

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Midazolam Panpharma 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține midazolam 5 mg.

O fiolă de 1 ml conține midazolam 5 mg.

O fiolă de 3 ml conține midazolam 15 mg.

Un flacon de 10 ml conține midazolam 50 mg.

Acest medicament conține sodiu 2,2 mg per ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Midazolam Panpharma este un medicament cu durată scurtă de acțiune pentru inducerea somnului, care este indicat:

La adulți

- SEDARE CU PĂSTRARE A STĂRII DE CONȘTIENȚĂ, înainte și în timpul procedurilor de diagnosticare sau terapeutice, cu sau fără anestezie locală
- ANESTEZIE
 - Premedicație înainte de inducția anesteziei
 - Inducție a anesteziei
 - Ca o componentă sedativă în anestezia combinată
- SEDARE ÎN UNITĂȚILE DE TERAPIE INTENSIVĂ

La copii și adolescenți

- SEDARE CU PĂSTRARE A STĂRII DE CONȘTIENȚĂ, înainte și în timpul procedurilor de diagnosticare sau terapeutice, cu sau fără anestezie locală

- ANESTEZIE
- Premedicație înainte de inducția anesteziei generale
- SEDARE ÎN UNITĂȚILE DE TERAPIE INTENSIVĂ

4.2 Doze și mod de administrare

DOZE STANDARD

Midazolam este un sedativ puternic, care necesită creșterea treptată a dozei și administrare lentă. Este recomandată cu insistență creșterea treptată a dozei administrate pentru a obține în siguranță nivelul de sedare dorit, în funcție de necesitatea clinică, starea fizică, vârsta și medicația concomitentă. La adulții cu vârsta peste 60 ani, la pacienții debilitați sau cu boli cronice și la pacienții copii și adolescenți, doza trebuie determinată cu atenție și trebuie luați în considerare factorii de risc prezenți la fiecare pacient. Dozele standard sunt prezentate în tabelul de mai jos. Detalii suplimentare sunt prezentate în textul care urmează după tabel.

Indicație	Adulți < 60 ani	Adulți ≥ 60 ani/debilitați sau cu boli cronice	Copii și adolescenți
Sedare cu păstrare a stării de conștiență	i.v. Doza inițială: 2-2,5mg Treaptă de creștere a dozei: 1 mg Doza totală: 3,5-7,5mg	i.v. Doza inițială: 0,5 -1 mg Treaptă de creștere a dozei: 0,5-1 mg Doza totală: < 3,5 mg	i.v. la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani Doza inițială: 0,05-0,1 mg/kg Doza totală: < 6 mg i.v. la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 și 12 ani Doza inițială: 0,025-0,05 mg/kg Doza totală: < 10 mg rectal > 6 luni 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 ani 0,05-0,15 mg/kg
Premedicație în anestezie	i.v. 1-2 mg în doze repetate i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Doza inițială: 0,5 mg Creștere treptată, lentă, la nevoie i.m. 0,025-0,05 mg/kg	rectal > 6 luni 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 ani 0,08-0,2 mg/kg
Inducție a anesteziei	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 fără premedicație)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 fără premedicație)	
Sedare în anestezia combinată	i.v. doze administrate intermitent de 0,03-0,1 mg/kg sau perfuzie continuă a 0,03-0,1 mg/kg și oră	i.v. doze mai mici decât cele recomandate pentru adulți < 60 ani	
Sedare în UTI	i.v. Doza de încărcare: 0,03-0,3 mg/kg cu trepte de creștere de 1-2,5 mg Doza de întreținere: 0,03-0,2 mg/kg și oră		i.v. la nou-născuți cu vârstă gestațională < 32 săptămâni 0,03 mg/kg și oră i.v. la nou-născuți cu vârstă gestațională > 32 săptămâni și la copii cu vârsta sub 6 luni 0,06 mg/kg și oră

		i.v. la pacienți > 6 luni Doza de încărcare: 0,05-0,2 mg/kg Doza de întreținere: 0,06-0,12 mg/kg și oră
--	--	---

DOZE PENTRU SEDARE CU PĂSTRAREA STĂRII DE CONȘTIENȚĂ

Pentru sedarea cu păstrarea stării de conștiență înaintea intervențiilor în scop diagnostic sau chirurgicale, midazolam este administrat i.v. Dozele trebuie individualizate și crescute treptat și nu trebuie administrate prin injectare rapidă sau unică în bolus. Instalarea sedării poate varia individual, în funcție de statusul fizic al pacientului și de particularitățile schemei terapeutice (de exemplu, viteza de administrare, doza administrată). Dacă este necesar, se pot administra doze suplimentare, în funcție de necesitățile individuale. Debutul efectului este la aproximativ 2 minute după injectare. Efectul maxim este obținut după aproximativ 5-10 minute.

Adulți

Administrarea i.v. a midazolam trebuie să fie lentă și cu o rată de aproximativ 1 mg în 30 secunde.

La adulții cu vârsta sub 60 ani, doza inițială este de 2-2,5 mg midazolam, administrată cu 5-10 minute înainte de începerea procedurii. Dozele suplimentare de 1 mg pot fi administrate după cum este necesar. Doza totală medie a fost stabilită în intervalul 3,5-7,5 mg midazolam. O doză totală mai mare de 5 mg nu este, de obicei, necesară.

La adulții cu vârsta peste 60 ani, la pacienții debilitați sau cu boli cronice, doza inițială trebuie redusă la 0,5-1,0 mg midazolam și administrată cu 5-10 minute înainte de începerea procedurii. Dozele suplimentare de 0,5-1 mg pot fi administrate după cum este necesar.

Deoarece la acești pacienți efectul corespunzător concentrației maxime poate fi atins mai puțin rapid, dozele suplimentare de midazolam trebuie crescute foarte încet și cu atenție. O doză totală mai mare de 3,5 mg nu este, de obicei, necesară.

