

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midazolam Accord 1 mg/ml, Soluzione Iniettabile o per Infusione in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene midazolam cloridrato che corrisponde a 1 mg di midazolam. Ogni siringa preriempita da 5 ml contiene midazolam cloridrato che corrisponde a 5 mg di midazolam.

Eccipiente con effetto noto: 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 in siringa preriempita (graduazione 0,1 ml).

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 Accord é un sedativo a breve durata d'azione che è 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 TERAPIA 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 TERAPIA INTENSIVA

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**La somministrazione di Midazolam Accord è raccomandata negli adulti e nei bambini di età uguale o superiore ai 12 anni.**

#### 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 (≥ 12 anni di età)
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 come negli adulti</b>  <b>per via intramuscolare</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 intramuscolare</b> 0,07-0,1 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	<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		<b>per via endovenosa</b> Dose di carico: 0,05-0,2 mg/kg Dose di mantenimento: 0,03-0,12 mg/kg/ora

#### 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.

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.

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 (≥ 12 anni di età):*

*Somministrazione per via endovenosa:* Midazolam Accord 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

- Pazienti pediatrici dai 12 anni d'età in su: deve essere adottato lo stesso dosaggio somministrato agli adulti.

*Somministrazione per via intramuscolare:* 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.

### 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.

*Bambini dai 12 anni d'età in su:*

*Somministrazione per via intramuscolare:* Poiché l'iniezione intramuscolare è dolorosa, questa via di somministrazione deve essere usata solamente in casi eccezionali. Un intervallo di dose da 0,07 a 0,1 mg/kg di midazolam somministrato per via intramuscolare si è dimostrato essere efficace e sicuro.

## 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.

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

- *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* 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 Unità 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.

#### *Bambini dai 12 anni d'età in su:*

In pazienti pediatrici intubati e ventilati, una dose di carico da 0,05 a 0,2 mg/kg e.v. deve essere somministrata lentamente per almeno 2 o 3 minuti per stabilire l'effetto clinico desiderato. Midazolam non deve essere somministrato come dose endovenosa rapida. La dose di carico è seguita da una continua infusione endovenosa da 0,03 a 0,12 mg/kg/h (da 0,5 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 necessità, o dosi endovenose supplementari di midazolam possono essere somministrate per aumentare o mantenere l'effetto desiderato.

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

#### Utilizzo in Popolazioni Speciali

##### *Danno Renale*

In pazienti con danno renale grave midazolam può essere accompagnato da una sedazione maggiormente pronunciata e prolungata che possibilmente include depressione respiratoria e cardiovascolare clinicamente rilevante. Midazolam deve quindi essere dosata attentamente in questi pazienti e titolato per l'effetto desiderato.

##### *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*

Midazolam Accord non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 12 anni di età, poiché la graduazione inferiore della siringa preriempita non consente un'accurata somministrazione del prodotto in questa popolazione. Tuttavia, altre formulazioni di midazolam sono disponibili per l'uso in questa popolazione.

**Quando la quantità di farmaco da iniettare deve essere regolata in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto eliminando l'eccesso prima dell'iniezione in caso di iniezione in bolo, e.v. o i.m.**

### **4.3 Controindicazioni**

Midazolam non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità nota alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli **eccipienti** del medicinale.

L'uso di questo medicinale per la sedazione cosciente in pazienti con grave insufficienza respiratoria o depressione respiratoria acuta.

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

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).

Le benzodiazepine non sono raccomandate per il trattamento primario di patologie psicotiche.

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

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 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 compromessa (le benzodiazepine possono fare precipitare o esacerbare l'encefalopatia in pazienti con grave compromissione epatica) o funzionalità cardiaca compromessa.
- pazienti pediatrici specialmente quelli con instabilità cardiovascolare.

Questi pazienti ad alto rischio richiedono dosaggi più bassi (vedere paragrafo 4.2) e devono essere costantemente monitorati per rilevare i primi segni di alterazione delle funzioni vitali. Come con ogni sostanza con proprietà depressive sul Sistema Nervoso Centrale e/o -miorilassanti, deve essere usata particolare cautela nel somministrare midazolam a pazienti con miastenia grave.

