

1RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midazolam-hameIn 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di midazolam 5 mg/ml, soluzione iniettabile, contiene:
midazolam cloridrato 5,56 mg, equivalenti a 5 mg di midazolam.

Ogni fiala da 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml e 18 ml contiene rispettivamente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg e 90 mg di midazolam.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Il medicinale si presenta in forma di soluzione limpida e incolore.
pH 2,9-3,7
Osmolarità 275-305 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Midazolam-hameIn 5 mg/ml è un farmaco ad azione breve di induzione del sonno con le seguenti indicazioni:

negli adulti

- **SEDAZIONE COSCIENTE** da attuarsi prima e nel corso di interventi a scopo diagnostico o curativo, effettuati in presenza o in assenza di anestesia locale

- **ANESTESIA**
 - Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia
 - Induzione dell'anestesia
 - Come componente sedativa nell'anestesia combinata

- **SEDAZIONE IN REPARTI DI TERAPIA INTENSIVA**

nei bambini

- SEDAZIONE COSCIENTE da attuarsi in precedenza e nel corso di interventi a scopo diagnostico o curativo, effettuati in presenza o in assenza di anestesia locale
- ANESTESIA
 - Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia
- SEDAZIONE IN REPARTI DI TERAPIA INTENSIVA.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

DOSAGGIO STANDARD

Il midazolam è un potente sedativo che richiede una titolazione ed una somministrazione lenta. La titolazione è vivamente consigliata per ottenere in maniera sicura il livello desiderato di sedazione in base alle esigenze cliniche, allo stato di salute, all'età e ad eventuali somministrazioni contemporanee di altri medicinali. Per gli adulti oltre il sessantesimo anno di età, i pazienti debilitati o affetti da malattie croniche come pure per i pazienti in età pediatrica, la dose dovrebbe essere determinata con attenzione, prendendo in considerazione i fattori di rischio correlati ad ogni paziente. I dosaggi standard sono riportati nella tabella seguente. Ulteriori dettagli sono indicati nel testo sotto la tabella.

Indicazione	Adulti <60 anni	Adulti ≥ 60 anni/debilitati o affetti da malattie croniche	Bambini
Sedazione cosciente	e.v. Dose iniziale: 2-2,5 mg Dosi di titolazione: 1 mg Dose totale: 3,5-7,5 mg	e.v. Dose iniziale: 0,5-1 mg Dosi di titolazione: 0,5-1 mg Dose totale : <3,5 mg	e.v. nei pazienti da 6 mesi a 5 anni Dose iniziale: 0,05-0,1 mg/kg Dose totale: <6 mg e.v. nei pazienti da 6 a 12 anni Dose iniziale: 0,025-0,05 mg/kg Dose totale: <10 mg Somministrazione rettale nei pazienti >6 mesi 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 anni 0,05-0,15 mg/kg
Anestesia, premedicazione	e.v. 1-2 mg somministrazione ripetuta i.m. 0,07-0,1 mg/kg	e.v. Dose iniziale: 0,5 mg Graduale titolazione verso l'alto all'occorrenza i.m. 0,025-0,05 mg/kg	Somministrazione rettale nei pazienti >6 mesi 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 anni 0,08-0,2 mg/kg

Induzione dell'anestesia	e.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 senza premedicazione)	e.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 senza premedicazione)	
Componente sedativa nell'anestesia combinata	e.v. dosi intermittenti di 0,03-0,1 mg/kg o infusione continua di 0,03-0,1 mg/kg/h	e.v. dosi inferiori a quanto consigliato per gli adulti <60 anni	
Sedazione nei reparti di terapia intensiva	e.v. Dose iniziale di carico: 0,03-0,3 mg/kg in incrementi di 1-2,5 mg Dose di mantenimento: 0,03-0,2 mg/kg/h		e.v. nei neonati <32 settimane di età gestazionale 0,03 mg/kg/h e.v. nei neonati <32 settimane e nei bambini fino a 6 mesi 0,06 mg/kg/h e.v. nei pazienti >6 mesi di età Dose iniziale di carico: 0,05-0,3 mg/kg Dose di mantenimento: 0,06-0,12 mg/kg/h

Modo di somministrazione

DOSAGGIO DELLA SEDAZIONE COSCIENTE

Per la sedazione cosciente prima dell'intervento diagnostico o chirurgico, il midazolam viene somministrato per via endovenosa. La dose deve essere personalizzata e titolata e non dovrebbe essere somministrata mediante iniezione rapida o a bolo singolo. L'instaurazione della sedazione può variare individualmente a seconda dello stato di salute del paziente e dalle condizioni di dosaggio dettagliate (ad es. velocità della somministrazione, quantità della dose). Se necessario, le dosi successive possono essere somministrate in base alle esigenze individuali. L'azione si instaura circa 2 minuti dopo l'iniezione. L'effetto massimo si ottiene dopo circa 5-10 minuti.

Adulti

L'iniezione endovenosa di midazolam dovrebbe essere effettuata lentamente ad una velocità di circa 1 mg in 30 secondi.

Negli adulti di età inferiore ai 60 anni, la dose iniziale è di 2-2,5 mg somministrati 5-10 minuti prima dell'inizio dell'intervento. Ulteriori dosi di 1 mg possono essere somministrate all'occorrenza. È stato riscontrato che le dosi totali medie vanno da 3,5 a 7,5 mg.

Generalmente non è necessaria una dose totale superiore a 5 mg.

Negli adulti oltre il sessantesimo anno di età, nei pazienti debilitati o affetti da malattie croniche, la dose iniziale deve essere ridotta a 0,5-1,0 mg e somministrata 5-10 minuti prima dell'inizio della procedura. Ulteriori dosi di 0,5-1 mg possono essere somministrate all'occorrenza. Poiché in questi pazienti l'effetto picco si può raggiungere meno rapidamente, ulteriore midazolam va titolato molto gradualmente e con cautela. Generalmente non è necessaria una dose totale superiore a 3,5 mg.