Copii și adolescenți:

Administrarea i.v.: doza de midazolam trebuie crescută treptat și lent până la obținerea efectului clinic dorit. Doza inițială de midazolam trebuie administrată într-un interval de 2-3 minute. Trebuie să se aștepte 2-5 minute pentru a evalua complet efectul sedativ, înainte de începerea procedurii sau repetarea dozei. Dacă este necesară sedarea suplimentară, se continuă administrarea de doze mici, până se atinge nivelul de sedare potrivit. Sugarii și copiii cu vârsta mai mică de 5 ani pot necesita doze substanțial mai mari (mg/kg) decât copiii mari și adolescenții.

- Pacienții copii cu vârsta mai mică de 6 luni: pacienții copii cu vârsta mai mică de 6 luni sunt în mod particular susceptibili la obstrucția căilor respiratorii și la hipoventilație. Din acest motiv, nu este recomandată utilizarea în sedarea cu păstrarea stării de conștiență la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni.
- Pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani: doza inițială este de 0,05-0,1 mg/kg. Poate fi necesară o doză totală de până la 0,6 mg/kg pentru a ajunge la efectul final dorit, dar doza totală nu trebuie să depășească 6 mg. Sedarea prelungită și riscul de hipoventilație pot fi asociate cu administrarea de doze mai mari.
- Pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani: doza inițială de 0,025-0,05 mg/kg. S-ar putea să fie necesară o doză totală de până la 0,4 mg/kg până la maximum 10 mg. Sedarea prelungită și riscul de hipoventilație pot fi asociate cu administrarea de doze mai mari.
- Pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani: se administrează doze ca la adulți.

Administrare rectală: doza totală de midazolam este cuprinsă, de obicei, în intervalul 0,3-0,5 mg/kg. Administrarea rectală a soluției din fiolă se realizează cu ajutorul unui aplicator din plastic fixat la capătul seringii. Dacă volumul care urmează a fi administrat este prea mic, se poate adăuga apă până la un volum total de 10 ml. Doza totală trebuie administrată odată și administrarea rectală repetată

trebuie evitată. Utilizarea la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni nu este recomandată, deoarece datele disponibile la această categorie de pacienți sunt limitate.

Administrarea i.m.: dozele recomandate sunt cuprinse în intervalul 0,05-0,15 mg/kg. O doză totală mai mare de 10,0 mg nu este, de obicei, necesară. Această cale de administrare trebuie utilizată numai în cazuri excepționale. Este preferată calea rectală, deoarece administrarea i.m. este dureroasă.

La copiii cu greutatea sub 15 kg, nu se recomandă administrarea de midazolam sub formă de soluție cu concentrație mai mare de 1 mg/ml. Concentrațiile mai mari trebuie diluate până la concentrația de 1 mg/ml.

DOZE PENTRU ANESTEZIE

PREMEDICAȚIE

Premedicația cu midazolam administrată cu puțin timp înaintea unei proceduri determină sedare (inducția stării de somn sau somnolență și reducerea stării de anxietate) și afectarea preoperatorie a memoriei. Midazolam poate fi, de asemenea, administrat în asociere cu anticolinergice. Pentru această indicație, midazolam trebuie administrat i.v. sau i.m. (profund, într-o zonă cu masă musculară mare, cu 20-60 minute înainte de inducția anesteziei) sau, la copii, preferabil rectal (vezi mai jos). Este obligatorie monitorizarea continuă și atentă a pacienților după administrarea premedicației, deoarece sensibilitatea interindividuală variază și pot să apară simptome ale supradozajului

Adulți:

Pentru sedarea preoperatorie și pentru diminuarea memoriei evenimentelor preoperatorii, doza recomandată pentru adulți cu status fizic ASA I și II și cu vârsta sub 60 ani este de 1-2 mg, administrată i.v., repetată la nevoie, sau de 0,07-0,1 mg/kg, administrată i.m. Doza trebuie redusă și individualizată atunci când midazolam este administrat la adulți cu vârsta peste 60 ani, la pacienții debilitați sau cu boli cronice. Doza inițială recomandată este de 0,5 mg i.v. și trebuie crescută treptat și lent, după cum este necesar. Se recomandă o doză de 0,025-0,05 mg/kg administrată i.m. În cazul administrării concomitente de narcotice, doza de midazolam trebuie redusă. Doza uzuală este de 2-3 mg.

Copii și adolescenți:

Nou născuți și copii cu vârsta până la 6 luni:

Deoarece datele disponibile sunt limitate, nu este recomandată utilizarea la copiii cu vârsta sub 6 luni.

Copii cu vârsta peste 6 luni:

Administrare rectală: Doza totală de midazolam, care de obicei este cuprinsă în intervalul 0,3-0,5 mg/kg, trebuie administrată cu 15-30 minute înainte de inducția anesteziei. Administrarea rectală a soluției din fiolă se realizează cu ajutorul unui aplicator din plastic fixat la capătul seringii. Dacă volumul ce urmează a fi administrat este prea mic, se poate adăuga apă până la un volum total de 10 ml.

Administrarea i.m.: deoarece administrarea i.m. este dureroasă, această cale de administrare trebuie utilizată numai în cazuri excepționale. Este preferată administrarea rectală. Totuși, o doză cuprinsă în intervalul 0,08-0,2 mg/kg midazolam administrat i.m. s-a dovedit a fi eficientă și sigură. La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 1 și 15 ani, sunt necesare doze proporțional mai mari față de adulți, în raport cu greutatea corporală.

La copiii cu greutatea corporală sub 15 kg nu se recomandă administrarea de midazolam sub formă de soluție injectabilă/perfuzabilă cu concentrație mai mare de 1 mg/ml. Soluțiile injectabile/perfuzabile cu concentrații mai mari trebuie diluate până la 1 mg/ml.