#### *Tolleranza*

Una perdita di efficacia è stata riportata quando midazolam è stato somministrato come sedativo a lungo termine nelle 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 di astinenza. Possono verificarsi i seguenti sintomi: cefalea, diarrea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, disturbi del sonno, cambiamenti d'umore, allucinazioni e convulsioni. In casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: depersonalizzazione, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, rumore e contatto fisico. Poiché il rischio di sintomi da astinenza è maggiore dopo una brusca sospensione del trattamento, si raccomanda di diminuire i dosaggi gradualmente.

#### *Amnesia*

Il midazolam causa amnesia anterograda (spesso 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 la 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 paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, movimenti involontari (incluse convulsioni toniche/cloniche e tremore muscolare), iperattività, ostilità, delusione, collera, aggressività, ansia, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri effetti comportamentali avversi, eccitamento parossistico e assalto. 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. In tal caso l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione.

#### *Eliminazione alterata di midazolam*

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

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

#### *Apnea del sonno*

L'iniezione di Midazolam deve essere usata con estrema cautela nei pazienti con sindrome dell'apnea notturna e i pazienti devono essere regolarmente monitorati.

#### *Uso concomitante di alcol/depressori del sistema nervoso centrale:*

L'uso concomitante di midazolam con alcol e/o depressori 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).

#### *Anamnesi di abuso di alcool o di farmaci:*

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

#### Criteria 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 dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

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

#### *Interazioni Farmacocinetiche*

Il midazolam è metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Gli inibitori e gli induttori del CYP3A 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. Tuttavia, 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 intramuscolare. 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 finale 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 di midazolam per via endovenosa di 3-4 volte mentre la sua emivita di eliminazione è aumentata di circa 3 volte.
- Il Fluconazolo e l'itraconazolo hanno entrambi aumentato le concentrazioni plasmatiche di 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 per via orale, la sua esposizione sarà drasticamente superiore a quelle sopra menzionate, specialmente con ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo.

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

#### *Antibiotici macrolidi*

- L'eritromicina é risultata in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 1,6–2 volte associato con un aumento dell'emivita finale 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 finale di 1,5-2 volte.

#### Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale

- Telitromicina aumenta i livelli plasmatici di midazolam orale di 6 volte.
- 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 finale, aumentando del 30%, indica che gli effetti di roxitromicina su midazolam per via endovenosa possono essere minori.

#### *Anestetici endovenosi*

- La disposizione di midazolam per via endovenosa è stata modificata anche dal propofol per via endovenosa (AUC e emivita aumentata di 1,6 volte).

#### *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 di 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 finale. 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.
- Inibitori della proteasi dell'HCV: Boceprevir e telaprevir riducono la clearance di midazolam. Questo effetto ha comportato un aumento di 3,4 volte dell'AUC di midazolam dopo somministrazione e.v. e prolungata la sua emivita di eliminazione di 4 volte.

#### *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 midazolam è somministrato per via orale. Di conseguenza gli inibitori della proteasi non devono essere co-somministrati con midazolam somministrato per via orale.

#### *Calcio-antagonisti*

- Diltiazem: Una dose singola di diltiazem somministrata a pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa del 25% circa e l'emivita terminale é stata prolungata del 43%. Questo è stato inferiore dell'aumento di 4 volte visto dopo la somministrazione orale di midazolam.

#### Informazioni aggiuntive da midazolam per via orale

- Verapamil ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via orale di 3 volte. L'emivita terminale di midazolam é aumentata del 41%.

#### *Farmaci 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.

- Fentanil endovenoso è un debole inibitore dell'eliminazione di midazolam: AUC e emivita di midazolam e.v. sono aumentate di 1,5 volte in presenza di fentanil.

#### *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.
- Ticagrelor è un debole induttore CYP3A, ma ha solo effetti ridotti sull'esposizione di midazolam (-12%) e 4-idrossi-midazolam (-23%) somministrati per via endovenosa.