Popolazione pediatrica

Somministrazione endovenosa: il midazolam dovrebbe essere titolato lentamente in base all'effetto clinico desiderato. La dose iniziale di midazolam dovrebbe essere somministrata in 2-3 minuti. Occorre attendere altri 2-5 minuti per valutare appieno l'effetto sedativo prima di iniziare un intervento o di ripetere una dose. Qualora risulti necessaria un'ulteriore sedazione, proseguire la titolazione a piccoli incrementi fino al raggiungimento del livello adeguato di sedazione. Per i neonati e i bambini sotto i 5 anni di età possono essere necessarie dosi sostanzialmente maggiori (mg/kg) rispetto a quanto avviene per i bambini di età maggiore o per gli adolescenti.

- Pazienti in età pediatrica inferiore ai 6 mesi: i pazienti in età pediatrica inferiore ai 6 mesi sono particolarmente sensibili a ostruzioni delle vie respiratorie e ipoventilazione. Per questa ragione, l'uso nella sedazione cosciente nei bambini di età inferiore ai 6 mesi non è raccomandato.
- Pazienti in età pediatrica dai 6 mesi ai 5 anni: dose iniziale di 0,05-0,1 mg/kg. Può essere necessaria una dose totale fino a 0,6 mg/kg per raggiungere l'endpoint desiderato, senza tuttavia superare i 6 mg. Dosi superiori possono essere associati a sedazione protratta e rischio di ipoventilazione.
- Pazienti in età pediatrica dai 6 ai 12 anni: dose iniziale di 0,025-0,05 mg/kg. Può essere necessaria una dose totale fino a 0,4 mg/kg per un massimo di 10 mg. Dosi superiori possono essere associati a sedazione protratta e rischio di ipoventilazione.
- Pazienti in età pediatrica dai 12 ai 16 anni: dosi come per gli adulti.

Somministrazione rettale: normalmente, la dose totale di midazolam va da 0,3 a 0,5 mg/kg. La somministrazione per via rettale della soluzione contenuta nella fiala viene eseguita per mezzo di un applicatore di plastica fissato all'estremità della siringa. Se il volume da somministrare è eccessivamente ridotto, è possibile aggiungere acqua fino a max. 10 ml. La dose totale dovrebbe essere somministrata in una volta, evitando ripetute somministrazioni rettali. Si sconsiglia l'uso nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Somministrazione intramuscolare: le dosi utilizzate vanno da 0,05 a 0,15 mg/kg. Generalmente non è necessaria una dose totale superiore a 10,0 mg. Questo tipo di somministrazione dovrebbe essere utilizzato solo in casi eccezionali. La somministrazione rettale è da preferirsi, in quanto l'iniezione intramuscolare è dolorosa.

Nei bambini di peso corporeo inferiore a 15 kg, soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori a 1 mg/ml non sono raccomandate. Le concentrazioni maggiori dovrebbero essere diluite a 1 mg/ml.

DOSAGGIO PER L'ANESTESIA

PREMEDICAZIONE

La premedicazione con il midazolam somministrato poco prima di un intervento produce sedazione (induzione del sonno o sonnolenza e alleviamento dell'apprensione) e l'inibizione pre-operatoria della memoria. Il midazolam può inoltre essere somministrato in combinazione con anticolinergici. Per questa indicazione, il midazolam dovrebbe essere somministrato per via endovenosa o mediante iniezione intramuscolare profonda in un'ampia massa muscolare da 20 a 60 minuti prima dell'induzione dell'anestesia o preferibilmente per via rettale nei bambini (vedere sotto). È obbligatorio un attento e continuo monitoraggio del paziente dopo la somministrazione della premedicazione, in quanto la sensibilità interindividuale varia e si possono verificare sintomi di sovradosaggio.

Adulti

Per la sedazione pre-operatoria e per inibire la memoria degli eventi preoperatori, la dose consigliata per gli adulti in stato di salute ASA I & n e di età inferiore ai 60 anni è di 1-2 mg somministrata per via endovenosa, ripetuta all'occorrenza, o di 0,07-0,1 mg/kg somministrata per via intramuscolare. La dose deve essere ridotta e personalizzata se il midazolam viene somministrato ad adulti oltre i 60 anni di età, debilitati o affetti da malattie croniche. La dose iniziale somministrata per via endovenosa è di 0,5 mg, con graduale titolazione verso l'alto all'occorrenza. Si consiglia una dose di 0,025-0,05 mg/kg somministrata per via intramuscolare. In caso di somministrazione concomitante di narcotici la dose di midazolam deve essere ridotta. La dose abituale è di 2-3 mg.

Popolazione pediatrica

Neonati e bambini fino a 6 mesi di età:

l'uso nei bambini di età inferiore ai 6 mesi non è raccomandato, in quanto i dati a nostra disposizione sono limitati.

Bambini di età superiore a 6 mesi:

Somministrazione rettale: la dose totale di midazolam, che normalmente va da 0,3 a 0,5 mg/kg, dovrebbe essere somministrata 15-30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia. La somministrazione per via rettale della soluzione contenuta nella fiala viene eseguita per mezzo di un applicatore di plastica fissato all'estremità della siringa. Se il volume da somministrare è eccessivamente ridotto, è possibile aggiungere acqua fino a max. 10 ml.

Somministrazione intramuscolare: poiché l'iniezione intramuscolare è dolorosa come, questo tipo di somministrazione dovrebbe essere utilizzato solamente in casi eccezionali. È da preferirsi la somministrazione rettale. Tuttavia, una gamma di dosi da 0,08 a 0,2 mg/kg di midazolam somministrato per via intramuscolare si è rivelata efficace e sicura. Nei bambini e ragazzi da 1 a 15 anni, sono richieste dosi proporzionalmente maggiori rispetto agli adulti in relazione al peso corporeo.

Nei bambini di peso corporeo inferiore ai 15 kg, soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori a 1 mg/ml non sono raccomandate. Le concentrazioni maggiori dovrebbero essere diluite a 1 mg/ml.