INDUCȚIA

Adulți

Dacă midazolam este utilizat pentru inducția anesteziei înainte de administrarea altor anestezice, răspunsul individual este variabil. Doza trebuie crescută treptat până la obținerea efectului dorit în funcție de vârsta și de statusul clinic al pacientului. Când midazolam este utilizat înainte sau în asociere cu alte medicamente administrate i.v. sau inhalator pentru inducția anesteziei, doza inițială din fiecare medicament trebuie redusă semnificativ, uneori până la 25% din doza individuală inițială uzuală a medicamentelor. Nivelul dorit al anesteziei este atins prin creșterea treptată a dozei. Doza i.v. de midazolam pentru inducție trebuie administrată lent, cu creșteri progresive. Fiecare treaptă de creștere a nu mai mult de 5 mg trebuie injectată într-un interval de 20-30 secunde, lăsând 2 minute între creșterile succesive.

- La *adulții cu vârsta sub 60 ani, cu premedicație*, o doză i.v. de 0,15-0,2 mg/kg va fi, de obicei, suficientă.
- La *adulții cu vârsta sub 60 ani, fără premedicație*, doza poate fi mai mare (0,3-0,35 mg/kg i.v.). Dacă este necesară completarea inducției, pot fi utilizate creșteri de aproximativ 25% din doza inițială a pacientului. În loc de midazolam, inducția poate fi completată cu anestezice inhalatorii. La cazurile rezistente, poate fi utilizată pentru inducție o doză totală de până la 0,6 mg/kg, dar astfel de doze mari pot prelungi timpul de refacere.
- La *adulții cu vârsta peste 60 ani, cu premedicație, pacienți debilitați sau cu boli cronice*, doza trebuie redusă semnificativ, de exemplu la 0,05-0,15 mg/kg, administrată i.v. în interval de 20-30 secunde, cu un interval de 2 minute pentru instalarea efectului.
- *Adulții cu vârsta peste 60 ani, fără premedicație* necesită de obicei o doză mai mare de midazolam pentru inducție; se recomandă o doză inițială de 0,15-0,3 mg/kg. Pacienții fără premedicație, cu boli sistemice severe sau cu alte afecțiuni debilitante, necesită, de obicei, o doză mai mică de midazolam pentru inducție. O doză inițială de 0,15-0,25 mg/kg va fi, de obicei, suficientă.

SEDARE ÎN ANESTEZIA COMBINATĂ

Adulți

Midazolam poate fi administrat ca sedativ în anestezia combinată, fie prin utilizarea de doze suplimentare mici intermitente, administrate i.v. (între 0,03 și 0,1 mg/kg), fie prin perfuzie continuă i.v. cu midazolam (între 0,03 și 0,1 mg/kg și oră), în general în asociere cu analgezice. Dozele și intervalele dintre doze variază în funcție de răspunsul individual al pacientului. La pacienții cu vârsta peste 60 ani, pacienții debilitați sau cu boli cronice, vor fi necesare doze de întreținere mai mici.

SEDARE ÎN UNITĂȚILE DE TERAPIE INTENSIVĂ

Nivelul dorit de sedare este atins prin creșterea treptată a dozelor de midazolam, urmată fie de perfuzie continuă fie de utilizarea intermitent în bolus, în funcție de necesitatea clinică, starea fizică, vârsta și medicația concomitentă (vezi pct. 4.5).

Adulți

Doza de încărcare i.v.: doze cuprinse între 0,03 și 0,3 mg/kg trebuie administrate lent, în doze crescătoare. Fiecare administrare ulterioară de 1-2,5 mg trebuie injectată pe parcursul a 20-30 secunde, lăsând 2 minute între administrările succesive. La pacienții hipovolemici, cu vasoconstricție sau hipotermici, doza de încărcare trebuie redusă sau omisă. Când midazolam este administrat concomitent cu analgezice puternice, acestea trebuie administrate primele pentru ca efectul sedativ al midazolam să poată fi obținut în siguranță, adițional sedării determinate de analgezic.

Doza de întreținere i.v.: dozele pot fi cuprinse între 0,03-0,2 mg/kg și oră. La pacienții hipovolemici, cu vasoconstricție sau hipotermici, doza de întreținere trebuie scăzută. Nivelul de sedare trebuie evaluat regulat. În cazul sedării de lungă durată se poate dezvolta toleranță și este posibil să fie necesară creșterea dozei.

Nou-născuți și copii cu vârsta sub 6 luni:

Midazolam trebuie administrat sub formă de perfuzie i.v. continuă, începând de la 0,03 mg/kg și oră

(0,5 µg/kg şi minut) la nou-născuţii cu vârsta gestaţională < 32 săptămâni, sau 0,06 mg/kg şi oră (1 µg/kg şi minut) la nou-născuţii cu vârsta gestaţională > 32 săptămâni şi copiii cu vârsta sub 6 luni. Dozele de încărcare administrate intravenos nu sunt recomandate la copii prematuri, nou-născuţi şi copii cu vârsta sub 6 luni, fiind de preferat perfuzarea care poate fi efectuată mai rapid, în primele câteva ore, pentru a stabili valorile plasmatiche terapeutice. Rata perfuziei trebuie reevaluată cu atenţie şi frecvent, în special după primele 24 ore, pentru a administra cea mai mică doză eficientă şi a reduce posibilitatea de acumulare a medicamentului.

Este necesară monitorizarea atentă a ratei respiratorii şi a saturaţiei în oxigen.

Copii cu vârsta peste 6 luni:

La pacienţii copii şi adolescenţi intubaţi sau ventilaţi, doza de încărcare i.v. de 0,05-0,2 mg/kg trebuie administrată lent, pe parcursul a cel puţin 2-3 minute, pentru a stabili efectul clinic dorit. Midazolam nu trebuie administrat intravenos rapid.

Doza de încărcare este urmată de perfuzie i.v. continuă de 0,06-0,12 mg/kg şi oră (1-2 µg/kg şi minut). Rata perfuziei poate fi crescută sau scăzută (în general cu 25% din rata perfuziei iniţiale sau ulterioare) după cum este necesar, sau pot fi administrate i.v. doze suplimentare de midazolam pentru a creşte sau menţine efectul dorit.

La începutul unei perfuzii cu midazolam la pacienţii compromişi hemodinamic, doza uzuală de încărcare trebuie stabilită prin creşteri mici şi pacientul trebuie monitorizat pentru decelarea instabilităţii hemodinamice, de exemplu, a hipotensiunii arteriale. Aceşti pacienţi sunt, de asemenea, vulnerabili la efectele deprimante respiratorii ale midazolam şi necesită o monitorizare atentă a frecvenţei respiratorii şi a saturaţiei de oxigen.

La sugari prematuri, nou-născuţi şi copii cu greutatea corporală sub 15 kg nu este recomandată administrarea de midazolam sub formă de soluţie injectabilă/perfuzabilă cu concentraţie mai mare de 1 mg/ml.

Soluţiile injectabile cu concentraţie mai mare trebuie diluate până la 1 mg/ml.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală:

La pacienţii cu boală renală în stadiul terminal (clearance-ul creatininei < 10 ml/min), farmacocinetica midazolamului nelegat după o administrare unică i.v. este similară cu cea raportată la voluntarii sănătoşi. Cu toate acestea, după perfuzia prelungită la pacienţii din unităţile de terapie intensivă (UTI), durata medie a efectului sedativ la pacienţii cu insuficienţă renală a fost considerabil crescută, cel mai probabil din cauza acumulării α -hidroximidazolam glucuronoconjugat.

Nu sunt disponibile date specifice la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) cărora li se administrează midazolam pentru inducţia anesteziei.

Insuficienţă hepatică

Insuficienţa hepatică reduce clearance-ul midazolam administrat i.v. cu o creştere ulterioară a timpului de înjumătăţire plasmatică. Prin urmare, efectele clinice pot fi mai puternice şi prelungite. Doza necesară de midazolam poate fi redusă şi trebuie stabilită o monitorizare adecvată a semnelor vitale (vezi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi

Vezi mai sus şi pct. 4.4.

4.3 Contraindicaţii

Utilizarea acestui medicament la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la benzodiazepine sau la orice excipient al medicamentului.

Utilizarea acestui medicament pentru sedare cu păstrarea stării de conştiinţă la pacienţii cu

insuficiență respiratorie severă sau deprimare respiratorie acută.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Midazolam trebuie administrat doar de către medici cu experiență, într-un spațiu complet echipat pentru monitorizarea și susținerea funcțiilor cardiovasculare și respiratorii și de către persoane instruite specific în recunoașterea și controlul evenimentelor adverse așteptate, inclusiv resuscitarea cardiacă și respiratorie. Au fost raportate evenimente adverse cardiorespiratorii severe. Acestea au inclus deprimare respiratorie, apnee, stop respirator și/sau stop cardiac. Este mai probabil ca astfel de incidente potențial letale să apară când injectarea se realizează prea rapid sau când se administrează doze mari (vezi pct. 4.8).

Pentru indicația de sedare cu păstrare a stării de conștiență, este necesară precauție specială la pacienții cu disfuncție respiratorie.

Pacienții copii cu vârsta sub 6 luni sunt în mod particular vulnerabili la obstrucția căilor respiratorii și hipoventilație, de aceea sunt esențiale creșterea gradată cu doze mici până la obținerea efectului clinic și monitorizarea atentă a frecvenței respiratorii și saturației în oxigen.

Când midazolam este utilizat ca premedicație, este obligatorie o observare adecvată a pacientului după administrare, deoarece sensibilitatea interindividuală variază și pot să apară simptome ale supradozajului.

Trebuie acordată o atenție specială în cazul administrării midazolam la pacienții cu risc crescut:

- adulți cu vârsta peste 60 ani
- pacienți cu boli cronice sau debilitați, de exemplu
- pacienți cu insuficiență respiratorie cronică
- pacienți cu insuficiență renală cronică, insuficiență hepatică sau insuficiență cardiacă
- copii și adolescenți, în special cei care prezintă instabilitate cardiovasculară.

La pacienții cu risc crescut sunt necesare doze mai mici (vezi pct. 4.2) și aceștia trebuie monitorizați continuu pentru decelarea semnelor precoce ale alterării funcțiilor vitale.

Ca și cu orice alte substanțe care deprimă SNC și/sau cu proprietăți miorelaxante, trebuie acordată o atenție deosebită la administrarea de midazolam la pacienții cu miastenia gravis.

Toleranța

A fost raportată o pierdere a eficacității midazolam la administrarea pentru sedarea de lungă durată în unitățile de terapie intensivă (UTI).

Dependența

Când midazolam este utilizat în sedarea de lungă durată în UTI, trebuie reținut faptul că se poate dezvolta dependența fizică la midazolam. Riscul dezvoltării dependenței crește cu doza și durata tratamentului; acesta este, de asemenea, mai mare la pacienții cu istoric medical de abuz de alcool și/sau de medicamente (vezi pct. 4.8).

Simptome ale sindromului de întrerupere

În timpul tratamentului prelungit cu midazolam în UTI, se poate dezvolta dependența fizică. De aceea, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome ale sindromului de întrerupere. Pot să apară următoarele simptome: cefalee, dureri musculare, anxietate, tensiune, agitație, stare de confuzie, iritabilitate, insomnie de rebound, dispoziție schimbătoare, halucinații și convulsii. Deoarece riscul apariției simptomelor de întrerupere este mai mare după întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă scăderea gradată a dozelor.

Amnezia

Midazolam produce amnezie anterogradă (frecvent, acest efect este foarte dorit în situații cum sunt înaintea și în timpul procedurilor chirurgicale sau de diagnostic), a cărei durată este direct proporțională cu doza administrată. Amnezia prelungită poate ridica probleme la pacienții tratați ambulator, care sunt externați după intervenție. După administrarea midazolam parenteral, pacienții trebuie externați din spital sau din cabinetul de consultații numai dacă sunt acompaniați de un însoțitor.