#### *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%.
- La fortissima induzione del CYP3A4 osservata dopo mitotano o enzalutamide ha provocato una riduzione profonda e duratura dei livelli di midazolam nei pazienti oncologici. L'AUC di midazolam somministrato per via orale è stata ridotta rispettivamente al 5% e al 14% dei valori normali.
- Clobazam ed Efavirenz sono deboli induttori del metabolismo di midazolam e riducono l'AUC del composto originario di circa il 30%. Vi è un conseguente aumento di 4-5 volte del rapporto tra il metabolita attivo ( $\alpha$ -idrossi-midazolam) e il composto genitore, ma il significato clinico di ciò non è noto.
- Vemurafenib modula gli isoenzimi del CYP e inibisce lievemente il CYP3A4: la somministrazione ripetuta della dose ha comportato una riduzione media dell'esposizione orale al midazolam del 32% (fino all'80% nei soggetti).

#### *Erbe ed alimenti*

- L'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.

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

- Quercetina (contenuta anche nel Gingko biloba) e il Panax ginseng hanno entrambi effetti deboli che inducono l'enzima e riducono l'esposizione al midazolam dopo la sua somministrazione orale nella misura del 20-30%.

#### *Spostamento proteico acuto*

- Acido valproico: non è possibile escludere un'aumentata concentrazione di midazolam libero dovuta allo spostamento dai siti di legame alle proteine plasmatiche da parte dell'acido valproico sebbene non sia nota la rilevanza clinica di tale interazione.

#### Farmacodinamica:

##### **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, antitussivo 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.

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**

##### Gravidanza

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 suggerito un aumento del rischio di malformazione congenita associata all'uso di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

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.

##### Allattamento

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

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.

Se la durata del sonno è insufficiente o è stato assunto alcol, può aumentare la possibilità di una ridotta vigilanza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Per midazolam somministrato per iniezione, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati (*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, disorientamento, disturbi dello stato emotivo e dell'umore, cambiamento nella libido, Agitazione*, ostilità*, collera*, 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), vigilanza ridotta, sonnolenza, cefalea, capogiri, atassia, amnesia anterograda**, la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata  Convulsioni da sospensione del farmaco
<i>Patologie cardiache</i>	
Frequenza non nota	Arresto cardiaco, bradicardia
<i>Patologie vascolari</i>	
Frequenza non nota	Ipotensione, vasodilatazione, tromboflebite, trombosi
<i>Patologie respiratorie,</i>	
Frequenza non nota	Depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea, laringospasmo, singhiozzo

<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Frequenza non nota	Nausea, vomito, costipazione, 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	Assalto*

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

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

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

\*\*\*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 (includendo bevande alcoliche) e nei pazienti anziani.

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

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Sintomi*

Come altre benzodiazepine, 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'alcol.

### *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 ha effetti ipnotici e sedativi caratterizzati da una rapida insorgenza e una breve durata. Esercita anche effetti ansiolitici, anticonvulsivanti e miorilassanti. Midazolam altera la funzione psicomotoria dopo dosi singole e / o multiple, ma provoca minime variazioni emodinamiche.

Le azioni centrali delle benzodiazepine sono mediate da un potenziamento della neurotrasmissione GABAergica nelle sinapsi inibitorie. In presenza di benzodiazepine, l'affinità del recettore GABA per il neurotrasmettitore viene potenziata attraverso una modulazione allosterica positiva che si traduce in una maggiore azione del GABA rilasciato sul flusso di ioni cloruro transmembrana post-sinaptico.

Chimicamente il midazolam è un derivato del gruppo imidazobenzodiazepine. Sebbene la base libera sia una sostanza lipofila con bassa solubilità in acqua, l'azoto di base nella posizione 2 del sistema ad anello di imidazobenzodiazepina consente al principio attivo del midazolam di formare sali idrosolubili con acidi. Questi producono una soluzione di iniezione stabile e ben tollerata. Questo, insieme alla rapida trasformazione metabolica, sono i motivi della rapida insorgenza e della breve durata degli effetti. A causa della sua bassa tossicità, il midazolam ha un ampio intervallo terapeutico.

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%.

### *Distribuzione*

Dopo iniezione per via endovenosa di midazolam, una o due 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 alle 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'idrossi-midazolam (anche noto come 'alfa-idrossi-midazolam). Le concentrazioni plasmatiche dell'idrossi-midazolam sono il 12% del composto precursore. L'idrossi-midazolam è farmacologicamente attivo ma contribuisce solo in minima parte (circa il 10%) agli effetti del midazolam somministrato per via endovenosa.

### *Eliminazione*

In giovani volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam è di 1,5-2,5 ore. L'emivita di eliminazione del metabolita è inferiore a 1 ora; di conseguenza, dopo la somministrazione del midazolam, la concentrazione del composto parente e del metabolita principale diminuiscono in parallelo. La clearance plasmatica di midazolam è 300-500 ml/min. Il midazolam viene eliminato principalmente attraverso i reni 60-80% della dose viene recuperato nelle urine come coniugato glucuronide alfa-idrossi-midazolam. Meno dell'1% del dosaggio viene recuperato come sostanza non modificata nelle urine.

Quando midazolam è somministrato per infusione e.v. la cinetica di eliminazione non è diversa da quella che si verifica con l'iniezione in bolo. La somministrazione ripetuta di midazolam non induce gli enzimi metabolizzanti.

### *Farmacocinetica in popolazioni speciali*

#### *Anziani*

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

#### *Bambini*



L'emivita di eliminazione dopo somministrazione per via endovenosa 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 4.4). I neonati con compromissione epatica correlata all'asfissia e con compromissione renale sono a rischio nel generare inaspettatamente concentrazioni sieriche di midazolam elevate a causa di una significativa diminuzione e variabilità della clearance.

#### *Obesi*

In pazienti obesi, l'emivita media è maggiore che nelle persone non obese (5,9 ore in confronto a 2,3 ore). Ciò è dovuto ad un aumento di circa il 50% nel volume di distribuzione corretto per peso corporeo totale. La clearance non è significativamente diversa nelle persone obese e non obese.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

L'emivita di eliminazione nei pazienti con cirrosi può essere prolungata e la clearance più breve rispetto ai volontari sani (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con compromissione renale*

La farmacocinetica di midazolam non legato non è alterata nei pazienti con compromissione renale grave. Il metabolita principale del midazolam farmacologicamente poco attivo, l'1-idrossi-midazolam glucuronide, che viene escreto attraverso il rene, si accumula nei pazienti con compromissione renale grave. Questo accumulo produce una sedazione prolungata. Midazolam deve quindi essere somministrato con cura e titolato per l'effetto desiderato.

#### *Pazienti critici*

Nel caso di pazienti in condizioni critiche, l'emivita di eliminazione del midazolam è prolungata fino a sei volte.

#### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

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

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

Non ci sono ulteriori dati preclinici rilevanti per il prescrivente che si aggiungano a quelli già inclusi in altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli Eccipienti**

Cloruro di sodio

Acido cloridrico concentrato (per la solubilizzazione e l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Midazolam Accord non deve essere diluito con 6% w/v destrano (con cloruro di sodio 0,9%) in glucosio.

Midazolam Accord 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

2 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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di 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

Siringa preriempita da 5 ml di vetro chiaro con tacche di graduazione (graduazione per 0,1 ml) con stantuffo in bromobutile, tappo in stirene butadiene e asta dello stantuffo in polipropilene. La siringa preriempita di vetro è confezionata in una scatola esterna.

Confezione: 1 siringa preriempita.

## 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

**Midazolam Accord è solamente monouso. Eliminare eventuali contenuti in eccesso.  
L'uso di questa preparazione per più somministrazioni nello stesso o in pazienti diversi non è raccomandato**

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, Midazolam Accord può essere diluito 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 6ª planta  
08039-Barcellona,  
Spagna.

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

048992010 - "1 Mg/ML Soluzione Iniettabile O Per Infusione In Siringa Preriempita" 1 Siringa Preriempita

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

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