INDUZIONE

Adulti

Se il midazolam viene usato per l'induzione dell'anestesia prima della somministrazione di altri anestetici, la risposta individuale è variabile. La dose dovrebbe essere titolata in base all'effetto desiderato in considerazione dell'età del paziente e dello stato clinico. Se il midazolam viene usato prima o in combinazione con altri farmaci da somministrare per via endovenosa o per inalazione per l'induzione dell'anestesia, la dose iniziale di ogni farmaco dovrebbe essere ridotta in maniera significativa, talvolta fino al 25% della dose abituale iniziale dei singoli agenti. Il livello dell'anestesia desiderato si ottiene mediante la titolazione graduale. La dose d'induzione endovenosa di midazolam dovrebbe essere somministrata lentamente a incrementi. Ogni incremento di non più di 5 mg dovrebbe essere iniettato in 20-30 secondi con pause di 2 minuti tra un incremento e l'altro.

- Negli adulti sottoposti a premedicazione, di età inferiore ai 60 anni, è generalmente sufficiente una dose endovenosa di 0,15-0,2 mg/kg. Negli adulti di età inferiore ai 60 anni non sottoposti a premedicazione, la dose può essere maggiore (da 0,3 a 0,35 mg/kg per via endovenosa). Se necessario per completare l'induzione, possono essere

usati incrementi del 25% circa della dose iniziale del paziente. L'induzione può essere altrimenti completata con anestetici per inalazione. Nei casi resistenti, per l'induzione può essere utilizzata una dose totale di fino a 0,6 mg/kg, tuttavia dosi maggiori possono protrarre i tempi di recupero.

- Negli adulti sottoposti a premedicazione di età superiore ai 60 anni, debilitati o affetti da malattie croniche, la dose deve essere ridotta in modo significativo, ad es. fino a 0,05-0,15 mg/kg da somministrare per via endovenosa, in circa 20-30 secondi e attendendo l'effetto per 2 minuti. Gli adulti di età superiore ai 60 anni non sottoposti a premedicazione generalmente richiedono più midazolam per l'induzione; si consiglia una dose iniziale di 0,15-0,3 mg/kg. I pazienti non sottoposti a premedicazione con grave malattia sistemica o altra debilitazione generalmente necessitano di una dose di midazolam minore per l'induzione. Normalmente è sufficiente una dose iniziale di 0,15-0,25 mg/kg.

COMPONENTE SEDATIVA NELL'ANESTESIA COMBINATA

Adulti

Il midazolam può essere somministrato come componente sedativa nell'anestesia combinata sia mediante dosi ridotte da somministrarsi a intermittenza per via endovenosa (range da 0,03 a 0,1 mg/kg) o attraverso infusione endovenosa continua di midazolam (range da 0,03 a 0,1 mg/kg/h) tipicamente in combinazione con analgesici. La dose e gli intervalli tra le dosi variano in base alla reazione individuale del paziente.

Negli adulti di età superiore ai 60 anni, debilitati o affetti da malattie croniche, sono necessarie dosi di mantenimento inferiori.

SEDAZIONE NEI REPARTI DI TERAPIA INTENSIVA

Il livello di sedazione desiderato si ottiene mediante titolazione graduale del midazolam, seguita da infusione continua o bolo intermittente, in base alle esigenze cliniche, allo stato di salute, all'età e ad eventuali somministrazioni contemporanee di altri medicinali (vedere il paragrafo 4.5).

Adulti

Dose iniziale di carico da somministrare per via endovenosa: somministrare lentamente dosi da 0,03 a 0,3 mg/kg a incrementi. Ogni incremento da 1 a 2,5 mg dovrebbe essere iniettato in 20-30 secondi con pause di 2 minuti tra un incremento e l'altro. Nei pazienti affetti da ipovolemia, vasocostrizione o ipotermia, la dose iniziale di carico dovrebbe essere ridotta o omessa. Se il midazolam viene somministrato insieme a potenti analgesici, questi ultimi vanno somministrati per primi, in modo da poter titolare in sicurezza gli effetti sedativi del midazolam al culmine della sedazione causata dall'analgesico.

Dose di mantenimento per via endovenosa: le dosi possono andare da 0,03 a 0,2 mg/kg/h. Nei pazienti affetti da ipovolemia, vasocostrizione o ipotermia, la dose di mantenimento dovrebbe essere ridotta. Il livello di sedazione dovrebbe essere valutato regolarmente. Con la sedazione a lungo termine, può svilupparsi una tolleranza e potrebbe essere necessario aumentare la dose.

Popolazione pediatrica

Neonati e bambini fino a 6 mesi di età:

Il midazolam dovrebbe essere somministrato come infusione endovenosa continua, partendo da 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min.) nei neonati con età gestazionale <32 settimane o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min.) nei neonati con età gestazionale >32 settimane e nei bambini fino a 6 mesi.

Le dosi iniziali di carico somministrate per via endovenosa non sono raccomandate nei prematuri, nei neonati e nei bambini fino a 6 mesi di età, mentre l'infusione può essere eseguita più rapidamente nelle prime ore al fine di stabilire livelli plasmatici terapeutici. La velocità d'infusione dovrebbe essere ridefinita con attenzione e frequentemente, in particolare dopo le prime 24 ore, in modo da somministrare la minor dose efficace possibile e da ridurre il potenziale di accumulo di farmaci.

È necessario un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione dell'ossigeno.

Bambini oltre i 6 mesi di età:

Nei pazienti in età pediatrica intubati e sottoposti a ventilazione assistita, una dose iniziale di carico di 0,05-0,2 mg/kg per via endovenosa dovrebbe essere somministrata lentamente in almeno 2-3 minuti per instaurare l'effetto clinico desiderato. Il midazolam non dovrebbe essere somministrato come dose endovenosa rapida. La dose iniziale di carico viene seguita da un'infusione endovenosa continua a 0,06-0,12 mg/kg/h (da 1 a 2 µg/kg/min.). La velocità d'infusione può essere aumentata o ridotta (generalmente del 25% della velocità d'infusione iniziale o successiva) all'occorrenza o possono essere somministrate dosi endovenose supplementari di midazolam per aumentare o mantenere l'effetto desiderato.

