

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

MIDAZOLAM HYPERICUM 5 mg/ml soluție injectabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml conține 5,00 mg midazolam.

Midazolam .....5 mg

Pentru 1 ml soluție

Fiecare fiolă de 10 ml conține 50 mg midazolam

Excipient (ți) cu efect cunoscut: sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per 1 ml, 2 ml sau 3 ml fiolă, adică este în esență "fără sodiu";

Acest medicament conține 30,2 mg de sodiu per fiola de 10 ml, ceea ce este echivalent cu 1,5% din cantitatea maximă recomandată de OMS în alimentele zilnice, respectiv de 2g de sodiu per adult.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Midazolam Hypericum este un hipnotic și un sedativ cu acțiune rapidă iar indicațiile sale sunt următoarele:

**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 generale.
  - inducție a anesteziei.
  - ca o componentă sedativă în anestezia combinată.
- SEDARE ÎN UNITĂȚILE DE TERAPIE INTENSIVĂ

### La copii

- SEDARE CU PĂSTRARE A STĂRII DE CONȘTIENȚĂ, înaintea 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 luată 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	<b>i.v.</b> Doza inițială: 2-2,5 mg Treaptă de creștere a dozei: 1 mg Doza totală: 3,5-7,5 mg	<b>i.v.</b> Doza inițială: 0,5-1 mg Treaptă de creștere a dozei: 0,5-1 mg Doza totală: < 3,5 mg	<b>i.v. la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani</b> Doza inițială: 0,05-0,1 mg/kg Doza totală: < 6 mg  <b>i.v. la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani</b> Doza inițială: 0,025-0,05 mg/kg Doza totală: < 10 mg  <b>rectal &gt; 6 luni</b> 0,3-0,5 mg/kg  <b>i.m. 1-15 ani</b> 0,05-0,15 mg/kg
Premedicație în anestezie	<b>i.v.</b> 1-2 mg în doze repetate <b>i.m.</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Doza inițială: 0,5 mg Creștere treptată, lentă, la nevoie <b>i.m.</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>rectal &gt; 6 luni</b> 0,3-0,5 mg/kg  <b>i.m. 1-15 ani</b> 0,08-0,2 mg/kg
Inducție a anesteziei	<b>i.v.</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 fără premedicație)	<b>i.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 fără premedicație)	
Sedare în anestezia combinată	<b>i.v.</b> doze administrate intermitent de 0,03-0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> doze mai mici decât cele recomandate pentru adulți < 60 ani	

	sau perfuzie continuă a 0,03-0,1 mg/kg și oră	
Sedare în UTI	<b>i.v.</b> 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	<b>i.v. la nou-născuți cu vârstă gestațională &lt; 32 săptămâni</b> 0,03 mg/kg și oră <b>i.v. la nou-născuți cu vârstă gestațională &gt; 32 săptămâni și la copii cu vârsta sub 6 luni</b> 0,06 mg/kg și oră <b>i.v. la pacienți &gt; 6 luni</b> 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 conștientă înaintea intervențiilor în scop diagnostic sau chirurgicale, midazolam este administrat i.v. Dozele trebuie individualizate și crescute treptat și nu trebuie administrate prin injecție unică în bolus sau rapidă. Instalarea sedării poate varia individual, în funcție de statusul fizic al pacientului și de detaliile de dozare (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 injecție. 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 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:

Medicamentul poate fi utilizat intrarectal dacă este necesar.

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 o dată și evitată administrarea rectală repetată.

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 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 bolnavi cronic. Doza inițială recomandată este de 0,5 mg i.v. și trebuie crescută treptat și lent, la nevoie. 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:

Medicamentul poate fi utilizat intrarectal dacă este necesar.

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 cu concentrație mai mare de 1 mg/ml. Soluțiile injectabile cu concentrații mai mari trebuie diluate până la 1 mg/ml.

## INDUCEREA ANESTEZIEI

### Adulți

Dacă midazolam este utilizat pentru inducerea anesteziei înainte de administrarea altor aneestezice, 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 inducerea 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 inducerii anesteziei, pot fi utilizate creșteri de aproximativ 25% din doza inițială a pacientului. În loc de midazolam, inducerea anesteziei poate fi completată cu aneestezice inhalatorii. La cazurile rezistente, poate fi utilizată pentru inducerea anesteziei 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 inducerea anesteziei; 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 inducerea anesteziei. 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 intermitentă 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 și minut) la nou-născuții cu vârsta gestațională < 32 săptămâni sau 0,06 mg/kg și oră (1 μg/kg și minut) la nou-născuții cu vârsta gestațională > 32 săptămâni și copiii cu vârsta sub 6 luni.

Dozele de încărcare administrate intravenos nu sunt recomandate la copii prematuri, nou-născuți și copii cu vârsta sub 6 luni, fiind de preferat perfuzarea care poate fi efectuată mai rapid, în primele câteva ore, pentru a stabili valorile plasmatice terapeutice. Rata perfuziei trebuie reevaluată cu atenție și frecvent, în special după primele 24 ore, pentru a administra cea mai mică doză eficientă și a reduce posibilitatea de acumulare a medicamentului.

Este necesară monitorizarea atentă a ratei respiratorii și a saturației în oxigen.

### **Copii cu vârsta peste 6 luni:**

La pacienții copii și adolescenți intubați sau ventilați, doza de încărcare i.v. de 0,05-0,2 mg/kg trebuie administrată lent, pe parcursul a cel puțin 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 și oră (1-2 μg/kg și minut). Rata perfuziei poate fi crescută sau scăzută (în general cu 25% din rata perfuziei inițiale sau ulterioare) după cum este necesar sau pot fi administrate i.v. doze

suplimentare de midazolam pentru a crește sau menține efectul dorit.

La începutul unei perfuzii cu midazolam la pacienții compromiși hemodinamic, doza uzuală de încărcare trebuie stabilită prin creșteri mici și pacientul trebuie monitorizat pentru decelarea instabilității hemodinamice, de exemplu a hipotensiunii arteriale. Acești pacienți sunt, de asemenea, vulnerabili la efectele deprimante respiratorii ale midazolam și necesită o monitorizare atentă a frecvenței respiratorii și a saturației de oxigen.

La sugari prematuri, nou-născuți și copii cu greutatea corporală sub 15 kg nu este recomandată administrarea de midazolam sub formă de soluție injectabilă cu concentrație mai mare de 1 mg/ml. Soluțiile injectabile cu concentrație mai mare trebuie diluate până la 1 mg/ml.

## **Grupe speciale de pacienți**

### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min), farmacocinetica midazolamului nelegat după o administrare unică i.v. este similară cu cea raportată la voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, după perfuzia prelungită la pacienții din unitățile de terapie intensivă (UTI), durata medie a efectului sedativ la pacienții cu insuficiență renală a fost considerabil crescută, cel mai probabil din cauza acumulării  $\alpha$ -hidroximidazolam glucuronconjugat.

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

### Insuficiență hepatică

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

### Copii și adolescenți

Vezi mai jos și pct. 4.4.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea acestui medicament pentru sedare cu păstrarea stării de conștiență la pacienții 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 respiratorie 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).

Benzodiazepinele nu sunt recomandate pentru tratamentul de primă linie a bolilor psihice.

Pentru indicația de sedare cu păstrarea 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 (benzodiazepinele pot precipita sau exacerba encefalopatia la pacienții cu insuficiență hepatică severă) 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 psihică și fizică la midazolam. Riscul dezvoltării dependenței crește cu doza și durata tratamentului. Acest risc 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 sevraj

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 sevraj. Pot să apară următoarele simptome: cefalee, dureri musculare, anxietate, tensiune, agitație, stare de confuzie, iritabilitate, insomnie de rebound, dispoziție schimbătoare, halucinații și convulsii. În cazuri severe, pot apărea următoarele simptome: depersonalizare, amorțeală și furnicături la extremități, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic. Deoarece riscul apariției simptomelor de sevraj 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 intervenții chirurgicale. După administrarea midazolam parenteral, pacienții trebuie externați din spital sau din cabinetul de consultații numai cu un însoțitor.

### Reacții paradoxale

La administrarea de midazolam s-a raportat apariția de reacții paradoxale cum ar fi: agitație, mișcări involuntare (inclusiv convulsii tonice/clonice și tremor muscular), hiperactivitate, ostilitate, furie, agresivitate, excitație paroxistică, coșmaruri, halucinații, psihoze 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 copiii și vârstnici. Dacă aceste evenimente apar, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### 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).

#### *Apnee în somn*

Midazolam fiole trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu sindrom de apnee în somn și acești pacienți trebuie monitorizați în mod regulat.

#### **Copii și adolescenți**

##### *Copii prematuri și nou-născuți:*

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

##### *Trebuie evitată administrarea la prematuri prin injectare 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 copiii 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" 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).

##### *Riscul asociat utilizării concomitente a opioidelor:*

Utilizarea concomitentă a Midazolam Hypericum 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă și a opioidelor poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate, cum este Midazolam Hypericum 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă cu opioide, trebuie să fie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Cu privire la prescrierea medicamentului Midazolam Hypericum 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă concomitent cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc (acolo unde este cazul) cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### **Asocierea cu alcool / deprimante SNC**

Asocierea midazolam cu alcool și sau deprimante SNC trebuie evitată. O astfel de asociere poate crește semnificativ efectele clinice ale midazolamului, care pot include sedare severă sau deprimare respiratorie semnificativă clinic (vezi pct. 4.5.).

#### **Dependența de alcool sau droguri**

Ca și în cazul altor benzodiazepine, administrarea midazolam trebuie evitată la pacienții cu antecedente de abuz de alcool și consum de droguri.

#### **Criterii de externare din spital**

Pacienții cărora li s-a administrat midazolam pot fi externați din spital sau mutați din sala de consultații numai cu permisiunea medicului și dacă sunt însoțiți. Este recomandat ca pacienții să fie însoțiți până la domiciliu după externare.

Acest medicament conține 30,2 mg de sodiu per fiola de 10 ml, ceea ce este echivalent cu 1,5% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat de OMS, respectiv de 2 g de sodiu la adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Interacțiuni farmacocinetice**

Midazolam este metabolizat de P450 3A4 prin intermediul sistemului enzimatic CYP3A4, CYP3A5. Inhibitorii și inductorii izoenzimei CYP3A pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice și, în consecință, efectele midazolam și prin urmare, este necesară o ajustare 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. Având în vedere acest lucru, în cazul administrării pe cale orală, atât clearance-ul sistemic cât și biodisponibilitatea vor fi modificate, în timp ce în cazul administrării pe cale parenterală are loc doar modificarea clearance-ului sistemic.

După administrarea unei singure doze de midazolam I.V., consecința inhibării a CYP3A4 asupra efectului clinic maxim este scăzută, 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 cazul inhibării CYP3A4.

Nu sunt disponibile studii cu privire la modularea 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.

Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor clinice și a semnelor vitale în timpul administrării midazolam, ținând cont de faptul că aceste efecte pot fi mai puternice și prelungite în cazul administrării concomitente cu un inhibitor al CYP3A4 în doză unică. Administrarea unor doze mari sau perfuziile prelungite cu midazolam la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, pot provoca, de exemplu, în terapia intensivă, efecte hipnotice de lungă durată, recuperare întârziată și deprimare respiratorie, ceea ce necesită ajustarea dozelor.

În ceea ce privește inducerea anesteziei, trebuie să se țină cont de faptul că acest proces durează câteva zile înainte de a se obține efectul său maxim și în mod egal, dispare în câteva zile. Spre deosebire de

un tratament de câteva zile cu un inductor, este de așteptat ca rezultatele unui tratament pe termen scurt să antreneze mai puține interacțiuni cu midazolam. Cu toate acestea, în cazul inductorilor puternici, nu poate fi exclusă inducerea semnificativă, chiar în cazul unui tratament scurt. Midazolam nu modifică farmacocinetica altor medicamente.

### **Medicamente care inhibă CYP3A**

#### **Antifungice azolice**

- Ketoconazol crește de 5 ori concentrația plasmatică a midazolamului administrat intravenos și crește de 3 ori timpul său de înjumătățire plasmatică. Administrarea parenterală de midazolam concomitent cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, trebuie să se facă într-o unitate de terapie intensivă sau într-un loc care să permită monitorizarea atentă și o abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie sau sedare prelungită. Trebuie luate în considerare, administrarea fracționată și o ajustare a dozei, mai ales, în cazul administrării unor doze repetate de midazolam. Aceeași recomandare este valabilă și pentru antifungicele azolice (vezi mai jos), chiar dacă efectele sedative ale midazolam au fost mai reduse.
- Voriconazolul crește de 3 ori concentrația plasmatică a midazolamului administrat intravenos și de aproximativ 3 ori timpul de înjumătățire plasmatică.
- Fluconazolul și itraconazolul cresc de 2-3 ori concentrația plasmatică a midazolamului administrat intravenos și de 1,5 ori până la 2,4 ori timpul de înjumătățire plasmatică.
- Posaconazolul aproape că dublează concentrațiile plasmatice de midazolam administrat intravenos.
- În mod special în cazul administrării concomitente cu ketoconazol, itraconazol și voriconazol expunerea la midazolam administrat oral va fi considerabil mai mare, comparativ cu ce este menționat mai sus.

Fiiolele cu midazolam nu sunt indicate pentru administrarea orală.

#### *Antibiotice macrolide*

- Eritromicina crește de 1,6 până la 2 ori concentrația plasmatică a midazolamului administrat intravenos și de 1,5 ori până la 1,8 ori timpul de înjumătățire plasmatică.
- Claritromicina crește de 2,5 ori concentrația plasmatică a midazolamului administrat intravenos și de 1,5 ori până la 2 ori timpul de înjumătățire plasmatică.

#### **Informații suplimentare obținute la administrarea midazolam pe cale orală**

- Roxitromicina: nu sunt disponibile informații referitoare la administrarea concomitentă de roxitromicină și midazolam utilizat intravenos. Efectul redus observat asupra timpului de înjumătățire plasmatică, după administrarea midazolam pe cale orală, sub formă de comprimate (creștere de 30%), indică faptul că efectul roxitromicinei asupra midazolamului administrat intravenos este minor.

#### *Anestezice intravenoase*

- Eliminarea midazolamului intravenos a fost modificată și prin propofol intravenos (ASC și timpul de înjumătățire plasmatică au crescut de 1,6 ori).

#### *Inhibitori de proteaze HIV*

Saquinavir și alți inhibitori de proteaze HIV: administrarea concomitentă a midazolam 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 se administrează concomitent midazolam și inhibitori de protează, tratamentul se face la fel ca pentru ketoconazol, așa cum este indicat mai sus.

•

*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 administrată pacienților care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian crește concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit cu 43%. Această creștere este mai mică decât creșterea de 4 ori observată după administrarea orală de midazolam.

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

- Verapamil crește concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat oral de 3 ori. Timpul de înjumătățire plasmatică al midazolam a fost crescut cu 41%.

#### *Diverse medicamente / Preparate din plante*

- Atorvastatina crește concentrațiile plasmatice ale midazolam administrat intravenos de 1,4 ori, comparativ cu grupul de control.
- Fentanilul administrat intravenos este un inhibitor slab al eliminării midazolamului: a crescut de 1,5 ori ASC și timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului i.v.

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

- Nefazodona crește 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 crește 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 administrată în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 7 zile, scade concentrațiile plasmatice ale midazolam, administrat I.V. cu aproximativ 60%. Timpul de înjumătățire plasmatică a scăzut cu 50-60%.
- Ticagrelor este un inductor slab al CYP3A, dar are doar un efect mic asupra expunerilor la midazolam (-12%) și 4-hidroxi-midazolam (-23%), în cazul utilizării intravenoase de midazolam .

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

- Rifampicina administrată oral scade concentrațiile plasmatice ale midazolam cu 96% la voluntarii sănătoși, cu o dispariție aproape totală a efectelor psihomotorii ale midazolam.
- Carbamazepina și 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%.
- Inducerea foarte pronunțată a CYP3A4 observată după administrarea mitotanului sau enzalutamidei a determinat o scădere semnificativă și stabilă a concentrațiilor plasmatice de midazolam la pacienții cu cancer. ASC a midazolamului administrat oral a fost redusă la 5% și, respectiv, la 14% din valorile normale.
- Clobazamul și efavirenzul sunt inductori slabi ai metabolismului midazolam și reduc ASC cu aproximativ 30% față de molecula mamă. Aceasta duce la o creștere de 4-5 ori a proporției

metabolitului activ ( $\alpha$ -hidroximidazolam) pe molecula mamă, dar nu se cunoaște relevanța clinică a acestei creșteri.

- Vemurafenibul modulează izoenzimele CYP și inhibă ușor CYP3A4: administrarea repetată a determinat o scădere medie cu 32% a expunerii la midazolam administrat oral (până la 80% la unele persoane).

#### Preparate din plante și alimente

- Sunătoarea scade concentrațiile plasmatice ale midazolam cu aproximativ 30-40%, iar timpul de înjumătățire plasmatică cu 15-17%. Efectul de inducere a CYP3A4 variază în funcție de extractul de sunătoare folosit.

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

Quercetina (întâlnită și în Gingko biloba) și Panax ginseng au efecte slabe de inducere enzimatică și conduc la o reducere cu 20-30% a expunerii la midazolam după administrarea orală.

Deplasarea imediată de la nivelul situsurilor de legare de proteine

Acidul valproic: o creștere a concentrației de midazolam liber datorită deplasării situsurilor de legare a proteinelor plasmatice de acidul valproic nu poate fi exclusă chiar dacă nu este cunoscută relevanța clinică a unei astfel de interacțiuni.

#### **Interacțiuni farmacodinamice medicament-medicament (IMM)**

##### **+ Opioid**

Utilizarea concomitentă de medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamente conexe, cum ar fi midazolam cu opioide, crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și moarte din cauza unui efect deprimant cumulativ asupra sistemului nervos central. Doza și durata de utilizare concomitentă trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a midazolam cu alte medicamente sedative/hipnotice și deprimante ale SNC, inclusiv alcool, poate determina creșterea efectului de sedare și deprimare a funcției respiratorii. Exemple: derivați de opiacee (administrate ca analgezice, antitusive sau tratamente de substituție), antipsihotice, alte benzodiazepine administrate ca anxiolitice sau hipnotice, barbiturice, propofol, ketamină, etomidat; antidepressive sedative, antihistaminice și antihipertensive cu acțiune centrală.

Alcoolul poate crește în mod semnificativ efectul sedativ al midazolamului. Consumul de alcool trebuie să fie evitat în timpul administrării midazolam (vezi pct. 4.4.).

Midazolam scade concentrația alveolară minimă (CAM/MAC) a anestezicelor inhalate.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Studiile nu au evidențiat un efect malformativ al benzodiazepinelor la utilizarea midazolam în timpul primului trimestru de sarcină.

Cu toate acestea, în cadrul administrării de benzodiazepine, unele studii au evidențiat un risc potențial crescut de apariție a buzei de iepure sau gură de lup la nou-născuți. În conformitate cu datele publicate, incidența apariției buzei de iepure sau gurii de lup la nou-născuți, după expunerea la benzodiazepine, ar fi mai mică de 2/1000, în timp ce rata scontată de apariție la populația generală este de 1/1000.

În cazul utilizării de benzodiazepine în al doilea și în al treilea trimestru de sarcină, poate apărea o scădere a mișcărilor fetale active și o variabilitate a frecvenței cardiace a fătului. În cazul în care la finalul sarcinii sunt utilizate benzodiazepine, chiar și în doze mici, acestea pot fi responsabile în cazul nou-născutului pentru semne de impregnare, cum ar fi hipotonie axială, dificultăți la supt care duc la deficit de creștere în greutate. Aceste tulburări sunt reversibile, dar pot dura 1-3 săptămâni, în funcție de timpul de înjumătățire al benzodiazepinei prescrise. La doze mari, la nou-născut, pot apărea

insuficiență respiratorie sau apnee, dar și hipotermie. În plus, chiar și în absența semnelor de impregnare, este posibil să apară un sindrom de abținere neonatală. Acesta se caracterizează, în special, prin hiperexcitabilitate, agitație și tremor ale nou-născutului și apar tardiv după naștere. Timpul până la debut depinde de timpul de înjumătățire plasmatică al medicamentului și poate fi important atunci când acesta este prelungit.

Luând în considerare aceste date, ca măsură de precauție, utilizarea midazolam nu este recomandată în timpul sarcinii, indiferent de termen.

Atunci când midazolam este prescris unei femei cu potențial fertil, aceasta trebuie informată cu privire la necesitatea informării medicului dacă este gravidă sau intenționează să rămână gravidă, astfel încât medicul să reevalueze beneficiul tratamentului.

La sfârșitul sarcinii, dacă este cu adevărat necesar să fie început tratamentul cu midazolam, medicul trebuie să evite să prescrie doze mari și trebuie luată în considerare monitorizarea nou-născutului în vederea depistării apariției efectelor descrise mai sus.

#### **Alăptare**

Midazolam trece în cantități mici în laptele matern. Mamele care alăptează trebuie să fie informate despre necesitatea întreruperii alăptării timp de 24 de ore după administrarea midazolamului.