Reacții paradoxale

La administrarea de midazolam s-a raportat apariția de reacții paradoxale, cum sunt: agitație, mișcări involuntare (inclusiv convulsii tonice/clonice și tremor muscular), hiperactivitate, ostilitate, furie, agresivitate, excitare paroxistică și violență. Aceste reacții pot să apară la doze mari și/sau când injectarea se realizează rapid. Cea mai mare incidență a acestui tip de reacții a fost raportată la copii și vârstnici.

Eliminarea întârziată a midazolam

Eliminarea midazolam poate fi afectată la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care inhibă sau induc CYP3A4 și poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de midazolam (vezi pct. 4.5).

Eliminarea midazolam poate fi, de asemenea, întârziată la pacienții cu disfuncție hepatică, debit cardiac scăzut și la nou-născuți (vezi pct. 5.2).

Copii prematuri și nou-născuți

Din cauza riscului crescut de apnee, este recomandată prudență extremă în cazul sedării la prematuri și la copii mai mari care au fost născuți prematur, neintubați. Este necesară monitorizarea atentă a ratei respiratorii și a saturației de oxigen.

La nou-născuți trebuie evitată injectarea rapidă.

Nou-născuții prezintă o funcționalitate a organelor redusă și/sau imatură și sunt, de asemenea, vulnerabili la efectele respiratorii profunde și/sau prelungite ale midazolam.

Reacții adverse hemodinamice au fost raportate la pacienții copii și adolescenți cu instabilitate cardiovasculară; administrarea intravenoasă rapidă trebuie evitată la această categorie de pacienți.

Pacienții copii cu vârsta sub 6 luni:

La această categorie de pacienți, midazolam este indicat pentru sedare doar în UTI.

Pacienții copii cu vârsta sub 6 luni sunt în mod particular vulnerabili la obstrucția căilor respiratorii și hipoventilație, de aceea sunt esențiale creșterea gradată, cu doze mici, până la obținerea efectului clinic și monitorizarea atentă a frecvenței respiratorii și saturației în oxigen (vezi, de asemenea, pct. "Copii prematuri și nou-născuți" de mai sus).

Utilizarea concomitentă de alcool/deprimante ale SNC:

Utilizarea concomitentă de midazolam cu alcool sau/și deprimante ale SNC trebuie evitată. Această asocieră are potențialul de a crește efectele clinice ale midazolam, incluzând posibil sedarea severă sau deprimarea respiratorie relevantă clinic (vezi pct. 4.5).

Istoric medical de abuz de alcool sau medicamente:

Similar altor benzodiazepine, administrarea de midazolam trebuie evitată la pacienții cu istoric medical de abuz de alcool sau medicamente.

Criterii de externare

După administrarea de midazolam, pacienții trebuie externați din spital sau din cabinetul de consultații numai la indicațiile medicului și dacă sunt acompaniați de un însoțitor. Este recomandat ca pacientul să fie însoțit acasă după externare.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiolă/flacon, adică practic "nu conține sodiu"

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Midazolam este metabolizat de CYP3A4.

Inhibitorii și inductorii CYP3A au potențialul de a crește și, respectiv, de a scădea concentrațiile plasmatică și, consecutiv, efectele midazolam, necesitând prin urmare ajustarea corespunzătoare a

dozei.

Interacțiunile farmacocinetice cu inhibitorii sau inductorii CYP3A4 sunt mult mai pronunțate pentru midazolam administrat oral, comparativ cu midazolam administrat i.v., în special din cauza faptului că CYP3A4 se regăsește și la nivelul tractului gastro-intestinal superior. Acest lucru este determinat de faptul că, în cazul căii de administrare orale, sunt modificate atât clearance-ul sistemic, cât și disponibilitatea, în timp ce, în cazul căii de administrare parenterale, este modificat numai clearance-ul sistemic. După administrarea i.v. a unei doze unice de midazolam, consecința efectului clinic maxim datorat inhibării CYP3A4 va fi minoră, în timp ce durata efectului poate fi prelungită. Cu toate acestea, după administrarea prelungită de midazolam, atât magnitudinea cât și durata efectului vor fi crescute în prezența inhibării CYP3A4.

Nu sunt disponibile studii cu privire la influența CYP3A4 în farmacocinetica midazolam după administrarea rectală și intramusculară. Se anticipează că aceste interacțiuni vor fi mai puțin pronunțate pentru administrarea pe cale rectală, comparativ cu administrarea orală, deoarece tractul gastro-intestinal este ocolit, în timp ce după administrarea i.m. efectele modulării CYP3A4 nu trebuie să fie în mod considerabil diferite față de cele observate la administrarea midazolam i.v.

De aceea, se recomandă o monitorizare atentă a efectelor clinice și a semnelor vitale în timpul administrării de midazolam, luând în considerare că acestea pot fi mai puternice și să dureze mai mult după administrarea concomitentă cu inhibitor CYP3A4, chiar dacă este administrat doar o singură dată. De reținut faptul că la pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu, în timpul terapiei intensive, administrarea de doze mari sau tratamentul de lungă durată cu midazolam soluție perfuzabilă poate avea ca rezultat efecte hipnotice de lungă durată, recuperare întârziată și deprimare respiratorie, impunându-se astfel reducerea dozei.

Referitor la efectul inductor, trebuie luat în considerare că procesul de inducere necesită mai multe zile pentru a atinge nivelul maxim și, de asemenea, câteva zile pentru a dispărea. Contrar tratamentului cu durată de mai multe zile cu un inductor, se anticipează ca un tratament de scurtă durată să determine interacțiuni medicament-medicament (IMM) cu midazolam mai puțin evidente. Cu toate acestea, pentru inductorii puternici nu poate fi exclus un efect inductor relevant, chiar după un tratament de scurtă durată.

Nu se cunoaște despre midazolam să modifice farmacocinetica altor medicamente.

Medicamente care inhibă CYP3A:

Antifungice azolice:

- Ketoconazol crește concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos de 5 ori, iar timpul de înjumătățire plasmatică a crescut de aproximativ 3 ori. Administrarea parenterală a midazolam concomitent cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, trebuie să se facă în unități de terapie intensivă (UTI) sau în spații similare care asigură monitorizarea clinică atentă și controlul medical corespunzător în cazul deprimării respiratorii și/sau sedării prelungite. Trebuie luate în considerare stabilirea treptată și ajustarea dozei, în special dacă este administrată mai mult de o singură doză de midazolam i.v. Aceeași recomandare poate fi valabilă și pentru alte antifungice azolice (vezi mai jos), întrucât au fost raportate efecte sedative crescute ale midazolam administrat i.v., deși cu frecvență mai redusă.
- Voriconazol crește expunerea la midazolam administrat intravenos de 3 ori, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică crește de aproximativ 3 ori.
- Atât fluconazol cât și itraconazol cresc concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos de 2-3 ori, asociat cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică de 2,4 ori pentru itraconazol și, respectiv, de 1,5 ori pentru fluconazol.
- Posaconazol crește concentrația plasmatică a midazolam administrat intravenos de aproximativ 2 ori.

Trebuie reținut că, în cazul în care midazolam este administrat oral, expunerea va fi mult mai mare decât cele menționate mai sus, în special în cazul administrării concomitente cu ketoconazol, itraconazol, voriconazol.

Midazolam sub formă de soluție disponibil în fiole nu este indicat pentru administrare orală.

Antibiotice macrolide

- Eritromicina crește concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos de aproape 1,6-2 ori, asociat cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului de 1,5-1,8 ori.
- Claritromicina crește concentrațiile plasmatice ale midazolamului până la de 2,5 ori, asociat cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică al midazolamului de 1,5-2 ori.

Informații suplimentare provenite de la midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală

- Roxitromicina: deoarece nu sunt disponibile informații privind administrarea concomitentă de roxitromicină cu midazolam i.v., efectul redus asupra timpului de înjumătățire terminal al midazolamului sub formă de comprimate, creștere cu 30%, indică faptul că efectele roxitromicinei asupra midazolam administrat intravenos pot fi minore.

Inhibitori de proteaze HIV

- Saquinavir și alți inhibitori de proteaze HIV: Administrarea concomitentă cu inhibitorii de proteaze HIV poate determina o creștere considerabilă a concentrației plasmatice de midazolam. La administrarea concomitentă cu lopinavir potențat cu ritonavir, concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos cresc de 5,4 ori, asociat cu o creștere similară a timpului de înjumătățire plasmatică. Dacă midazolam este administrat pe cale parenterală concomitent cu inhibitori de proteaze HIV, ajustarea tratamentului trebuie să se facă conform secțiunii de mai sus pentru antifungice azolice, ketoconazol.

Informații suplimentare provenite de la midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală

Pe baza datelor de la alți inhibitori CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam se anticipează să fie semnificativ mai mari atunci când midazolam este administrat oral. De aceea, inhibitorii de proteaze nu trebuie administrați concomitent cu midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală.

Blocante ale canalelor de calciu

- Diltiazem: O singură doză de diltiazem a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire plasmatică a fost prelungit cu 43%.

Informații suplimentare provenite de la midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală

- Verapamil/diltiazem a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolamului oral de 3 ori, și, respectiv, de 4 ori. Timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului a crescut cu 41%, și, respectiv, cu 49%.

Diverse medicamente/Preparate din plante

- Atorvastatina a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos de 1,4 ori, comparativ cu grupul de control.

Informații suplimentare provenite de la midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală

- Nefazodona a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat oral de 4,6 ori, cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică de 1,6 ori.
- Dependent de doză, aprepitant a crescut concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat oral de 3,3 ori, după o doză de 80 mg/zi, asociat cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ori.

Medicamente care induc CYP3A

- Rifampicina a scăzut concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos cu aproximativ 60%, după 7 zile de administrare de rifampicină în doză de 600 mg o dată pe zi. Timpul de înjumătățire plasmatică a scăzut cu aproximativ 50-60%.

Informații suplimentare provenite de la midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală

- Rifampicina a scăzut concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat oral cu 96% la voluntarii sănătoși și efectele sale psihomotorii au fost pierdute aproape în totalitate.
- Carbamazepina/fenitoina: administrarea de doze repetate de carbamazepină sau fenitoină a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale midazolam administrat oral cu până la 90% și o scurtare a timpului de înjumătățire plasmatică cu 60%.
- Efavirenz: Creșterea de 5 ori a raportului dintre metabolitul α -hidroximidazolam generat de CYP3A4 și midazolam, confirmă efectul său de inducere a CYP3A4.

Plante și alimente

- Sunătoarea a scăzut concentrațiile plasmatice ale midazolam cu aproximativ 20-40 % , asociat cu o scădere a timpului de înjumătățire plasmatică cu aproximativ 15 - 17%. În funcție de tipul de extract de sunătoare, efectul inductor asupra CYP3A4 poate varia.

Farmacodinamic:

Interacțiuni medicament-medicament (IMM):

Administrarea în asociere a midazolam cu alte sedative/hipnotice și deprimante ale SNC, inclusiv alcool, este probabil să determine o potențare a sedării și a deprimării respiratorii. Exemplele includ derivați de opioide (când sunt utilizate ca analgezice, antitusive sau tratamente de substituție), antipsihotice, alte benzodiazepine utilizate ca anxiolitice sau hipnotice, barbiturice, propofol, ketamină, etomidat; antidepresive sedative, antihistaminice H1 de generație veche și medicamente antihipertensive cu acțiune centrală.

Alcoolul poate crește considerabil efectul sedativ al midazolam. Consumul de alcool trebuie evitat cu insistență în cazul administrării de midazolam (vezi pct. 4.4).

Midazolam scade concentrațiile alveolare minime (CAM) ale anestezicelor inhalatorii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu sunt disponibile date suficiente pentru a evalua siguranța administrării midazolamului în timpul sarcinii.

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene, dar a fost observată toxicitate asupra fătului, similar altor benzodiazepine. Nu sunt disponibile informații privind expunerea la midazolam în primele două trimestre de sarcină.

S-a raportat că administrarea midazolamului în doze mari în ultimul trimestru de sarcină, în timpul nașterii sau utilizarea lui pentru inducția anesteziei pentru operația cezariană determină reacții adverse la mamă sau la făt (risc de inhalatie la mamă, aritmii cardiace fetale, hipotonie, dificultăți la supt, hipotermie și deprimare respiratorie la nou-născut).

În plus, copiii ale căror mame au fost tratate cronic cu benzodiazepine în timpul ultimului trimestru de sarcină pot dezvolta dependență fizică, cu risc de apariție a simptomelor de sevraj în perioada postnatală.

În consecință, midazolamul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Este de preferat să se evite utilizarea midazolamului în timpul operației cezariene.

În cazul administrării midazolamului pentru oricare intervenție chirurgicală în cazul sarcinii aproape de termen, trebuie luat în considerare riscul pentru nou-născut.

Midazolamul se excretă în cantități mici în laptele matern. Mamele care alăptează trebuie sfătuite să întrerupă alăptarea pentru 24 ore după administrarea midazolamului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sedarea, amnezia, afectarea atenției și afectarea funcției musculare pot influența negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Înainte de administrarea de midazolam, pacientul trebuie

atenționat să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până la recuperarea totală. Medicul trebuie să decidă când pot fi reluate aceste activități. Se recomandă ca pacientul să fie însoțit la întoarcerea acasă după externare.

4.8 Reacții adverse

Urmatoarele reacții adverse au fost raportate că apar la administrarea injectabilă de midazolam: Categoriile de frecvență sunt după cum urmează:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$;

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$;

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$;

Rare: $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$

Foarte rare: $< 1/10\ 000$;

Frecvență necunoscută: nu poate fi estimată din datele disponibile.

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
frecvență necunoscută	Hipersensibilitate, angioedem, șoc anafilactic
<i>Tulburări psihice</i>	
frecvență necunoscută	Stare confuzională, dispoziție euforică, halucinații Agitație *, ostilitate *, furie *, agresivitate *, stare de excitabilitate crescută * Dependență fizică la medicament și sindrom de întrerupere Abuz
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
frecvență necunoscută	Mișcări involuntare (incluzând mișcări tonice/clonice și tremor muscular)*, hiperactivitate * Sedare (prelungită și postoperatorie), scădere a vigilenței, somnolență, cefalee, amețeli, ataxie, amnezie anterogradă **, a cărei durată este direct proporțională cu doza administrată Convulsiile au fost raportate la prematuri și nou-născuți Convulsii în cadrul sindromului de întrerupere
<i>Tulburări cardiace</i>	
frecvență necunoscută	Stop cardiac, bradicardie sindrom Kounis *
<i>Tulburări vasculare</i>	
frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială, vasodilatație, tromboflebită, tromboză
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
frecvență necunoscută	Deprimare respiratorie, apnee, stop respirator, dispnee, laringospasm, sughiț
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvență necunoscută	Greață, vărsături, constipație, xerostomie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
frecvență necunoscută	Eruupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
frecvență necunoscută	Fatigabilitate, eritem la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare

<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	
frecvență necunoscută	Căzături, fracturi ***
<i>Circumstanțe sociale</i>	
frecvență necunoscută	Violență *

* în special, după administrare parenterală

* Astfel de reacții paradoxale la medicament au fost raportate în special în rândul copiilor și vârstnicilor (vezi pct. 4.4).

** Amnezia anterogradă poate să fie prezentă și la finalul procedurii, iar în câteva cazuri a fost raportată amnezia prelungită (vezi pct. 4.4).

*** Riscul de căzături și fracturi este crescut la cei care utilizează concomitent sedative (inclusiv băuturi alcoolice) și la pacienții vârstnici.

Dependența: Utilizarea midazolam, chiar și în doze terapeutice, poate să ducă la dezvoltarea dependenței fizice. După administrarea i.v. prelungită, întreruperea, în special întreruperea bruscă a medicamentului, poate fi însoțită de simptome ale sindromului de întrerupere, incluzând convulsii de sevraj (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de abuz.

Au apărut evenimente adverse cardiorespiratorii severe. Incidentele care pot pune viața în pericol sunt mult mai probabil să apară la adulții cu vârsta peste 60 ani și la cei cu insuficiență respiratorie preexistentă sau cu funcție cardiacă afectată, în special când injectarea se face prea rapid sau când se administrează doze mari (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome:

Similar altor benzodiazepine, midazolamul determină frecvent somnolență, ataxie, disartrie și nistagmus. Supradozajul cu midazolam pune rareori viața în pericol, dacă medicamentul este administrat în monoterapie, dar poate duce la areflexie, apnee, hipotensiune arterială, deprimare cardiorespiratorie și rareori comă. Coma, dacă apare, durează de obicei câteva ore, dar la vârstnici aceasta poate dura mai mult și poate fi ciclică. La pacienții cu boli respiratorii, benzodiazepinele determină deprimare respiratorie mult mai severă.

Benzodiazepinele cresc efectele altor deprimante ale sistemului nervos central, inclusiv ale alcoolului.

Tratament

Semnele vitale ale pacientului trebuie monitorizate și trebuie instituite măsurile de susținere impuse de starea clinică a pacientului. În mod specific, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efectele cardiorespiratorii sau efectele la nivelul sistemului nervos central.

În cazul administrării orale, absorbția suplimentară trebuie prevenită prin utilizarea unei metode adecvate, de exemplu, prin administrarea de cărbune activat în decurs de 1-2 ore. La administrarea cărbunelui activat, în cazul pacienților cu somnolență este imperativ să fie protejate căile respiratorii. În cazul ingerării mai multor substanțe, se poate lua în considerare lavajul gastric, dar nu ca măsură de rutină.

Dacă deprimarea SNC este severă, se va lua în considerare utilizarea flumazenilului, un antagonist al benzodiazepinelor.

Acesta trebuie administrat numai sub monitorizare atentă. Acesta are un timp scurt de înjumătățire plasmatică prin eliminare (aproximativ o oră), prin urmare, pacienții cărora le este administrat flumazenil vor necesita monitorizare după dispariția efectelor acestuia. Flumazenilul va fi utilizat cu extremă precauție în cazul administrării concomitente a medicamentelor ce scad pragul convulsivant (de exemplu, antidepresive triciclice). Consultați informațiile de prescriere ale flumazenilului pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea corectă a acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hipnotice și sedative (derivați de benzodiazepine), codul ATC: N05CD08.

Midazolam este un derivat din grupul imidazobenzodiazepinelor. Baza liberă este o substanță lipofilă, cu solubilitate redusă în apă.

Azotul bazic din poziția 2 a inelului imidazobenzodiazepinic conferă capacitatea componentului activ al midazolam să formeze cu acizii săruri solubile în apă. Acestea produc o soluție injectabilă/perfuzabilă stabilă și bine tolerată.

Acțiunea farmacologică a midazolamului este de scurtă durată, datorită metabolizării rapide. Midazolam are un pronunțat efect sedativ și hipnotic. De asemenea, prezintă proprietăți anxiolitice, anticonvulsivante și miorelaxante.

După injectarea i.m. sau i.v. apare amnezie anterogradă de scurtă durată (pacientul nu-și amintește evenimentele care au avut loc în timpul efectului maxim al medicamentului).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție după injectarea i.m.

Absorbția midazolam din țesutul muscular este rapidă și completă. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 30 minute. Biodisponibilitatea absolută după injectarea i.m. este de peste 90%.

Absorbție după administrarea rectală:

După administrarea rectală, midazolam este absorbit rapid. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în aproximativ 30 minute. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 50%.

Distribuție:

Când midazolam este injectat i.v., aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp prezintă una sau două faze de distribuție distincte. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este de 0,7-1,2 l/kg. 96-98% din cantitatea de midazolam este legată de proteinele plasmatice în principal de albumină. Există o trecere lentă și nesemnificativă a midazolam în lichidul cefalorahidian. La om, s-a demonstrat că midazolam traversează lent bariera placentară și intră în circulația fetală. Cantități mici de midazolam se regăsesc în laptele matern.

Metabolizare:

Midazolam este eliminat aproape în totalitate prin metabolizare. Procentul din doză captat de ficat este estimat a fi 30-60%. Midazolam este hidroxilat de către izoenzima 3A4 a citocromului P450 și

metabolitul major urinar și plasmatic este alfa-hidroxiimidazolam. Concentrațiile plasmatice de alfa-hidroxiimidazolam sunt de 12% din cele ale moleculei inițiale. Alfa-hidroxiimidazolam este activ farmacologic, dar contribuie foarte puțin (aproximativ 10%) la efectul midazolam administrat intravenos.

Eliminare

La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a midazolam este cuprins între 1,5-2,5 ore. Clearance-ul plasmatic este cuprins între 300 și 500 ml/minut. Midazolamul este excretat în principal pe cale renală (60-80% din doza injectată) și recuperat sub formă de alfa-hidroxiimidazolam glucuroconjugat. Mai puțin de 1% din doză este recuperată în urină sub formă de substanță activă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al alfa-hidroxiimidazolamului este mai scurt de 1 oră. La administrarea midazolamului prin perfuzie i.v., cinetica eliminării sale nu diferă de cea a injecției în bolus.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La adulții cu vârsta peste 60 ani, timpul de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit până la de patru ori.

Copii

Rata de absorbție la nivelul mucoasei rectale la copii este similară cu cea observată la adulți, dar biodisponibilitatea este mai mică (5-18%). Timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea i.v. și rectală este mai mic la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 10 ani (1-1,5 ore), în comparație cu adulții. Diferența este în concordanță cu un clearance metabolic crescut la copii.

Nou-născuți

La nou-născuți, timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 6-12 ore, determinat probabil de imaturitatea hepatică, și clearance-ul este redus (vezi pct. 4.4).

Pacienți obezi

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este mai mare la pacienții obezi decât la cei fără obezitate (5,9 ore comparativ cu 2,3 ore). Acest lucru este determinat de o creștere de aproximativ 50% a volumului de distribuție corectat pentru greutatea totală a corpului. Clearance-ul nu este semnificativ diferit la pacienții obezi față de cei non-obezi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu ciroză hepatică poate fi mai lung, iar clearance-ul mai mic, comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică și clearance-ul în cazul voluntarilor sănătoși (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală

Timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență renală cronică este similar cu cel al voluntarilor sănătoși.

Pacienți cu afecțiuni severe

În cazul afecțiunilor severe, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolamului este prelungit de până la șase ori.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă este prelungit, comparativ cu subiecții sănătoși (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice relevante pentru medic, suplimentare față de cele deja incluse în alte secțiuni

ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric soluție 10%
Hidroxid de sodiu soluție 4%
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la 20°C, la întuneric. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra fiola/flaconul în cutie, pentru a fi protejată/protejat de lumină.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Fiolă de 1 ml (sticlă incoloră tip I), cutie cu 1, 5, 6, 10 sau 25.
Fiolă de 3 ml (sticlă incoloră tip I), cutie cu 1, 5, 6, 10 sau 25.
Flacon de 10 ml (sticlă incoloră tip II) închis (clorobutil), sigilat și cu un flip-off din plastic, cutie cu 5, 6, 10 sau 25.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Injectia este pentru un singur pacient și trebuie utilizată imediat după deschidere. Injectiile nu trebuie utilizate dacă sunt prezente particule. Orice porție neutilizată trebuie aruncată.

Midazolam soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi diluat cu următoarele soluții perfuzabile: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Panpharma
Zone Industrielle Du Clairay
35133 Luitré
Franța

8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15877/2025/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025