Quando si inizia un'infusione con il midazolam in pazienti con emodinamica compromessa, la dose iniziale di carico abituale dovrebbe essere titolata a piccoli incrementi e il paziente dovrebbe essere tenuto sotto controllo per verificare l'eventuale presenza di segni di instabilità emodinamica, come ad esempio l'ipotensione. Questi pazienti sono inoltre sensibili agli effetti di depressione respiratoria del midazolam e richiedono un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione dell'ossigeno.

Nei prematuri, nei neonati e nei bambini di peso corporeo inferiore ai 15 kg, soluzioni di midazolam con concentrazioni superiori a 1 mg/ml non sono raccomandate. Le concentrazioni maggiori dovrebbero essere diluite a 1 mg/ml.

Uso in popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale (clearance della creatinina <10 ml/min) la farmacocinetica del midazolam non legato, in seguito a somministrazione di una singola dose per via endovenosa, è simile a quella riportata nei volontari sani. Tuttavia, dopo infusione prolungata in pazienti ricoverati in terapia intensiva, la durata media dell'effetto sedativo nella popolazione con insufficienza renale (mostrata dopo infusione prolungata nei pazienti ricoverati in terapia intensiva) è risultata notevolmente superiore, molto probabilmente a causa dell'accumulo di α -idrossimidazolam glucuronide.

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

Compromissione epatica

La compromissione epatica riduce la clearance del midazolam per via endovenosa, con conseguente aumento dell'emivita terminale. Gli effetti clinici, pertanto, possono essere più marcati e prolungati. La dose necessaria di midazolam si può ridurre e si deve stabilire un corretto monitoraggio dei segni vitali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Vedere sopra e paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

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

Impiego di questo farmaco per la sedazione cosciente di pazienti affetti da grave insufficienza respiratoria o depressione respiratoria acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il midazolam deve essere somministrato solo da medici esperti, in un ambiente completamente attrezzato per il monitoraggio e il supporto alla funzione respiratoria e cardiovascolare e da persone sottoposte a specifico addestramento per il riconoscimento e la gestione degli effetti indesiderati attesi, compresa la rianimazione respiratoria e cardiaca. Sono stati riportati gravi effetti indesiderati di natura cardiorespiratoria. Tra questi si annoverano depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio e/o cardiaco. Queste gravi complicanze potenzialmente letali si osservano soprattutto se la somministrazione è stata troppo rapida o eccessiva (vedere paragrafo 4.8). È necessario adottare particolare cautela nell'indicazione della sedazione conscia nei pazienti con funzione respiratoria compromessa.

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi sono particolarmente sensibili alle ostruzioni delle vie respiratorie e all'ipoventilazione, pertanto la titolazione con piccoli incrementi fino all'ottenimento dell'effetto clinico desiderato e un attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione dell'ossigeno sono fondamentali.

Se il midazolam viene usato per la premedicazione, è obbligatoria un'osservazione adeguata del paziente dopo la somministrazione, in quanto la sensibilità interindividuale varia e si possono verificare sintomi di sovradosaggio.

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

- adulti oltre il sessantesimo anno di età;
- pazienti affetti da malattie croniche o debilitati, ad esempio:
 - pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica;
 - pazienti affetti da insufficienza renale cronica, compromissione della funzionalità epatica o compromissione cardiaca;
 - pazienti in età pediatrica, specialmente quelli con instabilità cardiovascolare.

Questi pazienti ad alto rischio richiedono dosaggi più bassi (vedere il paragrafo 4.2) e dovrebbero essere tenuti costantemente sotto controllo per verificare l'eventuale presenza di segni precoci di alterazioni delle funzioni vitali.

Le benzodiazepine dovrebbero essere utilizzate con cautela nei pazienti con trascorsi di abuso di alcool o farmaci.

Come con qualsiasi sostanza con proprietà deprimenti il SNC e/o miorilassanti, occorre prestare particolare attenzione in caso di somministrazione del midazolam ad un paziente affetto da miastenia grave.

Tolleranza

È stata descritta una certa perdita di efficacia del midazolam in corso di sedazione prolungata in reparti di terapia intensiva.

Dipendenza

Quando il midazolam viene utilizzato per la sedazione prolungata nei reparti di terapia intensiva, occorre prendere in considerazione la possibilità dello sviluppo di una dipendenza fisica dal midazolam. Il rischio di dipendenza incrementa con l'aumento della dose e della durata del trattamento ed è ancora più elevato nei pazienti con una storia clinica di abuso di alcool e/o sostanze stupefacenti (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi da astinenza

La somministrazione prolungata di midazolam nei reparti di terapia intensiva può comportare lo sviluppo di una dipendenza fisica. Pertanto, l'interruzione improvvisa della somministrazione può essere accompagnata da sintomi da astinenza. Possono verificarsi i seguenti sintomi: cefalee, dolore muscolare, ansia, tensione, agitazione, confusione, irritabilità, conseguente insonnia, alterazioni dell'umore, allucinazioni e convulsioni. Poiché il rischio di sintomi da astinenza è maggiore dopo un'interruzione improvvisa della somministrazione, in questi casi si raccomanda una graduale riduzione delle dosi.

Amnesia

Il midazolam causa amnesia anterograda (spesso questo effetto è auspicabile prima e durante interventi a scopo chirurgico e diagnostico), la cui durata è direttamente correlata alla dose somministrata. Un'amnesia prolungata può causare problemi nei pazienti esterni per cui le dimissioni sono previste in seguito all'intervento. I pazienti che hanno ricevuto il midazolam per via parenterale devono essere visitati attentamente prima della dimissione dall'ospedale o dall'ambulatorio e devono essere accompagnati da un addetto.

Reazioni paradose

Sono state riportate reazioni al midazolam quali inquietudine, movimenti riflessi (compresi movimenti tonici e clonici e tremori muscolari), iperattività, ostilità, reazione rabbiosa, aggressività, eccitazione parossistica e violenza. Queste reazioni possono essere causate da dosi elevate e/o iniezione rapida. L'incidenza maggiore di tali reazioni si riscontra tra bambini e anziani.

Eliminazione alterata del midazolam

L'eliminazione del midazolam può essere alterata nei pazienti che ricevono composti che inibiscono o inducono l'enzima CYP3A4, per cui può essere necessario correggere la dose di conseguenza (vedere paragrafo 4.5).

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

Popolazione pediatrica

Bambini prematuri e neonati

A causa del rischio aumentato di apnea, si consiglia la massima cautela durante la sedazione di prematuri ed ex pazienti prematuri non sottoposti a intubazione. È necessario l'attento monitoraggio della frequenza respiratoria e della saturazione dell'ossigeno. Evitare l'iniezione rapida nei neonati.

I neonati presentano funzioni degli organi ridotte e/o immature e sono inoltre vulnerabili agli effetti respiratori profondi e/o prolungati del midazolam.

Nei pazienti in età pediatrica con instabilità cardiovascolare sono stati registrati eventi avversi emodinamici ; evitare la somministrazione endovenosa rapida in questi pazienti.

Pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi

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

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

Uso concomitante di alcool/agenti che deprimono il SNC

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

Storia clinica di abuso di alcool o sostanze stupefacenti

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

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Midazolam-hameln ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Midazolam-hameln o correlati ad essi 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-hameln 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)

Criteri per la dimissione

Dopo l'assunzione del midazolam la dimissione dei pazienti dall'ospedale o dall'ambulatorio deve avvenire solo su indicazione del medico curante del paziente e solo se quest'ultimo viene accompagnato. Dopo la dimissione si raccomanda che il paziente sia accompagnato da qualcuno per fare ritorno a casa.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Il midazolam è metabolizzato dal CYP3A4.

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

Le interazioni farmacocinetiche con gli inibitori o gli induttori del CYP3A4 sono più evidenti con la somministrazione orale del midazolam che con quella endovenosa, in particolare perché il CYP3A4 è presente anche nel tratto gastrointestinale superiore. Ciò accade in quanto nella somministrazione orale si modificano sia la clearance sistemica che la disponibilità, mentre nella somministrazione parenterale viene effettivamente modificata solo la clearance sistemica.

L'impatto sull'effetto clinico massimo dopo una singola dose di midazolam per via endovenosa sarà minore dopo l'inibizione del CYP3A4, ma se ne potrebbe prolungare la durata. Tuttavia, dopo somministrazione prolungata di midazolam in presenza di inibizione del CYP3A4, risulteranno maggiori sia l'entità che la durata dell'effetto.

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

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

Per quanto riguarda l'induzione, bisogna considerare che il raggiungimento dell'effetto massimo del processo induttivo e il suo annullamento richiedono diversi giorni. Si presuppone che un trattamento a breve termine con un induttore (diversamente da un trattamento di diversi giorni con un induttore) determini una meno evidente interazione con il midazolam. Tuttavia per gli induttori potenti non si può escludere un'induzione rilevante anche dopo un trattamento a breve termine.

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

Farmaci che inibiscono il CYP3A4

Antifungini azolici

- Il ketoconazolo ha aumentato di 5 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa, con un aumento dell'emivita terminale pari a circa 3 volte. La somministrazione del midazolam per via parenterale in concomitanza con il ketoconazolo, forte inibitore del CYP3A4, deve essere effettuata in un'unità di terapia intensiva o in un ambiente simile, che garantisca un attento monitoraggio clinico e una gestione medica adeguata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Si deve prendere in considerazione la somministrazione di dosi frazionate e gli aggiustamenti di dosaggio, soprattutto se si somministrano più dosi di midazolam per via endovenosa. La stessa raccomandazione si può applicare anche agli altri antifungini azolici (vedere oltre), per i quali è riportato un incremento degli effetti sedativi del midazolam per via endovenosa, anche se di minore entità.
- Il voriconazolo ha aumentato di 3 volte l'esposizione (la concentrazione plasmatica) al midazolam per via endovenosa prolungandone l'emivita di eliminazione di circa 3 volte.
- Sia il fluconazolo che l'itraconazolo hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di 2-3 volte, in relazione a un aumento dell'emivita terminale rispettivamente di 2,4 volte per l'itraconazolo e 1,5 volte per il fluconazolo.
- Il posaconazolo ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 2 volte.
- Va tenuto presente che, somministrando il midazolam per via orale, l'esposizione risulterà notevolmente più elevata di quanto discusso, in particolare con ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo.

Non è indicata la somministrazione orale delle fiale di midazolam.

Antibiotici macrolidi

- L'eritromicina ha determinato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 1,6-2 volte, associato a un aumento dell'emivita terminale del midazolam di 1,5-1,8 volte.
- La claritromicina ha aumentato fino a 2,5 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam, prolungando l'emivita terminale di 1,5-2 volte.

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale del midazolam

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

Inibitori della proteasi dell'HIV

- Saquinavir e altri inibitori della proteasi dell'HIV: la somministrazione concomitante con inibitori della proteasi potrebbe causare un forte incremento della concentrazione di midazolam. In seguito alla somministrazione concomitante con lopinavir associato a una dose di rinforzo di ritonavir, le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa sono aumentate di 5,4 volte, associate a un incremento simile dell'emivita terminale. Se si somministra il midazolam per via parenterale insieme agli inibitori della proteasi dell'HIV, l'impostazione del trattamento deve seguire la descrizione della sezione precedente per gli antifungini azolici, relativamente al ketoconazolo.

Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam

Sulla base dei dati ottenuti per altri inibitori del CYP3A4 si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam raggiungano livelli notevolmente più elevati dopo la somministrazione orale. Di conseguenza, gli inibitori della proteasi non devono essere somministrati in concomitanza con midazolam orale.

Bloccanti dei canali del calcio

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

Ulteriori informazioni dalla somministrazione orale del midazolam

- Il verapamil e il diltiazem hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale rispettivamente di 3 e 4 volte, con una crescita dell'emivita terminale del midazolam rispettivamente del 41% e del 49%.

Altri medicinali

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

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale del midazolam

- Il nefazodone ha aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale di 4,6 volte, con un prolungamento dell'emivita terminale di 1,6 volte.
- L'aprepitant ha aumentato in modo dose-dipendente le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale di 3,3 volte con 80 mg/die, con un prolungamento dell'emivita terminale di circa 2 volte.

Farmaci che inducono il CYP3A4

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

Ulteriori informazioni sulla somministrazione orale del midazolam

- In soggetti sani la rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche del midazolam orale del 96%, con un quasi totale annullamento degli effetti psicomotori.

- Carbamazepina/fenitoina: somministrazioni ripetute di carbamazepina o di fenitoina hanno portato a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del midazolam orale di fino al 90% e una riduzione dell'emivita terminale del 60%.
- Efavirenz: l'aumento di 5 volte del rapporto tra il metabolita α -idrossimidazolam, generato dal CYP3A4, e il midazolam conferma l'effetto di induzione sul CYP3A4.

Piante medicinali

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

Interazioni tra farmaci di tipo farmacodinamico

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

Tra gli esempi sono inclusi derivati degli oppiacei (usati come analgesici, antitussivi o in trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine usate come ansiolitici o ipnotici, barbiturici, propofol, ketamina, etomidate; antidepressivi sedativi, antistaminici H1 non recenti e antiipertensivi che agiscono a livello centrale.

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

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

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Midazolam-hameln o correlati ad essi 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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati a disposizione sul midazolam sono insufficienti per valutarne la sicurezza durante la gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano un effetto teratogeno, tuttavia è stata osservata fetotossicità come con altre benzodiazepine. Non sono disponibili dati su gravidanze esposte per i primi due trimestri di gravidanza.

La somministrazione di dosi elevate di midazolam nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il travaglio o se usato come farmaco induttivo dell'anestesia per il taglio cesareo ha causato effetti avversi sulla madre o sul feto (rischio d'inalazione nella madre, irregolarità del battito cardiaco nel feto, ipotonia, suzione difettosa, ipotermia e depressione respiratoria nel neonato).

Inoltre, i bambini nati da madri che hanno ricevuto benzodiazepine in maniera cronica durante l'ultima fase della gravidanza possono sviluppare una dipendenza fisica e possono essere soggetti allo stesso rischio di sviluppo di sintomi da astinenza nel periodo post-natale.

Di conseguenza, il midazolam non dovrebbe essere utilizzato in gravidanza, salvo quando strettamente necessario. È preferibile evitarne l'uso per il taglio cesareo.

Il rischio per il neonato dovrebbe essere preso in considerazione in caso di somministrazione di midazolam per qualsiasi intervento chirurgico prossimo al parto.

Allattamento

Il midazolam passa in quantità ridotte nel latte materno. Alle madri che allattano si dovrebbe consigliare di interrompere l'allattamento al seno per 24 ore dopo la somministrazione di midazolam.

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

Sedazione, amnesia, livello di attenzione e funzione muscolare compromessa possono influire in maniera negativa sulla capacità di guida o di uso di macchinari. Prima di ricevere il midazolam, il paziente dovrebbe essere avvertito di non guidare un veicolo o di utilizzare un macchinario fino al recupero completo. È il medico che dovrebbe decidere quando è possibile riprendere queste attività. Si consiglia l'accompagnamento del paziente per il ritorno a casa dopo la dimissione.

4.8 Effetti indesiderati

È stata riscontrato il verificarsi (con una frequenza molto rara) dei seguenti effetti indesiderati in caso di iniezione del midazolam:

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata nelle seguenti categorie:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1.000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1.000
Molto raro	<1/10.000
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota

Reazioni generalizzate di ipersensibilità (reazioni cutanee, reazioni cardiovascolari, broncospasmo), shock anafilattico, **angioedema.**

Disturbi psichiatrici:

Non nota

Stato confusionale, euforia, allucinazioni, delirio.

Reazioni paradossali quali agitazione, movimenti involontari (inclusi movimenti tonico/clonici e tremori muscolari), iperattività, ostilità, reazioni colleriche, aggressività, eccitazione parossistica e aggressività, sono stati evidenziati soprattutto nei bambini e negli anziani.

Dipendenza: l'uso di midazolam, anche a dosi terapeutiche, può portare allo sviluppo di dipendenza fisica. Dopo somministrazioni prolungate per via endovenosa, l'interruzione del prodotto, soprattutto se improvvisa, può essere accompagnata da sintomi d'astinenza, incluse convulsioni (vedere paragrafo 4.4). **Sono stati segnalati casi di abuso.**

Patologie del sistema nervoso:

Non nota

Sedazione prolungata, riduzione della vigilanza, sonnolenza, cefalea, capogiri, atassia, sedazione postoperatoria, amnesia anterograda, con durata direttamente correlata alla dose somministrata. L'amnesia anterograda potrebbe essere ancora presente al termine della procedura e, in casi isolati, è stata riportata amnesia prolungata.

Sono state riportate convulsioni nei bambini prematuri e nei neonati.

Patologie cardiache:

Non nota

Si sono verificati eventi avversi cardiorespiratori gravi. Tra questi: arresto cardiaco, ipotensione, bradicardia, effetti di vasodilatazione. Eventi potenzialmente letali sono più probabili negli adulti al di sopra dei 60 anni e in pazienti con insufficienza respiratoria o compromessa funzionalità cardiaca preesistenti, in particolare quando si effettua l'iniezione troppo rapidamente o quando è somministrato un dosaggio elevato (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota

Sono stati riportati gravi eventi avversi cardiorespiratori, tra cui depressione respiratoria, apnea, arresto respiratorio, dispnea e laringospasmo. È più probabile che gli incidenti potenzialmente fatali si verifichino negli adulti con più di 60 anni e nelle persone con insufficienza respiratoria o compromissione della funzionalità cardiaca preesistenti, soprattutto quando il farmaco viene iniettato troppo rapidamente o a un dosaggio elevato (vedere paragrafo 4.4). Singhiozzo.

Patologie gastrointestinali:

Non nota

Nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota

Eruzione cutanea, orticaria, prurito.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non nota

Affaticamento, eritema e dolore alla sede d'iniezione, tromboflebite, trombosi.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:

Non nota

Il rischio di cadute e fratture aumenta in coloro che assumono sedativi concomitanti (comprese le bevande alcoliche) e negli anziani.

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 Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Come altre benzodiazepine, il midazolam provoca comunemente sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Il sovradosaggio di midazolam solo di rado è potenzialmente fatale se il farmaco viene assunto da solo, ma può indurre areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e, in rari casi, coma. Quest'ultimo, se si verifica, di solito dura qualche ora, ma può anche protrarsi e avere un andamento ciclico, soprattutto nei pazienti anziani. Gli effetti di depressione respiratoria delle benzodiazepine sono più gravi nei pazienti con malattie respiratorie.

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

Trattamento

Tenere sotto controllo i segni vitali del paziente e adottare misure di supporto in base alle sue condizioni cliniche. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o a carico del sistema nervoso centrale.

In caso di somministrazione orale, si deve impedire l'ulteriore assorbimento mediante un metodo idoneo, ad esempio il trattamento con carbone attivo entro 1-2 ore. In caso di utilizzo del carbone attivo, nei pazienti assopiti è obbligatoria la protezione delle vie aeree. Nell'eventualità di un'ingestione mista, si può prendere in considerazione la lavanda gastrica, sebbene non come provvedimento di routine.

In presenza di una grave depressione del SNC, considerare l'impiego di flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine.

Questo deve essere somministrato solo sotto stretto monitoraggio. L'emivita del farmaco è breve (circa un'ora) per cui, una volta esauriti i suoi effetti, è necessario effettuare un monitoraggio dei pazienti che hanno assunto il flumazenil. Esso deve essere utilizzato con estrema cautela in presenza di farmaci che riducono la soglia convulsiva (per esempio antidepressivi triciclici). Per ulteriori informazioni sull'uso corretto del flumazenil, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: ipnotici e sedativi (derivati delle benzodiazepine)
Codice ATC: N05CD08.

Il midazolam è un derivato del gruppo delle imidazobenzodiazepine. La base libera è una sostanza lipofila caratterizzata da scarsa solubilità in acqua.

L'azoto di base in posizione 2 del sistema a catena chiusa delle imidazobenzodiazepine permette all'ingrediente attivo del midazolam diformare sali solubili in acqua con acidi. Questi producono una soluzione da iniezione stabile e ben tollerata.

L'azione farmacologica del midazolam è caratterizzata da una breve durata a causa della rapida trasformazione metabolica. Il midazolam ha un effetto sedativo e d'induzione del sonno d'intensità pronunciata. Esercita inoltre un'azione ansiolitica, anticonvulsiva e di rilassamento muscolare.

Dopo la somministrazione intramuscolare o endovenosa, può comparire un'amnesia anterograda di breve durata (il paziente non ricorda gli eventi che si sono verificati durante l'attività massima del composto).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento dopo l'iniezione intramuscolare

L'assorbimento del midazolam da parte del tessuto muscolare è rapido e completo. Le concentrazioni massime nel plasma si raggiungono in 30 minuti. La biodisponibilità assoluta dopo l'iniezione intramuscolare è superiore al 90%.

Assorbimento dopo la somministrazione rettale

Dopo la somministrazione rettale, il midazolam viene assorbito rapidamente. La concentrazione massima nel plasma si raggiunge in 30 minuti. La biodisponibilità assoluta è del 50% circa.

Distribuzione

Quando il midazolam viene somministrato per via endovenosa, la curva del tempo di concentrazione nel plasma presenta una o due fasi di distribuzione distinte. Il volume di

distribuzione in omeostasi è di 0,7-1,2 l/kg. Il 96-98 % del midazolam è legato alle proteine del plasma. La frazione maggiore del legame delle proteine del plasma è dovuta all'albumina. Si riscontra un passaggio lento e non significativo del midazolam nel liquido cerebrospinale. Negli esseri umani, è stato dimostrato che il midazolam attraversa la placenta lentamente ed entra nella circolazione fetale. Sono state individuate piccole quantità di midazolam nel latte umano.

Biotrasformazione

Il midazolam viene quasi interamente eliminato attraverso la biotrasformazione. La frazione della dose estratta dal fegato è stata valutata ad una percentuale del 30-60 %. Il midazolam viene idrossilato dall'isoenzima del citocromo P4503A4 ed il principale metabolita urinario e del plasma è l'alfa-idrossimetilmidazolam. Le concentrazioni di alfa-idrossimetilmidazolam nel plasma sono pari al 12% di quelle del composto progenitore. L'alfa-idrossimetilmidazolam è farmacologicamente attivo, ma contribuisce solo minimamente (circa per il 10%) agli effetti del midazolam somministrato per via endovenosa.

Eliminazione

In volontari sani, l'emivita di eliminazione del midazolam è compresa tra 1,5 e 2,5 ore. La clearance del plasma va da 300 a 500 ml/min. Il midazolam viene eliminato principalmente per via renale (60-80% della dose iniettata) e recuperato come alfa-idrossimetilmidazolam glucuroconjugato. Meno dell'1% della dose viene recuperato nell'urina come farmaco immutato. L'emivita di eliminazione dell'alfa-idrossimetilmidazolam è inferiore a un'ora. Quando il midazolam viene somministrato mediante infusione endovenosa, la sua cinetica di eliminazione non differisce da quella che si riscontra in seguito all'iniezione a bolo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani

Negli adulti oltre il sessantesimo anno di età, l'emivita di eliminazione può essere prolungata anche del quadruplo.

Bambino

Il tasso di assorbimento rettale nei bambini è simile a quello degli adulti, ma la biodisponibilità è inferiore (5- 18%). Rispetto agli adulti, nei bambini di 3-10 anni l'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa e rettale è inferiore (1-1,5 ore). La differenza è coerente con la maggiore clearance metabolica nei bambini.