#### **Fertilitate**

Nu este cazul.

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

Midazolam are o influență importantă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sedarea, amnezia, afectarea atenției și a funcției musculare pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Înainte de a se administra midazolam, pacientul trebuie avertizat în privința faptului că nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje, până când nu este recuperat complet. Medicul trebuie să decidă când pot fi reluate aceste activități. Se recomandă ca pacientul să fie însoțit până acasă după externarea din spital.

În cazul insuficienței de somn sau consumului de alcool, probabilitatea de afectării vigilenței poate fi crescută.

#### **4.8 Reacții adverse**

La injectarea de midazolam au fost raportate, după punerea pe piață a medicamentului, următoarele reacții adverse (frecvență necunoscută, nu poate fi estimată din datele disponibile):

Categoriile de frecvență sunt după cum urmează:

Foarte frecvente:  $\geq 1/10$ ;

Frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ;

Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ;

Rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ;

Foarte rare:  $< 1/10000$ ;

Frecvență necunoscută: nu poate fi estimată din datele disponibile.

<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	
frecvență necunoscută	Hipersensibilitate, angioedem, șoc anafilactic
<b><i>Tulburări psihice</i></b>	
frecvență necunoscută	Stare confuzională, dispoziție euforică, halucinații Agitație*, ostilitate*, furie*, agresivitate*, stare de excitabilitate crescută*

	Dependență fizică la medicament și sindrom de sevraj
	Abuz
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
frecvență necunoscută	Mișcări involuntare (incluzând mișcări tonice/clonice și tremor muscular)*, hiperactivitate*  Sedare postoperatorie prelungită, scădere a vigilenței, somnolență, cefalee, amețeli, ataxie, amnezie anterogradă**. Durata acestor efecte este direct legată de doza administrată. Convulsii în cadrul sindromului de sevraj. Convulsiile au fost raportate la prematuri și nou-născuți.
<b>Tulburări cardiace</b>	
frecvență necunoscută	Stop cardiac, bradicardie
<b>Tulburări vasculare</b>	
frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială, vasodilatație, tromboflebită, tromboză
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
frecvență necunoscută	Deprimare respiratorie, apnee, stop respirator, dispnee, laringospasm, bronhospasm, sughit
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
frecvență necunoscută	Greață, vărsături, constipație, xerostomie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
frecvență necunoscută	Oboseală, eritem la locul injectării, durere la locul injectării
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
frecvență necunoscută	Risc de căzături, fracturi ***
<b>Circumstanțe sociale</b>	
frecvență necunoscută	Violență *

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

\*\* Amnezia anterogradă poate fi încă prezentă la sfârșitul procedurii și în unele cazuri a fost raportată amnezia prelungită (vezi pct. 4.4).

\*\*\*: Riscul de căzături și fracturi crește în timpul utilizării concomitente de sedative (inclusiv băuturi alcoolice) și la 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 sevraj, uneori chiar convulsii (vezi pct. 4.4).

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### **Simptome:**

Similar altor benzodiazepine, midazolam determină frecvent somnolență, ataxie, dizartrie 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:**

Monitorizarea semnelor vitale ale pacientului și instituirea măsurilor de suport sunt indicate în funcție de starea clinică a pacientului. În particular, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efectele cardiorespiratorii sau ale sistemului nervos central.

Dacă este administrat oral, absorbția ulterioară trebuie prevenită utilizând o metodă adecvată, de exemplu administrarea de cărbune activat în decurs de 1-2 ore. Pentru pacienții somnolenți, dacă este utilizat cărbunele activat, este absolut necesară protecția căilor respiratorii. În cazul unei ingestii mixte, poate fi luat în considerare lavajul gastric, însă nu ca o metodă de rutină.

Dacă deprimarea SNC este severă, trebuie luată în considerare administrarea de flumazenil, un antagonist al benzodiazepinelor.

Acesta trebuie administrat doar sub o atentă monitorizare. Are un timp de înjumătățire plasmatică scurt (aproximativ 1 oră), prin urmare pacienții cărora li se administrează flumazenil vor necesita monitorizare după ce efectele sale au dispărut. Flumazenil trebuie utilizat cu extremă precauție în prezența medicamentelor care reduc pragul convulsivant (de exemplu antidepresivele triciclice). A se vedea informațiile de prescriere ale flumazenil pentru informații suplimentare privind administrarea corectă a acestui medicament.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hipnotice și sedative (benzodiazepine și derivați), codul ATC: N05CD08

Midazolam are efecte hipnotice și sedative caracterizate prin debut rapid și durată scurtă de acțiune. De asemenea, prezintă proprietăți anticonvulsivante, anxiolitice, hipnotice și miorelaxante.

Midazolam determină o alterare a funcției psihomotorie după doze unice și / sau repetate, dar provoacă modificări hemodinamice minime.

Acțiunile centrale ale benzodiazepinelor sunt mediate de o creștere a neurotransmisiei GABAergice la nivelul sinapselor inhibitoare. În prezența benzodiazepinelor, afinitatea receptorului GABA pentru



neurotransmițător este îmbunătățită prin modularea alosterică pozitivă, ceea ce duce la o creștere a acțiunii GABA eliberată pe fluxul transmembran postinaptic al ionilor de clor.

Din punct de vedere chimic, midazolam este un derivat al grupului imidazobenzodiazepină.

Baza liberă este o substanță lipofilă cu solubilitate redusă în apă. Azotul în poziția 2 a nucleului imidazo-benzodiazepinelor bază permite părții active a midazolam formarea de compuși acizi ai sărurilor hidrosolubile. Aceasta permite obținerea unei soluții injectabile stabile și bine tolerate. Acțiunea farmacologică a midazolamului este caracterizată prin durată sa scurtă de acțiune, din cauza degradării rapide. Midazolamul are o acțiune hipnotică și intens sedativă. Are de asemenea acțiune anxiolitică, anticonvulsivantă și miorelaxantă. După administrarea pe cale I.V. sau I.M. apare amnezia anterogradă, de scurtă durată (pacientul nu își amintește evenimentele care au avut loc în timpul acțiunii maxime a 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 și complet. 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. Midazolam nu este un substrat al transportului pentru medicamente.

### **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-hidroximidazolam. Concentrațiile plasmatice de alfa-hidroximidazolam sunt de 12% din cele ale moleculei inițiale. Alfa-hidroximidazolam 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.

Timpul de înjumătățire prin eliminare a metabolitului este mai mic de 1 oră; prin urmare, după administrarea de midazolam, concentrația moleculei mamă și cea a metabolitului principal scad în paralel. Clearance-ul plasmatic este cuprins între 300 și 500 ml/minut. Metabolitul midazolam este eliminat în principal pe cale renală (60 până la 80% din doza administrată), sub formă de glucurononjugatul alfa hidroxi-midazolam. Mai puțin de 1% din doza administrată este recuperată nemodificată din urină. Când midazolam este administrat prin perfuzie intravenoasă cinetica de eliminare nu diferă de cea a administrării în bolus. Administrarea repetată de midazolam nu induce o activitate enzimatică a metabolizării medicamentelor.

## **Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți**

### **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). Nou-născuții cu insuficiență hepatică și renală asociate asfexiei prezintă un risc de concentrații plasmatice neobișnuit de mari ale midazolamului deoarece clearance-ul este semnificativ redus și variabil.

### **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**

Farmacocinetica midazolamului nelegat nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală severă. Metabolitul majoritar farmacologic inactiv al midazolam, 1'-hidroximidazolam glucuroconjugat, care este excretat renal, se acumulează la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Această acumulare produce o sedare prelungită. Midazolam trebuie administrat cu prudență și dozele trebuie crescute treptat până la atingerea efectului dorit.

### **Pacienții din unitățile de terapie intensivă**

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolam se poate prelungi cu până la 6 ori la pacienții din unitățile de terapie intensivă.

### **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 concentrat  
Hidroxid de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

**Înainte de diluare:** 3 ani.

**După diluare:** medicamentul trebuie utilizat imediat. În caz de neutilizare imediată, durata și condițiile de păstrare după diluare și înainte de utilizare intră în responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Pentru condițiile de păstrare vezi pct. 6.3.  
A se păstra în fiole și în ambalajul secundar, la loc ferit de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră tip I, a câte 10 ml soluție injectabilă.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.  
Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie aruncat în conformitate cu cerințele în vigoare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

HYPERICUM S.R.L.  
B-dul Timișoara nr.16F, subsol, sector 6, București, cod poștal 061329, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13587/2020/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.