

Buccolam, Soluzione per mucosa orale

Neuraxpharm Switzerland AG

Composizione

Principi attivi

Midazolamum (ut Midazolami hydrochloridum).

Sostanze ausiliarie

Natrii chloridum corresp. Natrium 3.16 mg/ml, Acidum hydrochloridum, Natrii hydroxidum ad pH, Aqua ad iniectionem.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Soluzione da utilizzare nel cavo orale

Siringhe preriempite da utilizzare nel cavo orale con 2.5 mg di midazolam in 0.5 ml di soluzione, 5 mg di midazolam in 1 ml di soluzione, 7.5 mg di midazolam in 1.5 ml di soluzione e 10 mg di midazolam in 2 ml di soluzione.

Indicazioni/Possibilità d'impiego

Trattamento di emergenza di crisi convulsive acute prolungate in bambini dai 6 mesi di età, adolescenti e adulti.

Buccolam deve essere usato solo dai genitori/caregiver in pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di epilessia.

Posologia/Impiego

Posologia abituale

Da 6 mesi

Chi presta assistenza al paziente può somministrare solo una singola dose di midazolam. Se la crisi non cessa entro 10 minuti dalla somministrazione di midazolam, deve essere richiesta assistenza medica d'emergenza e la siringa preriempita vuota deve essere consegnata all'operatore sanitario per fornire informazioni sulla dose ricevuta dal paziente.

| Fascia di età | Dose | Colore dell'etichetta |
|--------------------------------|--------|-----------------------|
| >6 mesi a <1 anno | 2.5 mg | Gialla |
| Da 1 anno a <5 anni | 5 mg | Blu |
| Da 5 anni a <10 anni | 7.5 mg | Viola |
| A partire dai 10 anni e adulti | 10 mg | Arancione |

La somministrazione di una seconda dose o di una dose ripetuta, in caso di risposta insufficiente o di ricomparsa di crisi convulsive dopo una risposta iniziale, non deve avvenire prima che siano trascorsi 30 minuti dalla prima dose a causa del rischio di depressione respiratoria e solo previo consulto medico.

Nei pazienti con rischio aumentato di depressione respiratoria indotta da benzodiazepine, prima di iniziare il trattamento con Buccolam si deve prendere in considerazione la somministrazione di Buccolam sotto la supervisione di un professionista sanitario. Questa somministrazione può essere effettuata in assenza di convulsioni.

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

L'insufficienza epatica riduce la clearance del midazolam, con conseguente prolungamento dell'emivita terminale. Pertanto, gli effetti clinici possono essere più forti e prolungati; si raccomanda quindi un attento monitoraggio degli effetti clinici e dei parametri vitali dopo la somministrazione di midazolam in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali»).

Buccolam è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo «Controindicazioni»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose; tuttavia, Buccolam deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale cronica, in quanto l'eliminazione del midazolam può essere ritardata e gli effetti possono essere prolungati (vedere paragrafo «Avvertenze e misure precauzionali»).

Bambini e adolescenti

La sicurezza ed efficacia del midazolam in bambini di età compresa tra 0 e 6 mesi non è dimostrata. Non ci sono studi disponibili.

Pazienti anziani

Gli anziani sono più sensibili agli effetti delle benzodiazepine. Nei pazienti a partire dai 60 anni e nei pazienti anziani, Buccolam deve essere usato con cautela.

Modo di somministrazione

Buccolam dev'essere somministrato nel cavo orale. L'intera quantità della soluzione deve essere introdotta lentamente nello spazio tra la gengiva e la guancia. L'applicazione laringo-tracheale deve essere evitata, per prevenire l'aspirazione accidentale della soluzione. Se necessario (per volumi maggiori e/o pazienti più piccoli), circa metà dose deve essere somministrata lentamente in un lato della bocca, somministrando poi lentamente l'altra metà nell'altro lato.

Misure precauzionali prima/durante la manipolazione o prima/durante la somministrazione del medicamento

Alla siringa preriempita non devono essere collegati aghi, set per infusione endovenosa o altri dispositivi per la somministrazione parenterale.

Buccolam non è per uso endovenoso.

Il cappuccio della siringa preriempita deve essere rimosso prima dell'uso, per evitare il rischio di soffocamento.

Istruzioni dettagliate per il medico sulla somministrazione del medicinale sono riportate nei paragrafi «Altre indicazioni - Indicazioni per la manipolazione».

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o a uno qualsiasi dei componenti (vedere «Composizione»).
- Miastenia grave,
- Grave insufficienza respiratoria,
- Sindrome delle apnee notturne,
- Grave insufficienza epatica.

Avvertenze e misure precauzionali

Si deve prestare particolare cautela quando si somministra midazolam a pazienti ad alto rischio:

- pazienti di età superiore ai 60 anni

- pazienti con malattie croniche o in condizioni generali ridotte, ad es.
- pazienti con insufficienza respiratoria cronica
- pazienti con insufficienza renale cronica, disturbi della funzionalità epatica o insufficienza cardiaca
- bambini con insufficienza cardiocircolatoria

Questi pazienti ad alto rischio possono richiedere dosi più basse.

In pazienti con insufficienza respiratoria cronica, il midazolam deve essere utilizzato con cautela, perché può deprimere ulteriormente la respirazione.

L'uso contestuale di midazolam con altri sedativi/ipnotici e medicinali depressori del SNC, incluso l'alcool, può causare sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte. In questo caso occorre limitare il più possibile la dose e monitorare i pazienti per eventuali segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione.

A causa dell'elevato rapporto metaboliti/composto originario, nei bambini più piccoli, nella fascia di età da 3 a 6 mesi, non si può escludere una depressione respiratoria a insorgenza ritardata a causa delle elevate concentrazioni di metaboliti attivi. Pertanto, nella fascia di età da 3 a 6 mesi, l'uso di Buccolam deve avvenire esclusivamente sotto supervisione medica, in un contesto in cui siano disponibili presidi per la rianimazione, la funzione respiratoria possa essere monitorata e siano disponibili apparecchiature per la respirazione assistita, se necessario.

Il midazolam deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale cronica o insufficienza epatica o cardiaca. È possibile un accumulo di midazolam nei pazienti con insufficienza renale cronica o insufficienza epatica, mentre nei pazienti con insufficienza cardiaca può verificarsi una ridotta clearance del midazolam.

I pazienti debilitati sono più soggetti agli effetti sul SNC delle benzodiazepine e pertanto potrebbero essere necessarie dosi inferiori.

L'uso di midazolam deve essere evitato in pazienti con anamnesi positiva per abuso di alcool o di stupefacenti.

Il midazolam può causare amnesia anterograda.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente «senza sodio».

Interazioni

Il midazolam è metabolizzato dal CYP3A4. Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche e, successivamente, gli effetti del midazolam e richiedono pertanto un opportuno aggiustamento della dose. Le interazioni farmacocinetiche con gli inibitori o gli induttori del CYP3A4 sono più marcate con la somministrazione orale di midazolam rispetto all'applicazione alla mucosa orale o alla somministrazione parenterale, poiché gli enzimi del CYP3A4 sono presenti anche nel tratto gastrointestinale superiore. Dopo la somministrazione tramite la mucosa orale viene interessata solo la clearance sistemica. Dopo una singola dose di midazolam tramite la mucosa orale, la conseguenza sull'effetto clinico massimo, dovuta all'inibizione del CYP3A4, è di minore entità, mentre la durata dell'effetto può essere prolungata. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti clinici e dei parametri vitali durante l'uso di midazolam con un CYP3A4 inibitore, anche dopo una singola dose.

Anestetici e analgesici narcotici: Il fentanil può ridurre la clearance del midazolam.

Antiepilettici: La somministrazione concomitante con midazolam può causare un aumento della sedazione o della depressione respiratoria o cardiovascolare. Il midazolam può interagire con altri medicinali metabolizzati per via epatica, p. es. la fenitoina, causando un potenziamento dell'effetto.

Per i pazienti trattati con carbamazepina le dosi consigliate non sono sufficientemente efficaci.

Il trattamento concomitante con medicinali alternativi, come p. es. il diazepam per via rettale, non è consigliato a causa dell'effetto sedativo additivo.

Calcio-antagonisti: È stato dimostrato che diltiazem e verapamil riducono la clearance del midazolam e di altre benzodiazepine e possono potenziarne l'azione.

Sostanze dopaminergiche: Il midazolam può causare l'inibizione della levodopa.

Miorilassanti: p. es. baclofene. Il midazolam può causare un potenziamento dell'azione dei miorilassanti, con marcati effetti depressivi sul SNC.

Nabilone: La somministrazione concomitante con midazolam può causare un aumento della sedazione o della depressione respiratoria o cardiovascolare.

Medicinali antiulcera: È stato dimostrato che cimetidina, ranitidina e omeprazolo riducono la clearance del midazolam e di altre benzodiazepine e possono potenziarne l'azione.

Xantine: Il metabolismo del midazolam e di altre benzodiazepine è accelerato dalle xantine.

Medicamenti che inibiscono il CYP3A4

È probabile che le interazioni farmacologiche in seguito alla somministrazione tramite la mucosa orale di midazolam siano simili a quelle osservate dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa, piuttosto che per via orale.

Alimenti

Il succo di pompelmo riduce la clearance del midazolam e ne potenzia l'azione.

Antimicotici azolici

Il ketoconazolo ha aumentato di 5 volte le concentrazioni plasmatiche del midazolam somministrato per via endovenosa, mentre l'emivita terminale è aumentata di circa 3 volte.

Il voriconazolo ha aumentato di 3 volte l'esposizione al midazolam per via endovenosa, mentre la sua emivita di eliminazione è aumentata di circa 3 volte.

Sia il *fluconazolo* sia l'*itraconazolo* hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam somministrato per via endovenosa di 2-3 volte, insieme a un aumento dell'emivita terminale di 2.4 volte per l'itraconazolo e di 1.5 volte per il fluconazolo.

Il *posaconazolo* ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di midazolam per via endovenosa di circa 2 volte.

Antibiotici macrolidi

L'eritromicina ha prodotto un aumento delle concentrazioni plasmatiche del midazolam somministrato per via endovenosa di circa 1.6-2 volte, in associazione a un aumento dell'emivita terminale del midazolam di 1.5-1.8 volte.

La *claritromicina* ha aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa fino a 2.5 volte, in associazione a un aumento dell'emivita terminale di 1.5-2 volte.

Inibitori delle proteasi dell'HIV

Saquinavir e altri inibitori delle proteasi dell'HIV: La somministrazione concomitante di inibitori delle proteasi può causare un brusco aumento della concentrazione di midazolam. La somministrazione concomitante di lopinavir potenziato con ritonavir ha fatto aumentare le concentrazioni plasmatiche del midazolam somministrato per via endovenosa di 5.4 volte, insieme a un analogo prolungamento dell'emivita terminale.

Calcio-antagonisti

Diltiazem: Una singola dose di diltiazem ha aumentato le concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa di circa il 25%, mentre l'emivita terminale è stata prolungata del 43%.

Vari medicinali

L'atorvastatina ha evidenziato un aumento di 1.4 volte delle concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa, rispetto al gruppo di controllo.

Medicamenti induttori del CYP3A4

La somministrazione di rifampicina (600 mg una volta al giorno per 7 giorni) ha ridotto le concentrazioni plasmatiche del midazolam per via endovenosa di circa il 60%. L'emivita terminale è diminuita di circa il 50-60%.

Medicamenti fitoterapeutici

L'iperico ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di midazolam di circa il 20-40%, insieme a una riduzione dell'emivita terminale di circa il 15-17%. L'effetto di induzione del CYP3A4 può variare a seconda dello specifico estratto di iperico.

Interazioni farmacodinamiche farmaco-farmaco

L'uso contestuale di midazolam con altri sedativi/ipnotici e sostanze depressive del SNC, incluso l'alcool, può causare sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte (v. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Rientrano in questa categoria, per esempio, i derivati oppiacei (usati come analgesici, sedativi della tosse o trattamenti sostitutivi), gli antipsicotici, altre benzodiazepine impiegate come ansiolitici o ipnotici, i barbiturici, il propofol, la ketamina, l'etomidate, gli antidepressivi sedativi, gli antistaminici-H1 non recenti e gli antipertensivi ad azione centrale.

L'alcool (inclusi i medicinali contenenti alcool) può potenziare notevolmente l'effetto sedativo del midazolam. L'assunzione di alcolici dovrebbe essere assolutamente evitata in caso di somministrazione di midazolam (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

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

L'effetto degli inibitori del CYP3A4 può essere maggiore nei lattanti, poiché parte della dose somministrata tramite la mucosa orale viene probabilmente inghiottita e assorbita nel tratto gastrointestinale.

Gravidanza/Allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti per la valutazione della sicurezza in gravidanza del midazolam. Studi sperimentali sugli animali non indicano un effetto teratogeno, tuttavia, come per altre benzodiazepine, è stata osservata fetotossicità. Non sono disponibili dati relativi a gravidanze con esposizione al midazolam nei primi due trimestri di gravidanza.

È stato riferito che la somministrazione di dosi elevate di midazolam nell'ultimo trimestre di gravidanza o durante il parto produce reazioni avverse materne o fetali (rischio di aspirazione di liquidi e contenuto gastrico durante il parto per la madre, irregolarità della frequenza cardiaca fetale, ipotonia, suzione debole, ipotermia e depressione respiratoria nel neonato).

Il midazolam può essere usato durante la gravidanza in caso di assoluta necessità. In caso di somministrazione di midazolam nel terzo trimestre di gravidanza, deve essere tenuto in considerazione il rischio per i neonati.

Allattamento

Il midazolam è escreto nel latte materno in piccole quantità (0.6%). Di conseguenza, potrebbe non essere necessario interrompere l'allattamento dopo una dose singola di midazolam.

Fertilità

Gli studi condotti su animali non hanno fornito indicazioni di compromissione della fertilità (v. «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Il midazolam ha un effetto marcato sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Sedazione, amnesia, compromissione dell'attenzione e della funzione muscolare possono influire negativamente sulla capacità di condurre veicoli (vale anche per la bicicletta) e di usare macchinari. Dopo il trattamento con midazolam, il paziente deve essere avvertito di non guidare veicoli né usare macchinari fino al completo recupero.

Effetti indesiderati

In base agli studi clinici pubblicati, il midazolam è stato somministrato tramite la mucosa orale a circa 443 bambini con crisi epilettiche. Nella maggior parte degli studi mancavano indicazioni numeriche sugli effetti indesiderati, si riferiva tuttavia che non erano stati riscontrati eventi gravi o che non si rilevavano differenze rispetto alla terapia di controllo (p. es. diazepam per via rettale o endovenosa). La depressione respiratoria si verificava con un'incidenza fino al 5%; si tratta tuttavia di una complicanza nota delle crisi convulsive, oltre a essere correlata all'uso di benzodiazepine. Un episodio di prurito era verosimilmente da imputarsi all'uso di midazolam con applicazione alla mucosa orale.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate in relazione alla somministrazione di midazolam tramite la mucosa orale negli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio.

Gli effetti indesiderati devono essere classificati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza secondo la seguente convenzione:

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1'000$, $< 1/100$

Molto raro: $< 1/10'000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

All'interno di ogni intervallo di frequenza gli effetti collaterali vengono indicati in ordine discendente di gravità:

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza: reazione avversa al medicamento |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota: reazione anafilattica* |
| Patologie del sistema nervoso | Comune: sedazione, sonnolenza, diminuzione del livello di coscienza, depressione respiratoria |
| Patologie gastrointestinali | Comune: nausea e vomito |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune: prurito, rash e orticaria Non nota: angioedema* |

* Reazione avversa segnalata durante il monitoraggio post-commercializzazione

I seguenti effetti collaterali, che potrebbero essere rilevanti per l'applicazione del midazolam alla mucosa orale, sono stati riferiti (molto raramente) a seguito dell'iniezione di midazolam nei bambini o negli adulti:

| | |
|--|---|
| <i>Classificazione per sistemi e organi</i> | <i>Frequenza: reazione avversa al medicamento - Tutte le reazioni si sono verificate molto raramente</i> |
| Disturbi psichiatrici | Aggressività, agitazione, scoppi d'ira, stato confusionale, umore euforico, allucinazioni, ostilità, disturbi del movimento, aggressione fisica |
| Patologie del sistema nervoso | Amnesia anterograda, atassia, capogiri, cefalea, crisi epilettica, reazioni paradosse |
| Patologie cardiache | Bradycardia, arresto cardiaco, ipotensione, vasodilatazione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Apnea, dispnea, laringospasmo, arresto respiratorio |
| Patologie gastrointestinali | Stipsi, secchezza delle fauci |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Stanchezza, singhiozzo |

Descrizione di specifici effetti indesiderati

Un aumento del rischio di cadute e fratture è stato registrato negli utilizzatori di benzodiazepine anziani.

È più probabile che incidenti potenzialmente letali si verifichino in pazienti con preesistente insufficienza respiratoria o insufficienza cardiaca, in particolare quando si somministrano dosi elevate (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online ELViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

In caso di sovradosaggio di midazolam, salvo che nei pazienti con preesistente insufficienza respiratoria o cardiaca, o in combinazione con altri depressori del SNC (incluso l'alcool), non si prevedono reazioni potenzialmente fatali.

Nella gestione del sovradosaggio di qualsiasi medicamento, si deve considerare la possibilità che siano stati assunti più agenti.

Dopo il sovradosaggio di midazolam per via orale, si deve indurre il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente, oppure si deve eseguire una lavanda gastrica con protezione delle vie respiratorie, se il paziente è incosciente. Se lo svuotamento dello stomaco non è opportuno, bisogna somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. In terapia intensiva si deve prestare particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta di solito con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale che vanno dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi comprendono sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia muscolare, ipotensione e depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente decesso.

Il flumazenil può essere utile come antidoto.

Proprietà/Effetti

Codice ATC

N05CD08

Meccanismo d'azione

Il midazolam è un derivato del gruppo delle imidazo-benzodiazepine. La base libera è una sostanza lipofila, scarsamente solubile in acqua. L'azoto basico in posizione 2 dell'anello imidazo- benzodiazepinico consente al midazolam di formare con gli acidi il sale cloridrato, il quale produce una soluzione stabile, adatta alla somministrazione tramite la mucosa orale.

Farmacodinamica

L'azione farmacologica del midazolam è caratterizzata da una breve durata, a causa della rapida trasformazione metabolica. Il midazolam ha un effetto anticonvulsivante. Esercita inoltre un effetto sedativo e ipnoinducendo di intensità pronunciata, nonché un effetto ansiolitico e miorilassante.

Efficacia clinica

In quattro studi con diazepam per via rettale come trattamento di controllo e in uno studio verso diazepam per via endovenosa, condotti su un totale di 688 bambini, è stata osservata la cessazione dei segni visibili delle crisi entro 10 minuti nel 65%-78% dei bambini trattati con midazolam per applicazione alla mucosa orale. Inoltre, in due degli studi, è stata osservata la cessazione dei segni visibili delle crisi entro 10 minuti, senza ricomparsa entro un'ora dalla somministrazione, nel 56%-70% dei bambini. La frequenza e la gravità delle reazioni avverse al farmaco riferite per il midazolam applicato alla mucosa orale, nel quadro degli studi clinici pubblicati, sono risultate paragonabili alle reazioni avverse al farmaco riferite nel gruppo di confronto che utilizzava il diazepam per via rettale.

L'omologazione dell'uso di Buccolam negli adulti si basa sull'estrapolazione dei dati di efficacia e sicurezza dei pazienti pediatrici agli adulti (cfr. «Farmacocinetica»).

Farmacocinetica

Assorbimento

I parametri farmacocinetici simulati per la posologia raccomandata sulla base di studi di farmacocinetica di popolazione sono riportati di seguito sotto forma di tabella:

| Dose | Età | Parametro | Valore medio | Deviazione standard (DS) |
|----------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------------------|
| * 2.5 mg | 3 m. <1 a. | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 168 | 98 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 104 | 46 |
| 5 mg | 1 a. <5 a. | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 242 | 116 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 148 | 62 |
| 7.5 mg | 5 a. <10 a. | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 254 | 136 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 140 | 60 |
| 10 mg | 10 a. <18 a. | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 189 | 96 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 87 | 44 |
| **10 mg | >18 J. | AUC _{0-inf} (ng.h/ml) | 259 | 62 |
| | | C _{max} (ng/ml) | 71 | 29 |

* Buccolam non è indicato per i bambini di età compresa tra 3 e 6 mesi.

** I parametri farmacocinetici simulati negli adulti sono stati stabiliti in base ai dati di uno studio di biodisponibilità condotto in soggetti adulti sani. Nello studio non sono stati inclusi soggetti di età superiore ai 68 anni o obesi.

Il midazolam viene rapidamente assorbito dopo l'applicazione alle mucose orali. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 30 minuti. Negli adulti la biodisponibilità assoluta di midazolam per applicazione alle mucose orali è pari al 75%. In bambini con malaria grave e convulsioni la biodisponibilità del midazolam applicato alle mucose orali è stata stimata pari all'87%.

Distribuzione

Il midazolam è altamente lipofilo e si distribuisce ampiamente. Si stima che il volume di distribuzione allo steady-state, dopo applicazione alla mucosa orale, sia di 5.3 l/kg.

Circa il 96-98% di midazolam si lega alle proteine plasmatiche. La frazione principale di legame alle proteine plasmatiche è dovuta all'albumina. Vi è un lento e non significativo passaggio di midazolam nel liquido cerebrospinale. Nell'uomo è stato dimostrato che il midazolam attraversa lentamente la placenta ed entra nella circolazione fetale. Piccole quantità di midazolam si rinvergono nel latte materno.

Metabolismo

Il midazolam è eliminato quasi interamente per biotrasformazione. La frazione della dose eliminata tramite il fegato è stata stimata pari al 30-60%. Il midazolam viene idrossilato dall'isoenzima del citocromo P4503A4 e il metabolita urinario e plasmatico principale è l'alfa-idrossi-midazolam. Dopo l'applicazione alla mucosa orale nei bambini, il quoziente dell'AUC (l'area sotto la curva) per alfa-idrossi-midazolam / midazolam è 0.46 e negli adulti 0.28.

In uno studio di farmacocinetica di popolazione, i livelli dei metaboliti risultano più elevati nei pazienti pediatrici più giovani rispetto ai più anziani e sono quindi verosimilmente di maggiore importanza nei bambini che negli adulti.

Eliminazione

Nei bambini, la clearance plasmatica del midazolam dopo l'applicazione alla mucosa orale è di 30 ml/kg/min. L'emivita di eliminazione iniziale e terminale è rispettivamente di 27 e 204 minuti. Il midazolam viene escreto principalmente per via renale (60-80% della dose iniettata) e recuperato come alfa-idrossi-midazolam glucuroconjugato. Meno dell'1% della dose si recupera nelle urine sotto forma di medicamento immodificato.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Pazienti anziani

L'esposizione al midazolam dopo somministrazione nel cavo orale in soggetti adulti sani di età compresa tra 60 e 68 anni (n = 4) non ha mostrato differenze rilevanti rispetto agli adulti sani più giovani. L'esposizione negli adulti anziani di età superiore ai 68 anni dopo somministrazione nel cavo orale non è nota, ma può essere aumentata, poiché dopo l'uso endovenoso l'emivita di eliminazione può essere prolungata fino a quattro volte.

Pazienti obesi

L'emivita media del midazolam dopo somministrazione nel cavo orale in adulti con IMC compreso tra 30 e 34 (n = 6) non ha mostrato differenze rilevanti rispetto agli adulti con IMC compreso tra 25 e 30 (8.4 vs 5.5 ore). L'emivita media negli adulti con IMC superiore a 34 non è nota, ma può essere aumentata, poiché l'emivita media è maggiore nei pazienti obesi rispetto ai pazienti non obesi (5.9 vs 2.3 ore). Ciò è dovuto a un aumento di circa il 50% del volume di distribuzione, corretto per il peso corporeo totale. La clearance non differisce significativamente tra i pazienti obesi e non obesi.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

L'emivita di eliminazione in pazienti cirrotici può essere prolungata e la clearance inferiore, rispetto ai volontari sani (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Pazienti con disfunzioni renali

L'emivita di eliminazione in pazienti con insufficienza renale cronica è simile a quella dei volontari sani.

L'emivita di eliminazione del midazolam è prolungata fino a sei volte nei pazienti gravi.

Pazienti con insufficienza cardiaca

L'emivita di eliminazione è prolungata nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, rispetto ai soggetti sani (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Esposizione dopo una seconda dose durante lo stesso episodio epilettico

I dati di esposizione simulata mostrano che l'AUC complessiva è quasi raddoppiata, quando si somministra una seconda dose a 10, 30 e 60 minuti dopo la prima dose. Una seconda dose a 10 minuti dalla prima produce un aumento significativo della C_{max} media compreso tra 1.7 e 1.9 volte. A 30 e 60 minuti si era già verificata una significativa eliminazione di midazolam; pertanto, l'aumento della C_{max} media è meno pronunciato: rispettivamente 1.3-1.6 e 1.2-1.5 volte (vedere «Posologia / impiego»).

Dati preclinici

In uno studio di fertilità sul ratto, con animali trattati con una dose fino a dieci volte la dose clinica, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità.

Non ci sono altri dati preclinici di rilievo per il medico prescrittore, oltre a quelli già inclusi in altri paragrafi.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Non applicabile.

Influenza su metodi diagnostici

Non applicabile.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la siringa preriempita da utilizzare nel cavo orale nel tubo di plastica protettivo a temperatura ambiente (15-25°C).

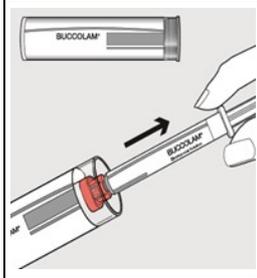
Non refrigerare o congelare.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

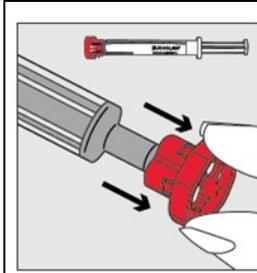
Buccolam non è per uso endovenoso.

Passo 1



Rimuovere il coperchio di protezione. Estrarre la siringa preriempita dal tubo.

Passo 2



Rimuovere il tappo rosso dalla punta della siringa preriempita e verificare che il tappo traslucido sia stato rimosso insieme al tappo rosso (vedere la Figura 1 sotto), quindi gettare il tappo. Assicurarsi che il tappo traslucido non sia rimasto sul puntale, come mostrato nella Figura 2 qui sotto. Se il tappo traslucido rimane sul puntale, deve essere rimosso manualmente prima di applicare il farmaco. In caso contrario, c'è il rischio che durante l'uso possa entrare nella bocca del paziente ed essere inalato o inghiottito (si vedano ulteriori informazioni al punto «Ulteriori note sull'uso corretto delle siringhe per somministrazione orale di Buccolam»).

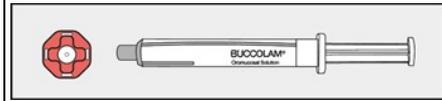


Figura 1: **CORRETTO** Il coperchio di protezione traslucido è stato rimosso

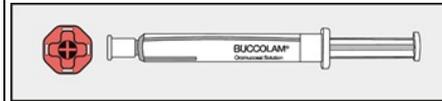
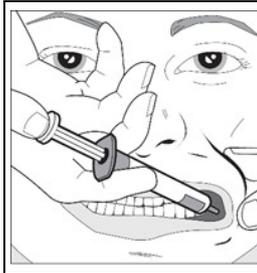


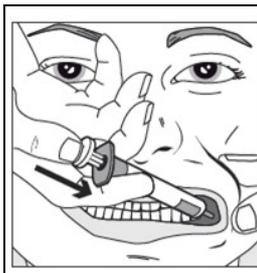
Figura 2: **SBAGLIATO** Il coperchio di protezione traslucido è ancora sulla siringa

Passo 3



Con l'indice e il pollice pizzichi delicatamente la guancia del paziente e tirarla indietro. Inserire la punta della siringa nel retro dello spazio fra l'interno della guancia e la gengiva inferiore.

Passo 4



Premere lentamente lo stantuffo della siringa fino all'arresto.
Introdurre lentamente l'intera quantità della soluzione nello spazio tra la gengiva e la guancia (mucosa orale).
Se prescritto dal medico (per volumi maggiori e/o pazienti più piccoli), circa metà dose deve essere somministrata lentamente in un lato della bocca, somministrando poi l'altra metà nell'altro lato.

Ulteriori note sull'uso corretto delle siringhe per somministrazione orale di Buccolam

In casi isolati, il coperchio di protezione bianco traslucido delle siringhe preriempite di Buccolam può rimanere sulla siringa dopo la rimozione del tappo rosso (vedi figura 2 sopra). In questo caso, il coperchio di protezione traslucido può finire in bocca del paziente e potrebbe essere inalato o ingerito. Se il coperchio di protezione viene inalato o ingerito. Se il coperchio di protezione viene inalato, esiste il rischio di soffocamento. I genitori e gli assistenti devono

essere informati di questo rischio e della necessità di effettuare controlli adeguati prima di utilizzare il prodotto.

Se si teme che un tappo sia in bocca al paziente, verificare immediatamente che non sia ancora nel tappo protettivo rosso. In caso contrario, non provare a cercarlo con un dito in bocca o a rimuovere il tappo dalla bocca. Invece, girare il paziente su un fianco (posizione laterale stabile) e assicurarsi che sputi il tappo non appena la crisi è terminata.

Numero dell'omologazione

62556 (Swissmedic).

Titolare dell'omologazione

Neuraxpharm Switzerland AG, Cham

Stato dell'informazione

Dicembre 2024

Interne Versionsnummer: 4.0

27521 / 04.03.2025

| Produkt Beschreibung | Firma Kleinste Packung | Preis CHF | Abgabekat. Rückerstattungskat. |
|---|---|--------------|--|
| BUCCOLAM Lös 2.5 mg/0.5ml N05CD08 Midazolam | Neuraxpharm Switzerland AG Fertigspritze 4 Stk | 109.60 | B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM) |
| BUCCOLAM Lös 5 mg/1ml N05CD08 Midazolam | Neuraxpharm Switzerland AG Fertigspritze 4 Stk | 109.60 | B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM) |
| BUCCOLAM Lös 7.5 mg/1.5ml N05CD08 Midazolam | Neuraxpharm Switzerland AG Fertigspritze 4 Stk | 109.60 | B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM) |
| BUCCOLAM Lös 10 mg/2ml N05CD08 Midazolam | Neuraxpharm Switzerland AG Fertigspritze 4 Stk | 109.60 | B SL: normaler Selbstbehalt: 10% (LIM) |