Neonati

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

Obesi

L'emivita media è maggiore negli obesi a confronto con i pazienti normopeso (5,9 contro 2,3 ore). Questo è dovuto ad un aumento del 50% circa nel volume di distribuzione corretto per il peso corporeo totale. La clearance non è significativamente diversa nei pazienti obesi e normopeso.

Pazienti con compromissione epatica

L'emivita di eliminazione nei pazienti affetti da cirrosi può essere maggiore, mentre la clearance può essere inferiore a confronto con i valori di volontari sani (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti con patologie critiche

L'emivita di eliminazione del midazolam viene prolungata fino a sei volte nei pazienti affetti da patologie critiche.

Pazienti con insufficienza cardiaca

L'emivita di eliminazione è superiore nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia a confronto con quella di soggetti sani (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non esistono dati preclinici di rilevanza per il medico che possano aggiungersi a quelli già inclusi in altre sezioni dell'RCP.

6. INFORMAZIONI TERAPEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua iniettabile
Cloruro di sodio
Acido cloridrico

6.2 Incompatibilità

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

Se il farmaco viene usato in combinazione con altri prodotti, la loro compatibilità va accertata prima della somministrazione.

Il midazolam precipita in soluzioni contenenti bicarbonato. In teoria, la soluzione iniettabile di midazolam è probabilmente instabile in soluzioni dal pH neutro o alcalino. Se miscelato con albumina, amoxicillina sodica, ampicillina sodica, bumetanide, desametasone fosfato disodico, dimenidrinato, floxacillina sodica, furosemide, idrocortisone emisuccinato sodico, pentobarbital sodico, perfenazina, proclorperazina edisilato, ranitidina o tiopental sodico o trimetoprim-sulfametossazolo, si forma immediatamente un precipitato bianco.

Se miscelato con nafcillina sodica, si forma immediatamente un'opalescenza seguito da un precipitato bianco. Con ceftazidima si forma un'opalescenza.

Miscelato con metotrexate sodico, forma un precipitato giallo. Con clonidina cloridrato si osserva un viraggio del colore verso l'arancione. Con omeprazolo sodico si verifica un viraggio del colore verso il bruno, seguito da un precipitato marrone. Con foscarnet sodico viene prodotto un gas.

Inoltre il midazolam non va miscelato con aciclovir, albumina, alteplase, acetazolam disodico, diazepam, enoximone, flecainide acetato, fluorouracile, imipenem, mezlocillina sodica, fenobarbital sodico, fenitoina sodico, potassio canrenoato, sulbactam sodico, teofillina, trometamolo, urochinasi.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità prima dell'apertura

3 anni.

Periodo di validità in seguito ad apertura

Midazolam 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione è esclusivamente monouso. Eventuale soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

Periodo di validità in seguito a diluizione

La stabilità chimica e fisica delle diluizioni (vedi paragrafo 6.6) è garantita per 72 ore a 25°C. Dal punto di vista microbiologico, le diluizioni vanno utilizzate immediatamente. Se non usate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione delle soluzioni sono sotto la diretta responsabilità dell'utente, e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro incolori (vetro di tipo I) contenenti 1, 2, 3, 5, 10 o 18 ml di soluzione.

Quantità: confezioni da 5 fiale da 1 ml
10 fiale da 1 ml
25 fiale da 1 ml
50 fiale da 1 ml
100 fiale da 1 ml
confezioni da 5 fiale da 2 ml
10 fiale da 2 ml
25 fiale da 2 ml
50 fiale da 2 ml
100 fiale da 2 ml
confezioni da 5 fiale da 3 ml
10 fiale da 3 ml
25 fiale da 3 ml
50 fiale da 3 ml
100 fiale da 3 ml
confezioni da 5 fiale da 5 ml
10 fiale da 5 ml
25 fiale da 5 ml
50 fiale da 5 ml
100 fiale da 5 ml
confezioni da 5 fiale da 10 ml
10 fiale da 10 ml
25 fiale da 10 ml
50 fiale da 10 ml
100 fiale da 10 ml
confezioni da 5 fiale da 18 ml

10 fiale da 18 ml
25 fiale da 18 ml
50 fiale da 18 ml
1 00 fiale da 18 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Compatibile con le seguenti soluzioni per infusione

- soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%
- soluzione di destrosio al 5%
- soluzione di destrosio al 10%
- soluzione di Ringer

Queste soluzioni rimangono stabili per 3 giorni a temperatura ambiente.

Per evitare incompatibilità con altre soluzioni midazolam 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione, non può essere mescolato con altre soluzioni per infusione oltre a quelle descritte sopra (vedere paragrafo 6.2 Incompatibilità).

L'aspetto della soluzione per iniezione deve essere esaminato prima della somministrazione. Devono essere usate solo soluzioni senza particelle visibili.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
D-31789 Hameln
Germania

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC no.

035325012, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 fiale da 1 ml
035325024, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 fiale da 1 ml
035325036, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 25 fiale da 1 ml
035325048, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 50 fiale da 1 ml
035325051, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 100 fiale da 1 ml
035325063, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 fiale da 2 ml
035325075, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 fiale da 2 ml

035325087, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 25 fiale da 2 ml
035325099, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 50 fiale da 2 ml
035325101, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 100 fiale da 2 ml
035325113, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 fiale da 3 ml
035325125, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 fiale da 3 ml
035325137, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 25 fiale da 3 ml
035325149, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 50 fiale da 3 ml
035325152, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 100 fiale da 3 ml
035325164, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 fiale da 5 ml
035325176, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 fiale da 5 ml
035325188, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 25 fiale da 5 ml
035325190, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 50 fiale da 5 ml
035325202, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 100 fiale da 5 ml

035325214, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 fiale da 10 ml
035325226, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 fiale da 10 ml
035325238, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 25 fiale da 10 ml
035325240, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 50 fiale da 10 ml
035325253, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 100 fiale da 10 ml
035325265, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 fiale da 18 ml
035325277, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 fiale da 18 ml
035325289, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 25 fiale da 18 ml
035325291, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 50 fiale da 18 ml
035325303, 5 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 100 fiale da 18 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data dell'ultimo rinnovo: 13 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO