7–1,2 l/kg.

Il 96-98% di midazolam si trova legato a proteine plasmatiche. La maggior parte del legame alle proteine plasmatiche è attribuibile all'albumina. Il midazolam passa lentamente ed in piccole quantità nel fluido cerebrospinale. È stato mostrato che nell'uomo il midazolam attraversa la placenta ed entra lentamente nella circolazione del feto. Sono state trovate piccole quantità di midazolam nel latte materno umano.

### Metabolismo

Il midazolam è quasi completamente catabolizzato attraverso la biotrasformazione. È stato stimato che il 30-60% della dose viene eliminato attraverso il fegato. Il midazolam viene idrossilato dal citocromo P-450 isoenzima-3A4 ed il metabolita primario nelle urine e nel plasma è l'alfa-idrossi-midazolam. Le concentrazioni plasmatiche dell'alfa-idrossi-midazolam sono il 12% del composto precursore. L'alfa-idrossi-midazolam è farmacologicamente attivo ma contribuisce solo in minima parte (circa il 10%) agli effetti del midazolam somministrato per via endovenosa.

### Eliminazione

In volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam é di 1.5-2.5 ore. La clearance plasmatica é 300-500 ml/min. Il midazolam viene eliminato principalmente attraverso i reni (60-80% della dose somministrata) e viene recuperato come coniugato glucuronide alfa-idrossi-midazolam. Meno dell'1% del dosaggio viene recuperato come sostanza non modificata nelle urine. L'emivita di eliminazione dell'alfa-idrossi-midazolam é al di sotto di un'ora. La cinetica di eliminazione del midazolam é la stessa per infusione endovenosa come dopo l'iniezione in bolo.

#### *Farmacocinetica in pazienti ad alto rischio*

##### *Gli Anziani*

In adulti sopra i 60 anni d'età, l'emivita di eliminazione può prolungarsi fino a quattro volte.

##### *Bambini*

Sebbene la biodisponibilità sia più bassa (5-18%), la velocità di assorbimento per via rettale nei bambini é simile a quella degli adulti. L'emivita di eliminazione dopo somministrazione per via endovenosa e rettale é più breve nei bambini dai 3-10 anni (1-1.5 ore) che negli adulti. La differenza corrisponde all'elevata clearance metabolica dei bambini.

##### *Neonati*

L'emivita di eliminazione nei neonati é in media di 6-12 ore, dovuto presumibilmente all'im maturità del fegato, inoltre la clearance é ridotta (vedere paragrafo 4).

##### *Obesi*

In pazienti obesi, l'emivita media é maggiore che nelle persone non obese (5.9 ore in confronto a 2.3 ore). Questo a causa di un aumento di circa il 50% nel volume di distribuzione corretto per peso corporeo. La clearance é uguale nelle persone obese e non obese.

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

L'emivita di eliminazione nei pazienti con cirrosi può essere prolungata e la clearance più breve che in volontari sani (vedere paragrafo 4).

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

##### *Pazienti malati cronici*

Nel caso di pazienti malati cronici, l'emivita di eliminazione del midazolam é prolungata fino ad un fattore di sei.

##### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

L'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia é più lunga che quella in volontari sani (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono ulteriori dati preclinici rilevanti per il dottore prescrivente oltre all'informazione fornita in altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli Eccipienti**

Cloruro di sodio  
Acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Midazolam soluzione iniettabile o per infusione non deve essere diluito con 6% w/v dextran (con cloruro di sodio 0,9%) in glucosio.

Midazolam soluzione iniettabile o per infusione non deve essere mescolato a soluzioni alcaline per iniezioni. Midazolam precipita in soluzioni contenenti bicarbonato.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di Validità**

4 anni

#### Periodo di validità dopo diluizione

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica delle diluizioni per 24 ore a temperatura ambiente (15 – 25°C) o per 3 giorni da +2 a +8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, le diluizioni devono essere usate immediatamente. Se non usate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di diretta responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore da +2 a +8 °C, a meno che la diluizione non sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito vedere la sezione 6.3.

### **6.5 Natura e Contenuto del contenitore**

Midazolam soluzione per iniezione o infusione 1 mg/ml è contenuto in fiale di vetro trasparente da 5 ml con punto di rottura bianco e banda bianca/blu. Una confezione contiene 10 fiale.

Le fiale sono disponibili in blister/cassetta.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### **Compatibile con le seguenti soluzioni per infusione**

- soluzione cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- soluzione glucosio 50 mg/ml (5%)
- soluzione glucosio 100 mg/ml (10 %)
- soluzione fruttosio 50 mg/ml (5 %)
- soluzione di Ringer
- soluzione di Hartmann

Le fiale di midazolam sono monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La soluzione per iniezione o infusione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione. Dovrebbero essere utilizzate soltanto le soluzioni senza particelle visibili.

In caso di infusione per via endovenosa continua, la soluzione di Midazolam Accord Healthcare per iniezione può essere diluita nell'intervallo tra 0,015 e 0,15 mg per ml con una delle soluzioni menzionate sopra.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona,  
s/n, Edifici Est 6<sup>a</sup> planta  
08039-Barcelona,  
Spagna.

## **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

039235015 - "1 Mg/Ml Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 10 Fiale Da 5 Ml

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

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2010  
Data del rinnovo più recente: 20 Febbraio 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

### **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Midazolam Accord Healthcare 5 mg/ml, Soluzione Iniettabile o per Infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 5 mg di midazolam (come midazolam cloridrato)

<b>Presentazione</b>	<b>1 ml</b>	<b>3 ml</b>	<b>10 ml</b>
<b>Quantità di Midazolam</b>	<b>5 mg</b>	<b>15 mg</b>	<b>50 mg</b>

Eccipiente: Contiene 1,96 mg di sodio (cloruro di sodio) per ml di soluzione iniettabile o per infusione.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per Infusione.

Soluzione chiara, da incolore a giallo chiaro con pH compreso tra 2,9-3,7 e osmolalità da 170 mOsm/kg a 230 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Midazolam é un principio attivo a breve azione sedativa indicato:

#### In adulti:

- SEDAZIONE COSCIENTE 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 UNITÁ DI CURA INTENSIVA

#### In bambini:

- SEDAZIONE COSCIENTE prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale.
- ANESTESIA
  - Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia
- SEDAZIONE IN UNITÁ DI CURA INTENSIVA

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### DOSAGGIO STANDARD

Midazolam é un potente agente sedativo che richiede somministrazione lenta e titolazione. La titolazione é fortemente raccomandata per ottenere il livello di sedazione desiderato in modo sicuro secondo il fabbisogno clinico, lo stato fisico, l'età e le terapie concomitanti. In adulti sopra i 60 anni d'età, in pazienti debilitati o malati cronici e in pazienti pediatrici, il dosaggio deve essere determinato con attenzione e devono essere presi in considerazione i fattori di rischio correlati ad ogni paziente. I dosaggi standard sono indicati nella tabella sottostante.

Ulteriori dettagli sono forniti nel testo sotto la tabella.

Indicazione	Adulti < 60 anni	Adulti ≥ 60 anni / debilitati o malati cronici	Bambini
Sedazione cosciente	<b>per via endovenosa</b> Dosaggio iniziale: 2 - 2,5 mg Dosaggi titolati: 1 mg Dosaggio totale: 3,5–7,5 mg	<b>per via endovenosa</b> Dosaggio iniziale: 0,5–1 mg Dosaggi titolati: 0,5–1 mg Dosaggio totale: <3,5 mg	<b>per via endovenosa in pazienti di età compresa tra 6 mesi–5 anni</b> Dosaggio iniziale: 0,05-0,1 mg/kg Dosaggio totale: < 6 mg <b>per via endovenosa in pazienti di età compresa tra 6-12 anni</b> Dosaggio iniziale: 0,025–0,05 mg/kg Dosaggio totale: <10 mg <b>per via rettale &gt; 6 mesi</b> 0,3–0,5 mg/kg <b>per via intramuscolare 1–15 anni</b> 0,05-0,15 mg/kg
Anestesia premedicazione	<b>per via endovenosa</b> 1-2 mg ripetuta <b>per via intramuscolare</b> 0,07–0,1 mg/kg	<b>per via endovenosa</b> Dosaggio iniziale: 0,5mg Titolazione lenta secondo necessità <b>per via intramuscolare</b> 0,025–0,05 mg/kg	<b>per via rettale &gt; 6 mesi</b> 0,3–0,5 mg/kg <b>per via intramuscolare 1–15 anni</b> 0,08–0,2 mg/kg
Induzione dell'anestesia	<b>per via endovenosa</b> 0,15–0,2 mg/kg (0,3-0,35 senza premedicazione)	<b>per via endovenosa</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 senza premedicazione)	
Componente sedativo in anestesia combinata	<b>per via endovenosa</b> Dosaggi intermittenti di 0,03–0,1 mg/kg o infusione continua di 0,03–0,1 mg/kg/ora	<b>per via endovenosa</b> dosaggi più bassi di quelli raccomandati per adulti di età <60 anni	

Sedazione in UCI	<p><b>per via endovenosa</b>  Dose di carico: 0,03–0,3 mg/kg ad incrementi di 1–2,5 mg  Dose di mantenimento: 0,03-0,2 mg/kg/ora</p>	<p><b>per via endovenosa in neonati prematuri &lt;32 settimane età gestazionale</b>  0,03 mg/kg/ora  <b>per via endovenosa in neonati &gt; 32 settimane e bambini fino ai 6 mesi</b>  0,06 mg/kg/ora  <b>per via endovenosa in pazienti &gt; 6 mesi di età</b>  Dose di carico: 0,05–0,2 mg/kg  Dose di mantenimento: 0,06-0,12 mg/kg/ora</p>
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### DOSAGGIO IN SEDAZIONE COSCIENTE

Per la sedazione cosciente prima di un intervento diagnostico o chirurgico, il midazolam viene somministrato per via endovenosa. La dose deve essere stabilita individualmente e titolata e non deve essere somministrata per iniezione rapida o in bolo singolo. L'insorgenza della sedazione può variare da individuo a individuo a seconda dello stato fisico del paziente e dalle circostanze dettagliate del dosaggio (ad esempio la velocità di somministrazione, la quantità del dosaggio). Se necessario, dosi successive possono essere somministrate secondo le esigenze individuali. L'effetto si manifesta dopo 2 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo è ottenuto da 5 a 10 minuti circa.

#### Adulti

L'iniezione per via endovenosa di midazolam deve essere eseguita lentamente, ad una velocità di 1 mg/30 secondi approssimativamente.

#### *Adulti sotto i 60 anni*

In adulti sotto i 60 anni d'età la dose iniziale va da 2 a 2,5 mg somministrata dai 5 ai 10 minuti prima dell'inizio dell'intervento. Dosi successive di 1 mg possono essere somministrate secondo le necessità. La dose totale media è compresa tra 3,5 e 7,5 mg. Una dose totale superiore ai 5 mg non è generalmente necessaria.

#### *Adulti sopra i 60 anni d'età*

In adulti sopra i 60 anni d'età, in pazienti debilitati o in malati cronici, la dose iniziale deve essere ridotta a 0,5-1,0 mg e somministrata dai 5 ai 10 minuti prima dell'inizio della procedura. Dosi successive da 0,5 a 1 mg possono essere somministrate secondo necessità. Poiché in questi pazienti l'effetto massimo può essere raggiunto meno rapidamente, ulteriori dosaggi di midazolam devono essere titolati molto lentamente e molto attentamente. Una dose totale superiore a 3,5 mg non è generalmente necessaria.

#### *Bambini*

*Somministrazione per via endovenosa:* midazolam deve essere titolato lentamente fino all'effetto clinico desiderato. La dose iniziale di midazolam deve essere somministrata in 2-3 minuti. Bisogna attendere dai 2 ai 5 minuti in più per valutare completamente l'effetto sedativo prima di iniziare la procedura o di ripetere la dose. Nel caso sia necessaria un'ulteriore sedazione, continuare a titolare con piccoli incrementi fino a che si sia raggiunto il livello adeguato di sedazione. Infanti e bambini sotto i 5 anni d'età



potrebbero richiedere dosaggi sostanzialmente più elevati (mg/kg) rispetto a bambini di maggiore età o adolescenti.

- Pazienti pediatrici al di sotto dei 6 mesi d'età: i pazienti pediatrici al di sotto dei 6 mesi d'età sono particolarmente vulnerabili all'ostruzione e all'ipoventilazione delle vie aeree. Per questo motivo, l'uso nella sedazione cosciente deve essere evitato nei bambini al di sotto dei 6 mesi d'età.
- Pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni d'età: la dose iniziale va da 0,05 a 0,1 mg/kg. Può essere necessaria una dose totale fino a 0,6 mg/kg per il raggiungimento dell'effetto desiderato, ma la dose totale non deve superare i 6 mg. Sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione possono essere associati a dosaggi maggiori.
- Pazienti pediatrici dai 6 ai 12 anni d'età: dosaggio iniziale da 0,025 a 0,05 mg/kg. Può essere necessaria una dose totale da 0,4 mg/kg fino ad un massimo di 10 mg. Sedazione prolungata e rischio di ipoventilazione possono essere associati a dosaggi maggiori.
- Pazienti pediatrici dai 12 ai 16 anni d'età: deve essere adottato lo stesso dosaggio somministrato agli adulti.

*Somministrazione per via rettale:* la dose totale di midazolam generalmente è compresa nell'intervallo da 0,3 a 0,5 mg/kg. La somministrazione per via rettale della soluzione in fiala avviene tramite un applicatore di plastica applicato all'estremità della siringa. Se il volume da somministrare è troppo piccolo, si può aggiungere dell'acqua fino ad un volume totale di 10 ml. La dose totale deve essere somministrata una sola volta e deve essere evitata la somministrazione ripetuta per via rettale.

Non è raccomandato l'utilizzo nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, poiché i dati disponibili su questa popolazione sono ancora limitati.

*Somministrazione per via intramuscolare profonda:* i dosaggi usati vanno da 0,05 a 0,15 mg/kg. Una dose totale superiore a 10,0 mg non è generalmente necessaria. Questa via di somministrazione deve essere utilizzata solo in casi eccezionali. La somministrazione per via rettale deve essere utilizzata di preferenza poiché l'iniezione intramuscolare è dolorosa.

In bambini sotto i 15 kg di peso corporeo, le soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori ad 1 mg/ml devono essere evitate. Concentrazioni più alte devono essere diluite a 1 mg/ml.

## DOSAGGIO DI ANESTESIA

### Premedicazione

La premedicazione con midazolam somministrato poco prima di una procedura induce sedazione (induzione alla sonnolenza o all'intorpidimento e sollievo dall'apprensione) e compromissione della memoria preoperatoria.

Midazolam può anche essere somministrato in combinazione con farmaci anticolinergici. Per questa indicazione midazolam deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare, in profondità di una grossa massa muscolare, dai 20 ai 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia, o preferibilmente per via rettale nei bambini (vedere sotto). È obbligatorio un monitoraggio stretto e continuo dei pazienti dopo la

somministrazione della premedicazione poiché la sensibilità individuale può variare e possono manifestarsi sintomi di sovradosaggio.

#### *Adulti*

Per la sedazione preoperatoria e per la compromissione della memoria agli eventi preoperatori, il dosaggio raccomandato per gli adulti di Stato Fisico ASA I e II e sotto i 60 anni è di 1-2 mg per via endovenosa ripetuto secondo le necessità, o da 0.07 a 0.1 mg/kg somministrato per via intramuscolare profonda. La dose deve essere ridotta e stabilita individualmente quando il midazolam è somministrato in adulti sopra i 60 anni d'età, debilitati o in malati cronici. Il dosaggio iniziale raccomandato per via endovenosa è di 0.5 mg e dovrebbe essere titolato lentamente secondo le necessità. È raccomandato un dosaggio da 0.025 a 0.05 mg/kg somministrato in profondità intramuscolare. In caso di contemporanea somministrazione di narcotici la dose di midazolam deve essere ridotta. La dose abituale è compresa tra 2 e 3 mg.

#### *Pazienti pediatrici Neonati e bambini fino ai 6 mesi d'età:*

L'uso nei bambini di età inferiore ai 6 mesi deve essere evitato, poiché i dati disponibili sono ancora limitati.

#### *Bambini sopra i 6 mesi d'età*

Somministrazione per via rettale: La dose totale di midazolam, generalmente compresa tra 0.3 e 0.5 mg/kg deve essere somministrata dai 15 ai 30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia. La somministrazione per via rettale della soluzione in fiala avviene tramite un applicatore di plastica fissato all'estremità della siringa. Se il volume da somministrare è troppo piccolo, si può aggiungere dell'acqua fino ad un volume totale di 10 ml.

*Somministrazione per via intramuscolare profonda:* Poiché l'iniezione intramuscolare è dolorosa, questa via di somministrazione deve essere utilizzata soltanto in casi eccezionali. La somministrazione per via rettale deve essere utilizzata di preferenza. Tuttavia, si è visto che un dosaggio dai 0.08 ai 0.2 mg/kg di midazolam somministrato per via intramuscolare profonda sia efficace e sicuro. In bambini tra 1 e 15 anni, dosaggi proporzionalmente maggiori sono necessari che negli adulti in relazione al peso corporeo.

In bambini sotto i 15 kg di peso corporeo, non sono raccomandate le soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori ad 1 mg/ml. Concentrazioni maggiori devono essere diluite in 1mg/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. Il dosaggio deve essere titolato per ottenere l'effetto desiderato secondo l'età del paziente e lo stato clinico. Quando il midazolam è utilizzato prima o in combinazione ad altri agenti per via endovenosa o per inalazione per l'induzione dell'anestesia, la dose iniziale di ogni agente deve essere significativamente ridotta fino al 25% del dosaggio iniziale degli agenti individuali.

Il livello desiderato di anestesia é raggiunto attraverso una titolazione incrementale (stepwise). La dose di midazolam per via endovenosa per ottenere l'induzione deve essere somministrata lentamente ad incrementi. Ogni incremento di non più di 5 mg deve essere iniettato in 20- 30 secondi lasciando 2 minuti tra i successivi incrementi.

- *Adulti premedicati sotto i 60 anni d'età*

In adulti premedicati sotto i 60 anni d'età, un dosaggio endovenoso di 0,15-0,2 mg/kg è generalmente sufficiente.

- *Adulti non-premedicati sotto i 60 anni d'età*

In adulti non-premedicati sotto i 60 anni il dosaggio potrebbe essere più elevato (da 0,3 a 0,35 mg/kg per via endovenosa) Se necessario per completare l'induzione, possono essere usati incrementi approssimativamente del 25% più elevati del dosaggio iniziale del paziente. In alternativa l'induzione può essere completata con anestetici per inalazione. In casi resistenti, per l'induzione può essere somministrata una dose totale fino a 0,6 mg/kg, ma dosi così elevate possono prolungare il recupero.

- *Adulti premedicati sopra i 60 anni, pazienti debilitati o malati cronici.*

Il dosaggio deve essere significativamente ridotto, ad es. fino a 0,05-0,15 mg/kg somministrato per via endovenosa in 20-30 secondi e lasciando 2 minuti per l'effetto.

- *Adulti non-premedicati sopra i 60 anni d'età*

Adulti non-premedicati sopra i 60 anni generalmente richiedono più midazolam per l'induzione; é raccomandato un dosaggio iniziale da 0,15 a 0,3 mg/kg. Pazienti non-premedicati con gravi malattie sistemiche o con altre debolezze generalmente richiedono dosi più basse di midazolam per l'induzione. Una dose iniziale da 0,15 a 0,25 mg/kg é generalmente sufficiente.

## COMPONENTE SEDATIVO IN ANESTESIA COMBINATA

### Adulti

Midazolam può essere somministrato come componente sedativo in anestesia combinata tramite ulteriori piccole dosi intermittenti per via endovenosa (tra 0,03 e 0,1 mg/kg) oppure infusione continua per via endovenosa di midazolam (tra 0,03 e 0,1 mg/kg/ora) tipicamente in combinazione con analgesici. La dose e gli intervalli tra dosi variano secondo la reazione individuale del paziente.

In adulti sopra i 60 anni d'età, pazienti debilitati o malati cronici, sono necessarie dosi di mantenimento più basse.

## SEDAZIONE IN UNITÁ DI TERAPIA INTENSIVA

Il livello di sedazione desiderato é ottenuto attraverso titolazione incrementale (stepwise) di midazolam seguita da infusione continua oppure in bolo intermittente, secondo il fabbisogno clinico, lo stato fisico, l'età e le terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

### Adulti

Dose di carico per via endovenosa: da 0,03 a 0,3 mg/kg devono essere somministrati lentamente a incrementi. Ogni incremento da 1 a 2,5 mg deve essere iniettato in 20- 30

secondi lasciando 2 minuti tra gli incrementi successivi. In pazienti ipovolemici, vasocostretti od ipotermici la dose di carico deve essere ridotta od omessa.

Quando midazolam viene somministrato con potenti analgesici, questi ultimi devono essere somministrati per primi di modo che gli effetti sedativi del midazolam possano essere titolati con sicurezza sulla base della massima sedazione provocata dall'analgesico.

Dose di mantenimento per via endovenosa: le dosi possono variare da 0,03 a 0,2 mg/kg/ora. In pazienti ipovolemici, vasocostretti o ipotermici la dose di mantenimento deve essere ridotta. Il livello di sedazione deve essere valutato regolarmente. Con la sedazione a lungo termine, può svilupparsi tolleranza e potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio.

*Neonati e i bambini fino ai 6 mesi d'età:*

Midazolam deve essere somministrato come infusione continua per via endovenosa, a partire da 0,03 mg/kg/ora (0,5 µg/kg/min) in neonati prematuri con età gestazionale < 32 settimane, oppure da 0,06 mg/kg/ora (1 µg/kg/min) in neonati prematuri con età gestazionale > 32 settimane e bambini sopra i 6 mesi.

Dosi di carico per via endovenosa devono essere evitate in infanti prematuri, neonati prematuri e bambini fino a 6 mesi, piuttosto, nelle prime ore, l'infusione può scorrere più rapidamente per poter stabilire i livelli plasmatici terapeutici. La velocità di infusione deve essere attentamente e frequentemente rivalutata, in particolare dopo le prime 24 ore in modo da somministrare la dose più bassa possibile e ridurre il rischio di accumulo del farmaco.

È richiesto l'attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno.

*Bambini sopra i 6 mesi d'età*

In pazienti pediatrici intubati e ventilati, deve essere somministrata lentamente una dose di carico da 0,05 a 0,2 mg/kg per via endovenosa almeno da 2 a 3 minuti per raggiungere l'effetto clinico desiderato. Il midazolam non deve essere somministrato velocemente per via endovenosa. La dose di carico è seguita da un'infusione continua per via endovenosa da 0,06 a 0,12 mg/kg/ora (da 1 a 2 µg/kg/min). La velocità di infusione può essere aumentata o diminuita (generalmente del 25% della velocità di infusione iniziale o successiva) secondo le necessità, oppure dosi supplementari di midazolam per via endovenosa possono essere somministrate per aumentare o mantenere l'effetto desiderato.

Quando si inizia un'infusione di midazolam in pazienti danneggiati emodinamicamente, la dose di carico usuale deve essere titolata a piccoli incrementi e il paziente deve essere monitorato per instabilità emodinamica, ad es. ipotensione. Questi pazienti sono inoltre vulnerabili agli effetti depressivi respiratori di midazolam e richiedono un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione dell'ossigeno.

Nei neonati prematuri, neonati e bambini sotto i 15 kg di peso corporeo, devono essere evitate soluzioni di midazolam con concentrazioni maggiori di 1 mg/ml. Concentrazioni maggiori devono essere diluite in 1 mg/ml.

#### *Utilizzo in Popolazioni Speciali*

##### *Danno Renale*

In pazienti con danno renale (clearance della creatinina <10ml/min) la farmacocinetica del midazolam non legato in seguito ad una singola dose per via endovenosa é simile a quella riportata in volontari sani. Tuttavia, dopo infusione prolungata in pazienti in unità di cura intensiva (UCI), la durata media dell'effetto sedativo nella popolazione con insufficienza renale era considerevolmente aumentata molto probabilmente a causa dell'accumulo di  $\alpha$ -idrossi-midazolam glucuronide.

Non ci sono dati specifici in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina sotto 30 ml/min) che ricevono midazolam per l'induzione dell'anestesia.

##### *Compromissione Epatica*

La compromissione epatica riduce la clearance del midazolam somministrato per via endovenosa con un conseguente aumento dell'emivita terminale. Di conseguenza, gli effetti clinici possono essere più forti e prolungati. Il dosaggio di midazolam necessario può essere ridotto e deve essere stabilito un monitoraggio appropriato dei segni vitali. (Vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

Vedere sopra e paragrafo 4.4.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al midazolam, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sedazione cosciente in pazienti con grave insufficienza respiratoria o depressione respiratoria acuta.

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

Il midazolam deve essere somministrato soltanto da specialisti in luogo completamente attrezzato per il monitoraggio ed il supporto della funzione respiratoria e cardiovascolare e da persone specificamente addestrate nel riconoscimento e nella gestione di eventi avversi attesi compresa la rianimazione respiratoria e cardiaca.

Sono state riportate reazioni avverse gravi di tipo cardiorespiratorio. Queste hanno incluso depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio e/o arresto cardiaco. Tali effetti pericolosi per la vita si verificano più facilmente quando l'iniezione viene somministrata troppo rapidamente o quando viene somministrato un alto dosaggio (vedere paragrafo 4.8).

Particolare cautela è necessaria per l'indicazione di sedazione cosciente in pazienti con funzione respiratoria compromessa.

Pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 mesi sono particolarmente vulnerabili all'ostruzione delle vie respiratorie e all'ipoventilazione, per cui sono essenziali una

titolazione a piccoli incrementi per raggiungere l'effetto clinico ed un attento monitoraggio della velocità respiratoria e della saturazione dell'ossigeno.

Quando midazolam viene utilizzato per la premedicazione, è obbligatoria un'adeguata osservazione del paziente dopo la somministrazione in quanto la sensibilità interindividuale varia e possono verificarsi sintomi di sovradosaggio.

Deve essere usata speciale cautela nel somministrare il midazolam a pazienti ad alto rischio:

- Adulti sopra i 60 anni d'età
- pazienti malati cronici o debilitati
- pazienti con insufficienza respiratoria cronica
- pazienti con insufficienza renale cronica, funzionalità epatica ridotta o funzione cardiaca ridotta
- pazienti pediatrici, specialmente quelli con instabilità cardiovascolare.

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

Come con ogni sostanza con proprietà deprimenti sul sistema nervoso centrale e/o muscolo-rilassanti, deve essere usata particolare cautela nel somministrare midazolam a pazienti con miastenia grave.

#### *Tolleranza*

Perdita di efficacia è stata riportata quando il midazolam è stato somministrato nella sedazione a lungo termine in unità di cura intensiva (UCI).

#### *Dipendenza*

Quando midazolam è utilizzato nella sedazione a lungo termine in UCI, deve essere tenuta in considerazione la possibilità che possa svilupparsi dipendenza fisica al midazolam. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; è inoltre maggiore in pazienti con anamnesi di abuso di alcool e/o prodotti medicinali (vedere paragrafo 4.8).

#### *Sintomi da astinenza*

Durante il trattamento prolungato con midazolam in UCI può svilupparsi dipendenza fisica. Di conseguenza, la brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi da astinenza. Possono verificarsi i seguenti sintomi: mal di testa, dolori muscolari, ansietà, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, insonnia di rimbalzo, cambiamenti d'umore, allucinazioni e convulsioni. Poiché il rischio di sintomi da astinenza è maggiore dopo la brusca sospensione del trattamento, si raccomanda di diminuire i dosaggi gradualmente.

#### *Amnesia*

Il midazolam causa amnesia anterograda (frequentemente questo effetto è alquanto desiderabile in situazioni quali: prima e durante le procedure chirurgiche e diagnostiche), la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata. L'amnesia prolungata può presentare dei problemi in pazienti ambulatoriali, la cui dimissione è prevista dopo l'intervento. Dopo somministrazione di midazolam per via parenterale, i

pazienti devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio solo se in presenza di un accompagnatore.

#### *Reazioni paradosse*

In seguito al trattamento con midazolam sono state riportate reazioni paradosso come agitazione, movimenti involontari (incluse convulsioni toniche/cloniche e tremolio muscolare), iperattività, ostilità, reazione rabbiosa, aggressività, eccitamento parossistico e aggressioni. Queste reazioni si possono verificare con alte dosi e/o quando l'iniezione è somministrata rapidamente. L'incidenza più alta di tali reazioni è stata riportata in bambini e anziani.

#### *Eliminazione alterata di midazolam*

L'eliminazione del midazolam può essere alterata in pazienti che ricevono composti che inibiscono o inducono il CYP3A4 e potrebbe essere necessario aggiustare di conseguenza la dose di midazolam (vedere paragrafo 4.5).

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

#### *Neonati prematuri e neonati*

A causa di un aumentato rischio di apnea, è consigliabile estrema cautela nella sedazione di pazienti prematuri e pazienti ex- prematuri non intubati. È necessario un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno.

Nella popolazione neonatale deve essere evitata l'iniezione rapida.

I neonati hanno la funzione degli organi ridotta e/o immatura e sono inoltre vulnerabili agli effetti respiratori profondi e/o prolungati del midazolam.

Sono stati riportati episodi emodinamici avversi nei pazienti pediatrici con instabilità cardiovascolare; in questa popolazione la somministrazione rapida per via endovenosa deve essere evitata.

#### *Pazienti pediatrici con meno di 6 mesi:*

In questa popolazione, il midazolam è indicato soltanto per la sedazione in UCI.

Pazienti pediatrici con meno di 6 mesi di età sono particolarmente vulnerabili all'ostruzione delle vie respiratorie e all'ipoventilazione, per cui sono essenziali una titolazione a piccoli incrementi fino al raggiungimento dell'effetto clinico ed un attento monitoraggio della velocità respiratoria e della saturazione d'ossigeno (vedere anche la sezione sopra "Infanti prematuri").

#### *Uso concomitante di alcool/deprimenti del sistema nervoso centrale:*

L'uso concomitante di midazolam con alcool o/e deprimenti del sistema nervoso centrale deve essere evitato. Tale uso concomitante ha il potenziale di aumentare gli effetti clinici di midazolam, tra cui eventualmente una grave sedazione o una depressione respiratoria clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.5).

#### *Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:*

L'uso concomitante di Midazolam Accord Healthcare ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali

correlati ad essecome Midazolam Accord Healthcare 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 Midazolam Accord Healthcare 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).

*Anamnesi di abuso di alcool o di prodotti medicinali:*

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

*Criteri del per la dimissione*

Dopo la somministrazione di midazolam, i pazienti devono essere dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio solo dietro raccomandazione del medico curante e in presenza di un accompagnatore. Dopo le dimissioni, è raccomandabile che il paziente sia accompagnato da qualcuno per far ritorno a casa.

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

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

***Interazioni Farmacocinetiche***

Il midazolam è metabolizzato dal CYP3A4.

Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 hanno il potenziale di aumentare e diminuire rispettivamente le concentrazioni plasmatiche e, di conseguenza, gli effetti di midazolam, richiedendo perciò aggiustamenti della dose.

Le interazioni farmacocinetiche con gli inibitori o gli induttori del CYP3A4 sono più pronunciate per via orale se confrontate con midazolam per via endovenosa, soprattutto perchè il CYP3A4 è presente anche nel tratto gastrointestinale superiore. Questo perchè per via orale sia la clearance sistemica che la disponibilità saranno alterate mentre per via parenterale diventa effettivo soltanto il cambiamento nella clearance sistemica.

Dopo una dose singola di midazolam per via endovenosa, la conseguenza sull'effetto clinico massimo dovuta all'inibizione del CYP3A4 sarà minore mentre la durata dell'effetto può essere prolungata. Ad ogni modo, dopo il dosaggio prolungato di midazolam, sia l'intensità che la durata dell'effetto saranno aumentati in presenza dell'inibizione di CYP3A4.

Non ci sono studi disponibili sulla modulazione di CYP3A4 sulla farmacocinetica di midazolam dopo somministrazione per via rettale ed intramuscolare. Ci si aspetta che queste interazioni siano meno pronunciate per via rettale che per via orale poiché il tratto gastrointestinale viene by-passato mentre dopo la somministrazione per via intramuscolare gli effetti della modulazione del CYP3A4 sostanzialmente non dovrebbero differire da quelli visti con la somministrazione di midazolam per via endovenosa.



È perciò raccomandato di monitorare attentamente gli effetti clinici ed i segni vitali durante l'utilizzo di midazolam, prendendo in considerazione che questi possono essere più forti e durare più a lungo dopo co-somministrazione con un inibitore di CYP3A4, sia che sia somministrato solo una volta. In particolare, la somministrazione di alti dosaggi o di infusioni a lungo termine di midazolam in pazienti che ricevono forti inibitori di CYP3A4, ad es. durante terapia intensiva, possono risultare in effetti ipnotici di lunga durata, ritardata guarigione e depressione respiratoria, per cui saranno necessari aggiustamenti del dosaggio. Rispetto all'induzione, bisogna considerare che il processo di induzione necessita di diversi giorni per raggiungere l'effetto massimo e di altrettanti giorni per scomparire. Contrariamente ad un trattamento di diversi giorni con un induttore, ci si aspetta che un trattamento a breve termine possa risultare in DDI meno apparente con midazolam. Ad ogni modo, per forti induttori non può essere esclusa un'induzione rilevante anche dopo trattamento a breve termine. Non è noto che midazolam possa modificare la farmacocinetica di altri farmaci.

*Farmaci che inibiscono il CYP3A*

#### *Antifungini Azolici*

- Il Ketoconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam somministrato per via endovenosa di 5 volte mentre l'emivita terminale è aumentata di circa 3 volte. Se il midazolam per via parenterale è co-somministrato con il ketoconazolo un forte inibitore del CYP3A, questo deve essere fatto in una unità di cura intensiva (UCI) o in un ambiente simile che assicuri uno stretto monitoraggio clinico e una gestione medica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Devono essere presi in considerazione un dosaggio ad intervalli ed un aggiustamento del dosaggio, specialmente se viene somministrato più di una singola dose di midazolam per via endovenosa. La stessa raccomandazione può essere applicata anche per altri antifungini azolici (vedere in seguito), poiché, sebbene minori, sono stati riportati aumentati effetti sedativi di midazolam per via endovenosa.
- Il voriconazolo ha aumentato l'esposizione del midazolam per via endovenosa di 3 volte mentre la sua emivita di eliminazione è aumentata di circa 3 volte.
- Il fluconazolo e l'itraconazolo hanno entrambi aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa di 2 – 3 volte associato con un aumento nell'emivita terminale di 2.4 volte per itraconazole e 1.5 volte per il fluconazolo, rispettivamente.
- Il posaconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 2 volte.
- Si dovrebbe tenere conto che se midazolam viene somministrato oralmente, la sua esposizione sarà drasticamente più alta che i sopra menzionati, specialmente con ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo.

*Le fiale di midazolam non sono indicate per la somministrazione per via orale.*

#### *Antibiotici macrolidi*

- L'eritromicina è risultata in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 1.6 – 2 volte associato con un aumento dell'emivita terminale di midazolam di 1.5-1.8 volte.
- La claritromicina ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam fino a 2.5 volte con un incremento nell'emivita terminale di 1.5-2 volte.

#### *Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale*

- Roxitromicina: Sebbene non sia disponibile alcuna informazione su roxitromicina con midazolam per via endovenosa, l'effetto blando della compressa di midazolam per via orale sull'emivita terminale, aumentando del 30%, indica che gli effetti di roxitromicina su midazolam per via endovenosa possono essere minori.

#### *Inibitori della Proteasi dell'HIV*

Saquinavir ed altri inibitori della proteasi dell'HIV: La co-somministrazione di inibitori della proteasi può causare un grande aumento nella concentrazione del midazolam. Durante la co-somministrazione con ritonavir-booster lopinavir, le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa sono aumentate di 5.4 volte, associato ad un simile aumento nell'emivita terminale. Se il midazolam per via parenterale viene co-somministrato con inibitori della proteasi dell'HIV, la regolazione del trattamento deve seguire la descrizione nella sezione sopra per antifungini azolici, relativamente al ketoconazolo.

#### *Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale*

Sulla base dei dati per altri inibitori del CYP3A4, ci si aspetta che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più alte quando il midazolam è somministrato oralmente. Di conseguenza gli inibitori della proteasi non devono essere co-somministrati con midazolam somministrato per via orale.

#### *Calcioantagonisti*

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

#### *Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale*

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

#### *Medicinali vari/Erbe*

- Atorvastatina ha mostrato un aumento di 1.4 volte nelle concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa in confronto ad un gruppo di controllo.

#### *Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale*

- Nefazodone ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale di 4.6 volte con un aumento della sua emivita terminale di 1.6 volte.
- Aprepitant ha aumentato in maniera dose-dipendente le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale di 3.3 volte dopo 80 mg/giorno associato con un aumento dell'emivita terminale di circa 2 volte.

#### *Farmaci che inducono CYP3A*

- Rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 60% dopo 7 giorni di rifampicina 600 mg o.d. L'emivita terminale è diminuita del 50-60% circa.

#### *Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale*

- Rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale del 96% in soggetti sani e i suoi effetti psicomotori erano quasi del tutto persi.
- Carbamazepina / fenitoina: Ripetuti dosaggi di carbamazepina o fenitoina sono risultati in una diminuzione nelle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale fino al 90% e una riduzione dell'emivita terminale del 60%.
- Efavirenz: L'aumento di 5 volte nel rapporto del metabolita  $\alpha$ -idrossi-midazolam generato dal CYP3A4 a midazolam conferma il suo effetto CYP3A4-induttivo.

#### *Erbe ed alimenti*

- L'iperico (o erba di san Giovanni) ha diminuito le concentrazioni di midazolam di circa il 20-40% associato ad una diminuzione dell'emivita terminale di circa il 15 - 17%. A seconda dello specifico estratto dell'iperico (o erba di san Giovanni), l'effetto CYP3A4-induttivo può variare.

#### *Interazioni farmacodinamiche Farmaco-Farmaco (DDI)*

La co-somministrazione di midazolam con altri agenti sedativi/ipnotici e deprimenti del sistema nervoso centrale, incluso alcool, può probabilmente risultare in aumentata sedazione e depressione respiratoria.

Esempi includono derivati oppiacei (usati come analgesici, bechici o trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, barbiturici, propofol, chetamina, etomidate, antidepressivi sedativi, antistaminici-H1 non recenti e farmaci antiipertensivi che agiscono a livello centrale.

#### Oppioidi:

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

L'alcool può aumentare marcatamente l'effetto sedativo di midazolam. L'assunzione di alcolici deve essere assolutamente evitata durante la somministrazione di midazolam (vedere paragrafo 4.4).

Il midazolam diminuisce la concentrazione alveolare minima (MAC) degli anestetici per inalazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

Non sono disponibili dati sufficienti sul midazolam per valutare la sua sicurezza durante la gravidanza.

Gli studi animali non hanno indicato un effetto teratogeno, ma ne è stata osservata la fetotossicità come con altre benzodiazepine. Non sono disponibili dati su gravidanze esposte durante i primi due trimestri della gestazione.

È stato riportato che la somministrazione di alte dosi di midazolam nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il parto o quando utilizzato come agente induttore dell'anestesia per il parto cesareo ha prodotto effetti avversi sulla madre o sul feto (rischio di inalazione per la madre, irregolarità nel battito cardiaco del feto, ipotonia, scarsa suzione, ipotermia e depressione respiratoria nel neonato).

Inoltre, infanti nati da madri che hanno ricevuto cronicamente benzodiazepine durante l'ultimo stadio della maternità possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi di astinenza nel periodo postnatale.

Di conseguenza, midazolam può essere usato durante la gravidanza se chiaramente necessario ma è preferibile evitarne l'uso per il parto cesareo.

Il rischio per il neonato deve essere tenuto in considerazione nel caso di somministrazione di midazolam in qualsiasi intervento chirurgico vicino al termine.

Midazolam è escreto in piccole quantità nel latte materno. Le madri che allattano devono essere avvisate di interrompere l'allattamento per 24 ore a seguito della somministrazione di midazolam.

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

Midazolam compromette la capacità di guidare e di usare macchinari.

Sedazione, amnesia, riduzione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guida o di utilizzo di macchinari. Prima di ricevere midazolam, è necessario avvisare il paziente di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino a quando non si è completamente ristabilito. Il medico deve decidere quando queste attività possono essere riprese. Si raccomanda che il paziente venga accompagnato quando ritorna a casa dopo la dimissione.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune:  $\geq 1/10$ ;

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

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

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

Molto raro  $< 1/10.000$

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

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Frequenza non nota	Ipersensibilità, angioedema, shock anafilattico
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Frequenza non nota	Stato confusionale, euforia, allucinazioni Agitazione*, ostilità*, rabbia*, aggressività*, eccitazione* Dipendenza fisica e sindrome da astinenza Abuso
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Frequenza non nota	Movimenti involontari (compresi movimenti tonico/clonici e tremori muscolari)*, iperattività *  Sedazione (prolungata e post-operatoria), riduzione della vigilanza, sonnolenza, cefalea, capogiri, atassia, amnesia anterograda**, la cui durata è direttamente

	correlata alla dose somministrata  Sono state segnalate convulsioni nei neonati e nei neonati prematuri  Convulsioni da sospensione del farmaco
<i>Patologie cardiache</i>	
Frequenza non nota	Arresto cardiaco, bradicardia
<i>Patologie vascolari</i>	
Frequenza non nota	Ipotensione, vasodilatazione, tromboflebite, trombosi
<i>Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche</i>	
Frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo, singhiozzo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Frequenza non nota	Nausea, vomito, costipazione, bocca secca
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Frequenza non nota	Eruzione cutanea, orticaria, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Frequenza non nota	Affaticamento, eritema nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	
Frequenza non nota	Cadute, fratture***
<i>Circostanze Sociali</i>	
Frequenza non nota	Aggressività*

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

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

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

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

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

particolare quando l'iniezione viene effettuata troppo velocemente o quando si somministra un alto dosaggio di farmaco (vedere paragrafo 4.4).

*Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

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

## **4.9 Sovradosaggio**

*Sintomi*

Come altre benzodiazepine, il midazolam causa comunemente sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Un sovradosaggio di midazolam raramente è causa di rischio per la vita se il farmaco viene assunto da solo, ma può portare ad areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e in rari casi al coma. Se insorge il coma, dura generalmente alcune ore ma può essere più protratto e ciclico, soprattutto in pazienti anziani. Gli effetti deprimenti respiratori delle benzodiazepine sono più seri in pazienti con problemi respiratori.

Le benzodiazepine aumentano gli effetti di altri deprimenti del sistema nervoso centrale, incluso l'alcool.

*Trattamento*

Monitorare i segni vitali del paziente e istituire misure integrative come indicato dallo stato clinico del paziente. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o per gli effetti sul sistema nervoso centrale. Se assunto per via orale, l'ulteriore assorbimento dovrebbe essere prevenuto utilizzando un metodo appropriato ad es. trattamento entro 1-2 ore con carbone attivo. Se è utilizzato il carbone attivo è obbligatoria la protezione respiratoria dei pazienti con sonnolenza. In caso di ingestione mista può essere considerata la lavanda gastrica, comunque non come routine.

Se la depressione del sistema nervoso centrale è grave considerare l'utilizzo di flumazenil, un antagonista della benzodiazepina.

Questo dovrebbe essere somministrato solamente sotto strette condizioni di monitoraggio. Ha una emivita breve (un'ora circa), per cui i pazienti a cui viene somministrato il flumazenil necessiteranno di monitoraggio dopo che i suoi effetti saranno scomparsi. Flumazenil deve essere utilizzato con estrema cautela in presenza di farmaci che riducono la soglia di crisi epilettica (ad es. antidepressivi triciclici). Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di flumazenil per ulteriori informazioni sul corretto utilizzo di questo farmaco.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Ipnotici e sedativi. (derivati delle benzodiazepine), codice ATC: N05CD08.

Midazolam è un derivato del gruppo delle imidazobenzodiazepine. La base libera è una sostanza lipofila con bassa solubilità in acqua.

L'azoto basico in posizione 2 dell'anello imidazobenzodiazepinico permette al principio attivo in midazolam di formare sali solubili in acqua con acidi. Questi producono una soluzione stabile e ben tollerata per iniezione o infusione.

L'effetto farmacologico del midazolam è caratterizzato da una breve durata a causa di una rapida trasformazione metabolica in un breve periodo. Midazolam ha un potente effetto sedativo e di induzione del sonno. Inoltre, ha l'effetto di alleviare l'ansia e le convulsioni e di rilassare i muscoli.

Dopo somministrazione per via intramuscolare o endovenosa si verifica un'amnesia anterograda di breve durata (il paziente non si ricorda gli eventi che si sono verificati al tempo della massima attività della sostanza).

## 5.2 Proprietà Farmacocinetiche

### Assorbimento dopo iniezione per via intramuscolare

Il midazolam è assorbito rapidamente e completamente dal tessuto muscolare. Le massime concentrazioni plasmatiche sono raggiunte entro 30 minuti. La biodisponibilità assoluta dopo iniezione per via intramuscolare è di oltre il 90%.

### Assorbimento dopo somministrazione per via rettale

Midazolam è assorbito rapidamente dopo somministrazione per via rettale. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta entro circa 30 minuti. La biodisponibilità assoluta è di circa il 50%.

### Distribuzione

Dopo iniezione per via endovenosa di midazolam, una o due chiare fasi di distribuzione sono chiare dalla curva concentrazione plasmatica-tempo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 0,7-1,2 l/kg.

Il 96-98% di midazolam si trova legato a proteine plasmatiche. La maggior parte del legame alle proteine plasmatiche è attribuibile all'albumina. Il midazolam passa lentamente ed in piccole quantità nel fluido cerebrospinale. È stato mostrato che nell'uomo il midazolam attraversa la placenta ed entra lentamente nella circolazione del feto. Sono state trovate piccole quantità di midazolam nel latte materno umano.

### Metabolismo

Il midazolam è quasi completamente catabolizzato attraverso la biotrasformazione. È stato stimato che il 30-60% della dose viene eliminato attraverso il fegato. Il midazolam viene idrossilato dal citocromo P-450 isoenzima-3A4 ed il metabolita primario nelle urine e nel plasma è l'alfa-idrossi-midazolam. Le concentrazioni plasmatiche dell'alfa-idrossi-midazolam sono il 12% del composto precursore. L'alfa-idrossi-midazolam è farmacologicamente attivo ma contribuisce solo in minima parte (circa il 10%) agli effetti del midazolam somministrato per via endovenosa.

### Eliminazione

In volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam è di 1.5-2.5 ore. La clearance plasmatica è 300-500 ml/min. Il midazolam viene eliminato principalmente attraverso i

reni (60-80% della dose somministrata) e viene recuperato come coniugato glucuronide alfa-idrossi-midazolam. Meno dell'1% del dosaggio viene recuperato come sostanza non modificata nelle urine. L'emivita di eliminazione dell'alfa-idrossi-midazolam è al di sotto di un'ora. La cinetica di eliminazione del midazolam è la stessa per infusione endovenosa come dopo l'iniezione in bolo.

#### *Farmacocinetica in pazienti ad alto rischio*

##### *Gli Anziani*

In adulti sopra i 60 anni d'età, l'emivita di eliminazione può prolungarsi fino a quattro volte.

##### *Bambini*

Sebbene la biodisponibilità sia più bassa (5-18%), la velocità di assorbimento per via rettale nei bambini è simile a quella degli adulti. L'emivita di eliminazione dopo somministrazione per via endovenosa e rettale è più breve nei bambini dai 3-10 anni (1-1.5 ore) che negli adulti. La differenza corrisponde all'elevata clearance metabolica dei bambini.

##### *Neonati*

L'emivita di eliminazione nei neonati è in media di 6-12 ore, dovuto presumibilmente all'immaturità del fegato, inoltre la clearance è ridotta (vedere paragrafo 4).

##### *Obesi*

In pazienti obesi, l'emivita media è maggiore che nelle persone non obese (5.9 ore in confronto a 2.3 ore). Questo a causa di un aumento di circa il 50% nel volume di distribuzione corretto per peso corporeo. La clearance è uguale nelle persone obese e non obese.

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

L'emivita di eliminazione nei pazienti con cirrosi può essere prolungata e la clearance più breve che in volontari sani (vedere paragrafo 4).

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

##### *Pazienti malati cronici*

Nel caso di pazienti malati cronici, l'emivita di eliminazione del midazolam è prolungata fino ad un fattore di sei.

##### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

L'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia è più lunga che quella in volontari sani (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non ci sono ulteriori dati preclinici rilevanti per il dottore prescrivente oltre all'informazione fornita in altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli Eccipienti**

Cloruro di sodio  
Acido cloridrico concentrato (per l'aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Midazolam soluzione iniettabile o per infusione non deve essere diluito con 6% w/v dextran (con cloruro di sodio 0,9%) in glucosio.  
Midazolam soluzione iniettabile o per infusione non deve essere mescolato a soluzioni alcaline per iniezioni. Midazolam precipita in soluzioni contenenti bicarbonato.

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati sezione nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di Validità**

4 anni

#### Periodo di validità dopo diluizione

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica delle diluizioni per 24 ore a temperatura ambiente (15 – 25°C) o per 3 giorni da +2 a +8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, le diluizioni devono essere usate immediatamente. Se non usate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di diretta responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore da +2 a +8 °C, a meno che la diluizione non sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito vedere la sezione 6.3.

### **6.5 Natura e Contenuto del contenitore**

Per 1 ml,

Midazolam soluzione iniettabile o per infusione 5 mg/ml è contenuto in fiale di vetro trasparente da 1 ml Tipo - I con punto di rottura bianco e banda bianca/gialla. Una confezione contiene 10 fiale.

Per 3 ml,

Midazolam soluzione iniettabile o per infusione 5 mg/ml è contenuto in fiale di vetro trasparente da 3 ml Tipo I con punto di rottura bianco e banda bianca/blu. Una confezione contiene 10 fiale.

Per 10 ml,  
Midazolam soluzione iniettabile o per infusione 5 mg/ml é contenuto in fiale di vetro trasparente da 10 ml Tipo - I con punto di rottura bianco e banda bianca/rossa. Una confezione contiene 1 fiala.

Le fiale sono disponibili in blister/cassetta.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### **Compatibile con le seguenti soluzioni per infusione**

- soluzione cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- soluzione glucosio 50 mg/ml (5%)
- soluzione glucosio 100 mg/ml (10 %)
- soluzione fruttosio 50 mg/ml (5 %)
- soluzione di Ringer
- soluzione di Hartmann

Le fiale di midazolam sono monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. La soluzione iniettabile o per infusione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione. Dovrebbero essere utilizzate soltanto le soluzioni senza particelle visibili.

In caso di infusione per via endovenosa continua, la soluzione di Midazolam Accord Healthcare per iniezione deve essere diluita nell'intervallo tra 0,015 e 0,15 mg per ml con una delle soluzioni menzionate sopra.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona,  
s/n, Edifici Est 6<sup>a</sup> planta  
08039-Barcelona,  
Spagna.

## **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

039235027 - "5 Mg/ML Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 10 Fiale Da 1 ML  
039235039 - "5 Mg/ML Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 10 Fiale Da 3 ML  
039235041 - "5 Mg/ML Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 1 Fiala Da 10 ML  
039235054 - "5 Mg/ML Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 10 Fiale Da 10 ML

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

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2010

Data del rinnovo più recente: 20 Febbraio 2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco