

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Midazolam hameln 1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă  
Midazolam hameln 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă  
Midazolam hameln 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

1 ml Midazolam hameln 1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține:  
midazolam 1,11 mg sub formă de clorhidrat, echivalent cu 1 mg midazolam.  
Fiecare fiolă/flacon de 2 ml, 5 ml, 10 ml și 50 ml conține midazolam 2 mg, 5 mg, 10 mg și 50 mg.

1 ml Midazolam hameln 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține:  
midazolam 2,22 mg sub formă de clorhidrat, echivalent cu 1 mg midazolam.  
Fiecare fiolă/flacon de 5 ml, 25 ml și 50 ml conține midazolam 10 mg, 50 mg, 100 mg.

1 ml Midazolam hameln 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține:  
midazolam 5,56 mg sub formă de clorhidrat, echivalent cu 5 mg midazolam.  
Fiecare fiolă de 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml și 18 ml conține midazolam 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg și 90 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per mililitru, adică practic “nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă/perfuzabilă.  
Medicamentul este o soluție limpede și incoloră.  
pH 2,9 – 3,7  
Osmolalitate 275 – 305 mOsmol/kg

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Midazolam este un inductor al somnului cu acțiune de scurtă durată fiind 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 generale.
- 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, 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

##### 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>	<b>i.v.</b> Doza inițială: 0,5 mg Creștere treptată, lentă,	<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

	0,07-0,1 mg/kg	la nevoie <b>i.m.</b> 0,025-0,05 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 sau perfuzie continuă a 0,03-0,1 mg/kg și oră	<b>i.v.</b> doze mai mici decât cele recomandate pentru adulți < 60 ani	
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

### Mod de administrare

#### 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 injecție unică în bolus sau rapidă. 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 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 0,5-1,0 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 înainte de o procedură 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 atenția 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: 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 proporționale 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.

## 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.

### *Copii și adolescenți*

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 copiii 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 severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) administrarea de midazolam poate induce o sedare mai pronunțată și prelungită, incluzând posibil deprimare respiratorie și cardiovasculară relevantă clinic. Prin urmare, midazolam trebuie administrat cu atenție la această grupă de pacienți și doza trebuie titrată pentru a obține efectul dorit (vezi pct. 4.4). La pacienții 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 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 glucuroconjugat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### 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 sus 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 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).

Benzodiazepinele nu sunt recomandate pentru tratamentul primar al tulburărilor psihotice.

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 de 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,
  - pacienții cu insuficiență hepatică (benzodiazepinele pot precipita sau exacerba encefalopatia la pacienții cu insuficiență hepatică severă)

- pacienții cu 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. 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 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 externati după intervenție. După administrarea parenterală de midazolam, pacienții trebuie externati 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, 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. 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 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.

*Riscul asociat utilizării concomitente a opioidelor:*

Utilizarea concomitentă a Midazolam hameln 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 hameln cu opioide, trebuie să fie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Cu privire la prescrierea medicamentului Midazolam hameln concomitent cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi, de asemenea, recomandarea generală privind doza la pct. 4.2).

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).

*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 mililitru, adică practic "nu conține sodiu".

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

### Interacțiuni farmacocinetice

Midazolam este metabolizat de CYP3A4 și CYP3A5.

Inhibitorii și inductorii CYP3A au potențialul de a crește și, respectiv, de a scădea concentrațiile plasmatice 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. 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 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.

Când se administrează concomitent cu un inhibitor CYP3A4 efectele clinice ale midazolam pot fi mai puternice și pot dura mai mult timp, o doză mai mică poate fi necesară. 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. Efectul midazolamului poate fi mai slab și să dureze mai puțin când se administrează concomitent cu un inductor CYP3A și poate fi necesară o doză mai mare.

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 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/flacoane 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 din experiența cu midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală

- Telitromicina crește concentrațiile plasmatice ale midazolam de 6 ori
- 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.

#### Anestezice intravenoase

- Propofol administrat intravenos a crescut ASC și timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului de 1,6 ori.

#### Inhibitori de proteaze

- Saquinavir și alți inhibitori de proteaze ale virusului imunodeficienței umane (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.
- Inhibitori ai proteazei virusului hepatitei C (VHC): boceprevir și telaprevir reduc clearance-ul midazolamului. Acest efect a dus la o creștere de 3,4 ori a ASC a midazolamului după administrarea i.v. și a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 4 ori.

Informații suplimentare provenite din experiența cu 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 doză unică 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 din experiența cu 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%.

#### Alte 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 ASC de 1,5 ori și timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului i.v.

Informații suplimentare din experiența cu 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 scade 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%.
- 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 din experiența cu midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală

- Rifampicina scade 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%.
- Inducerea foarte pronunțată a CYP3A4 observată după administrarea mitotanolului 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.
- Clobazam și efavirenz sunt inductori slabi ai metabolizării midazolamului și reduc ASC a midazolamului nemodificat cu aproximativ 30%. Aceasta are ca rezultat o creștere de 4-5 ori a raportului metabolit activ (1'-hidroximidazolam) / moleculă părinte, dar relevanța clinică a acestei creșteri nu este cunoscută.
- 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).

### *Plante și alimente*

- Sunătoarea scade concentrațiile plasmatice ale midazolam cu aproximativ 30-40 %, 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.

Informații suplimentare din experiența cu midazolam sub formă farmaceutică cu administrare orală  
 Quercetin (prezent, de asemenea, în Ginkgo biloba) și panax ginseng - ambele au efecte inductoare enzimice scăzute și determină o reducere de 20-30% a expunerii la midazolam după administrarea orală.

### *Deplasarea imediată de la nivelul situsurilor de legare de proteine*

- Acid valproic: nu poate fi exclusă o creștere a concentrației de midazolam liber, din cauza deplasării pe de situsurilor de legare de proteinele din plasmă indusă de acidul valproic, chiar dacă relevanța clinică a unei astfel de interacțiuni nu este cunoscută.

### Interacțiuni farmacodinamice medicament-medicament (IMM)

Administrarea în asociere a midazolam cu alte sedative/hipnotice și deprimante ale SNC, inclusiv alcool determină probabil 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; antidepressive 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.

Opioide:

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamente asociate, cum este Midazolam hameln cu opioide, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului deprimant adițional la nivelul SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

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

##### Sarcina

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 sugerat că utilizarea de benzodiazepine în primul trimestru de sarcină este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale.

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 inhalație 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.

##### Alăptarea

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.

În cazul în care se suprapune o durată insuficientă de somn sau consum de alcool, poate crește probabilitatea ca starea de veghe să fie afectată (vezi punctul 4.5).

#### **4.8 Reacții adverse**

La injectarea de midazolam au fost raportate, după punerea pe piață a medicamentului, următoarele reacții adverse:

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	Care 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, dezorientare, tulburări emoționale și ale dispoziției, modificări ale libidoului Dependență fizică la medicament și sindrom de întrerupere Abuz Reacții paradoxale* inclusiv; neliniște, agitație, iritabilitate, nervozitate, ostilitate, furie, agresivitate, anxietate, coșmaruri, vise anormale, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte efecte comportamentale adverse, excitare paroxistică
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvență necunoscută	Mișcări involuntare (incluzând mișcări tonice/clonice și tremor muscular)*, hiperactivitate* Sedare (prelungită și postoperatorie), scădere a stării de vigilență, somnolență, cefalee, amețeli, ataxie, amnezie anterogradă**, a cărei durată este direct proporțională cu doza administrată La copiii prematuri și la nou-născuți au fost raportate convulsii Convulsii de sevraj
<i>Tulburări cardiace</i>	
Frecvență necunoscută	Stop cardiac, bradicardie
<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, sughit
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvență necunoscută	Greață, vărsături, constipație, xerostomie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvență necunoscută	Erupecție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvență necunoscută	Oboseală, eritem la locul injectării, durere la locul injectării
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	
Frecvență necunoscută	Căderi, fracturi ***
<i>Circumstanțe sociale</i>	
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).

\*\*\* La pacienții care utilizează benzodiazepine s-au înregistrat rapoarte de căzături și fracturi. 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 disfuncție cardiacă, 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

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.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 atență 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

### Mecanism de acțiune

Acțiunile centrale ale benzodiazepinelor sunt mediate de o creștere a neurotransmisiei GABA-ergice la sinapsele inhibitoare. În prezența benzodiazepinelor, afinitatea receptorului GABA pentru neurotransmițător este îmbunătățită prin modularea alosterică pozitivă, rezultând o acțiune crescută a GABA eliberat pe fluxul transmembranar postsinaptic al ionilor de clor.

Din punct de vedere chimic midazolam este un derivat din grupul imidazobenzodiazepinelor. Baza liberă este o substanță lipofilă, cu solubilitate redusă în apă, nitrogenul bazic din poziția 2 a inelului imidazobenzodiazepinic conferă capacitatea componentului activ al midazolam să formeze cu acizii săruri solubile în apă, determinând o soluție injectabilă stabilă și bine tolerată. Acest lucru corelat cu metabolizarea rapidă, explică debutul rapid și durata scurtă a efectelor. Datorită toxicității sale scăzute, midazolamul are o gamă largă de efecte terapeutice

### Efecte farmacodinamice

Midazolam este un medicament care are efecte hipnotice și sedative, caracterizat prin debut rapid și durată scurtă de acțiune. De asemenea, prezintă proprietăți anxiolitice, anticonvulsivante și miorelaxante. După administrarea în doză unică și/sau în doze repetate, midazolam afectează funcția psihomotorie, însă produce modificări hemodinamice minime.

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

*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 de aproximativ 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. Procentul majoritar de legare de proteinele plasmatice este reprezentat de legarea 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 transportatorilor 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 citocromului P450 izoenzima CYP3A4 și CYP3A5 și metabolitul major urinar și plasmatic este 1'-hidroximidazolam (cunoscut și ca alfa-hidroximidazolam). Concentrațiile plasmatice de 1'-hidroximidazolam sunt de 12% din cele ale compusului parental. 1'-hidroximidazolam este activ farmacologic, dar contribuie foarte puțin (aproximativ 10%) la efectul midazolam administrat intravenos.

### Eliminare



La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al midazolam este cuprins între 1,5-2,5 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului este mai scurt de 1 oră; prin urmare, după administrarea midazolamului, concentrația moleculei părinte și a metabolitului principal scad în paralel. Clearance-ul plasmatic este cuprins între 300-500 ml/min. Metaboliții midazolamului sunt excretați în principal renal (60-80% din doză injectată) și se regăsește sub formă de 1'-hidroximidazolam glucuroconjugat. Mai puțin de 1% din doză se regăsește în urină sub formă nemodificată. Când midazolam este administrat în perfuzie i.v., cinetica sa de eliminare nu diferă de cea a injectării în bolus. Administrarea repetată de midazolam nu induce enzimele implicate în procesul de metabolizare a medicamentelor.

#### 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 prematur sau la termen, timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 6-12 ore, determinat probabil de imaturitatea hepatică, și clearance-ul este redus. 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 (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 fără obezitate.

##### *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.

##### *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**

Apă pentru preparate injectabile  
Clorură de sodiu  
Acid clorhidric

### **6.2 Incompatibilități**

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

Compatibilitatea trebuie verificată înainte de administrare, dacă se intenționează amestecul cu alte medicamente.

Midazolamul precipită în soluții care conțin bicarbonat. Teoretic, soluția injectabilă cu midazolam este probabil să fie instabilă în soluții cu pH neutru sau alcalin. Dacă midazolamul este amestecat cu albumină, amoxicilină sodică, ampicilină sodică, bumetanidă, fosfat sodic de dexametazonă, dimenhidrinat, floxacilină sodică, furosemidă, hidrocortizon succinat de sodiu, pentobarbital sodic, perfenazină, proclorperazină edisilată, ranitidină sau tiopental de sodiu sau trimetoprim/sulfametoxazol, se formează imediat un precipitat alb.

Cu nafcilină sodică se formează imediat o ceață, urmată de un precipitat alb. Cu ceftazidimă se formează o ceață.

Cu metotrexat de sodiu se formează un precipitat galben. Cu clorhidrat de clonidină se formează o virare a culorii spre portocaliu. Cu omeprazol sodic se formează o virare a culorii spre brun, urmată de un precipitat brun. Cu foscarnet de sodiu se produce un gaz.

De asemenea midazolam nu trebuie amestecat cu aciclovir, albumină, alteplază, acetazolam disodic, diazepam, enoximonă, acetat de flecainidă, fluorouracil, imipenem, mezlocilină sodică, fenobarbital sodic, fenitoină sodică, canrenoat de potasiu, sulbactam sodic, teofilină, trometamol, urochinază.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Perioada de valabilitate înainte de prima deschidere

3 ani.

#### Perioada de valabilitate după prima deschidere

Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml sau 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă sunt destinate pentru o singură utilizare. Soluția neutilizată trebuie eliminată.

#### Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate (vezi pct. 6.6) a fost demonstrată pentru 72 de ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de depozitare și condițiile înainte de utilizare intră în responsabilitatea utilizatorului.

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

A se păstra recipientul în cutie pentru a se proteja de lumină.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### Midazolam hameln 1 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiole din sticlă incoloră (sticlă de tip I) conținând 2, 5 sau 10 ml soluție.

Mărimi de ambalaj:      Cutii cu 5 fiole a 2 ml  
   10 fiole a 2 ml  
   25 fiole a 2 ml  
   50 fiole a 2 ml  
   100 fiole a 2 ml  
   Cutii cu 5 fiole a 5 ml  
   10 fiole a 5 ml  
   25 fiole a 5 ml  
   50 fiole a 5 ml  
   100 fiole a 5 ml  
   Cutii cu 5 fiole a 10 ml  
   10 fiole a 10 ml  
   25 fiole a 10 ml  
   50 fiole a 10 ml  
   100 fiole a 10 ml

Flacoane din sticlă incoloră (sticlă de tip I) conținând 50 ml soluție, închise cu un dop de cauciuc bromobutilic.

Mărimi de ambalaj: Cutii cu      1 flacon a 50 ml  
   5 flacoane a 50 ml  
   10 flacoane a 50 ml

### Midazolam hameln 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiole din sticlă incoloră (sticlă de tip I) conținând 5 sau 25 ml soluție.

Mărimi de ambalaj:      Cutii cu 5 fiole a 5 ml  
   10 fiole a 5 ml  
   25 fiole a 5 ml  
   50 fiole a 5 ml  
   100 fiole a 5 ml  
   Cutii cu 5 fiole a 25 ml  
   10 fiole a 25 ml  
   10x5 fiole a 25 ml  
   5x10 fiole a 25 ml

Flacoane din sticlă incoloră (sticlă de tip I) conținând 50 ml soluție.

Mărimi de ambalaj: Cutii cu      1 flacon a 50 ml  
   5 flacoane a 50 ml  
   10 flacoane a 50 ml

### Midazolam hameln 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiole din sticlă incoloră (sticlă de tip I) conținând 1, 2, 3, 5, 10 sau 18 ml soluție.

Mărimi de ambalaj:      Cutii cu 5 fiole a 1 ml

10 fiole a 1 ml  
25 fiole a 1 ml  
50 fiole a 1 ml  
100 fiole a 1 ml  
Cutii cu 5 fiole a 2 ml  
10 fiole a 2 ml  
25 fiole a 2 ml  
50 fiole a 2 ml  
100 fiole a 2 ml  
Cutii cu 5 fiole a 3 ml  
10 fiole a 3 ml  
25 fiole a 3 ml  
50 fiole a 3 ml  
100 fiole a 3 ml  
Cutii cu 5 fiole a 5 ml  
10 fiole a 5 ml  
25 fiole a 5 ml  
50 fiole a 5 ml  
100 fiole a 5 ml  
Cutii cu 5 fiole a 10 ml  
10 fiole a 10 ml  
25 fiole a 10 ml  
50 fiole a 10 ml  
100 fiole a 10 ml  
Cutii cu 5 fiole a 18 ml  
10 fiole a 18 ml  
25 fiole a 18 ml  
50 fiole a 18 ml  
100 fiole a 18 ml

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Compatibilitate cu următoarele soluții perfuzabile:

- Soluție de clorură de sodiu 0,9%
- Soluție de glucoză 5%
- Soluție de glucoză 10%
- Soluție Ringer

Aceste soluții rămân stabile până la 3 zile la temperatura camerei.

Pentru a evita incompatibilitatea cu alte soluții, Midazolam hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml sau 5 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie amestecat cu alte soluții, cu excepția celor menționate mai sus (vezi pct. 6.2 Incompatibilități).

Soluția trebuie inspectată vizual înainte administrării. Se vor administra doar soluțiile limpezi, fără particule vizibile.

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

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Germania

## **8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13995/2021/01-18  
13996/2021/01-12  
13997/2021/01-30

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

Data primei autorizări – Iulie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023