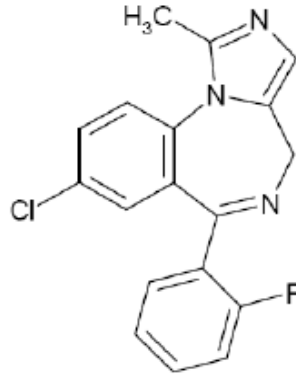


**RICHIESTA DI INSERIMENTO DI UN NUOVO FARMACO  
NEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE**

**1 FARMACO PROPOSTO:**

**Denominazione e principio attivo:** Buccolam® (midazolam cloridrato)



Il midazolam è un derivato del gruppo delle imidazo-benzodiazepine. La base libera è una sostanza lipofila, con bassa solubilità in acqua. L'azoto basico in posizione 2 dell'anello imidazobenzodiazepinico consente al midazolam di formare con gli acidi il sale cloridrato. Questi producono una soluzione stabile, adatta alla somministrazione per mucosa orale.

L'azione farmacologica di midazolam è caratterizzata da una breve durata, a causa della rapida trasformazione metabolica. Il midazolam ha un effetto anticonvulsivante, sedativo e ipnoinducente di intensità pronunciata e un effetto ansiolitico e miorelassante.

**Forma farmaceutica e via di somministrazione:** Soluzione per mucosa orale limpida incolore pH da 2,9 a 3,7

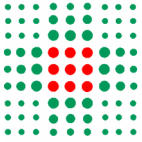


**Dosaggio:** siringhe preriempite da 2,5mg - 5mg - 7,5mg - 10mg

**Posologia:**

Bambini e adolescenti:

Intervallo di età	Dose	Colore dell'etichetta
da 3 a 6 mesi contesto ospedaliero	2,5 mg	Giallo
da >6 mesi a <1 anno	2,5 mg	Giallo
da 1 anno a <5 anni	5 mg	Blu



da 5 anni a <10 anni	7,5 mg	Viola
da 10 anni a <18 anni	10 mg	Arancione

Chi presta assistenza al paziente deve somministrare una sola 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 vuota deve essere consegnata all'operatore sanitario, per fornire informazioni sulla dose ricevuta dal paziente.

Quando le crisi si ripresentano dopo una risposta iniziale, una seconda dose o una dose ripetuta non deve essere somministrata senza consultare prima il medico.

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di midazolam nei bambini di età compresa tra 0 a 3 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### *Insufficienza 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 di midazolam può essere ritardata e gli effetti possono essere prolungati.

##### *Insufficienza epatica*

L'insufficienza epatica riduce la clearance di midazolam, con successivo aumento dell'emivita terminale. Pertanto, gli effetti clinici possono essere rafforzati 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.

Buccolam® è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

#### Modo di somministrazione

Buccolam® è per mucosa orale. L'intera quantità di soluzione deve essere inserita lentamente nello spazio tra la gengiva e la guancia. L'inserimento laringo-tracheale deve essere evitato, 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.

#### Precauzioni da adottare prima di manipolare o somministrare il medicinale

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

Buccolam® non è per uso endovenoso.

Il tappo della siringa per somministrazione orale deve essere rimosso prima dell'uso, per evitare il rischio di soffocamento.

L'EMA ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con Buccolam® nel sottogruppo della popolazione pediatrica di età < 3 mesi, con la motivazione che il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti per questi pazienti pediatrici.

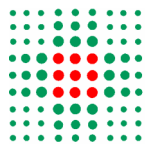
#### **Proposto per l'inserimento in PTR:**

**Nuova formulazione e/o via di somministrazione X**

**Nuova indicazione**

#### **2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

Trattamento di crisi convulsive acute prolungate, in bambini e adolescenti (da 3 mesi a < 18 anni).



Buccolam® deve essere usato solo da genitori/persone che prestano assistenza in pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di epilessia.

Per i bambini di età compresa tra 3 e 6 mesi il trattamento deve essere eseguito in contesto ospedaliero, in cui sia possibile il monitoraggio e siano disponibili presidi per la rianimazione.

In realtà, la prescrizione di Buccolam® a carico del SSN è limitata (**Nota 93**) alle seguenti condizioni patologiche, limitatamente alle seguenti indicazioni:

1) Trattamento acuto delle crisi nelle epilessie dell'età pediatrica con elevato rischio di occorrenza di crisi prolungate (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico

- Forme idiopatiche:
  - Sindrome di Dravet<sup>1</sup>
  - Sindrome di Panayiotopoulos<sup>2</sup>

2) Trattamento acuto delle crisi nelle altre epilessie dell'età pediatrica, dopo un precedente episodio di crisi prolungata (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico

- Forme idiopatiche
- Forme sintomatiche a varia eziologia

### 3 Tipo di registrazione (N, M, PD, EMA):

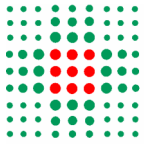
AIC	042021042
AZIENDA	ViroPharma SPRL - BVBA
CLASSE	A
RICETTA	RRL39 - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pediatra, neurologo, neuropsichiatra infantile
ATC	N05CD08 - Midazolam
PRINCIPIO ATTIVO	Midazolam
GRUPPO TERAP.	Ipnotici e sedativi benzodiazepinici
PREZZO	€ 134,95 (ex-factory: 81,77 )
Nota AIFA / Piano Terapeutico	93 / Si
Codice EMA	EU/1/11/709/004 Nel 2011: Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)/EMA.
Data di prima commercializzazione	01/07/2013
DDD	Orale 15 mg, parenterale 15 mg
Tipo di Registrazione	Specialità medicinale con registrazione europea

Periodo di validità 18 mesi

Tabella di Appartenenza  
DPR 309/90 Medicinale soggetto alla L. 49/2006 Tab. IID

<sup>1</sup> La sindrome di Dravet è una grave forma di epilessia ad esordio nel primo anno di vita che si manifesta con crisi febbrili ed afebrili di lunga durata a realizzare dei v.e.p. stati di male epilettico (Dravet, Epilepsia 2011). Il marker genetico è costituito dalla presenza di una mutazione del gene SCN1A. Tale mutazione si può anche trovare in casi per lo più familiari di convulsioni febbrili di lunga durata.

<sup>2</sup> La sindrome di Panayiotopoulos è una forma di epilessia ad esordio solitamente nei primi anni di vita che si manifesta con crisi autonome di lunga durata in una percentuale molto elevata di casi (Capovilla et al, Epilepsia 2009, Specchio et al, Epilepsia 2011).



## 4 MOTIVAZIONE ALLA RICHIESTA:

### 4.1 Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco proposto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

Le convulsioni di tipo tonico-cloniche (grande male) e lo stato di male epilettico convulsivo (attualmente definito come una convulsione di grande male di almeno 30 minuti) rappresentano delle emergenze mediche e richiedono un trattamento anticonvulsivante urgente ed opportuno.

Gli obiettivi da perseguire nella gestione del bambino con stato epilettico convulsivo sono il mantenimento e la stabilizzazione delle funzioni vitali, l'interruzione dell'attività convulsiva, la diagnosi e l'iniziale trattamento delle cause potenzialmente "life-threatening". La necessità di un intervento farmacologico precoce pone l'accento sull'opportunità di intervenire in fase preospedaliera. Un trattamento efficace nelle crisi richiede infatti un intervento farmacologico tempestivo, poiché ogni ritardo riduce la possibilità di successo e aumenta il rischio di complicanze ed esiti avversi.

In età evolutiva è accettata una definizione operativa ("*operational definition*") finalizzata all'avvio tempestivo del trattamento (5-10 minuti).

In ambito ospedaliero si ricorre alla somministrazione di benzodiazepine per via parenterale (Lorazepam, Diazepam o Midazolam) al cui fallimento fa seguito il ricorso alla Fenitoina Sodica e successivamente al Fenobarbitale. Altre possibili opzioni da valutare in alternativa al Fenobarbitale sono rappresentate dall'Acido Valproato e dal Levetiracetam. In presenza di stato epilettico refrattario possono essere considerati (in ambito di terapia intensiva così da assicurare il supporto ed il monitoraggio delle funzioni vitali e dell'attività elettrica cerebrale) opzioni farmacologiche atte ad ottenere un quadro elettroencefalografico di suppression burst così da interrompere l'attività convulsiva (Thiopentale, Midazolam o Propofol in infusione endovenosa continua).

In ambito extra ospedaliero, i bambini con epilessia che presentano crisi prolungate vengono attualmente trattati prevalentemente con Diazepam endorettale (Micropam®).

Ad oggi, non sono disponibili in Italia farmaci diversi dal Buccolam® per il trattamento delle crisi convulsive acute prolungate, nella medesima forma farmaceutica.

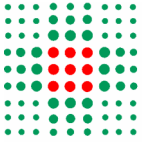
## 5 Standard di trattamento

- **Diazepam rettale (Micropam®):** questa via è socialmente meno accettabile soprattutto negli adolescenti e presenta alcune limitazioni, tra le quali la necessità di togliere gli indumenti; inoltre l'assorbimento del farmaco può non essere affidabile in caso di stipsi o movimenti intestinali. E' efficace nel 60-80% dei pazienti, ma è associato sia a rischio di recidiva precoce delle crisi sia a depressione respiratoria.
- **Diazepam fiale im/ev (Valium®)** usato anche off-label per via rettale.
- **Clonazepam orale compresse e gocce (Rivotril®)** è considerato meno efficace rispetto al diazepam rettale; l'emivita di questo farmaco va dalle 16 alle 60 ore per cui produce una sedazione prolungata del paziente, ritardandone il ritorno alla normalità..
- **Lorazepam ev (Tavor®)** ha un'emivita di 7-26 ore con durata d'azione relativamente lunga; la lenta eliminazione contribuisce ad una sedazione prolungata.
- **Midazolam (Talentum®)** ev/im/rettale (off-label): Prima dell'immissione in commercio di Buccolam midazolam veniva utilizzato off-label sia per quanto riguardava l'indicazione sia per la via di somministrazione, essendo impiegato talvolta per via oromucosa.

Tutte le specialità indicate sono presenti in PT AVEC.

## 6 Vantaggi del nuovo farmaco rispetto allo standard di trattamento

Segreteria Scientifica Commissione del Farmaco di Area Vasta Emilia Centrale (CF-AVEC)  
clo Dipartimento per l' Assistenza Farmaceutica AUSL di Bologna. Via L. B.Nigrisoli,2 Bologna.  
Dott.ssa Lucia Alberghini Tel. 051-3172168, Fax 051-3172173; e-mail: [L.alberghini@ausl.bo.it](mailto:L.alberghini@ausl.bo.it)



Il Buccolam® presenta una maggiore facilità d'uso con una conseguente maggiore rapidità di intervento terapeutico. E' disponibile infatti in siringhe preriempite a dosaggi standard diversi in base all'età, eliminando la necessità di calcolare la dose e velocizzando il procedimento.

La somministrazione rettale, inoltre, in particolare nei bambini più grandi ma soprattutto negli adolescenti, è certamente socialmente imbarazzante e spesso poco accettata dai pazienti stessi e dai caregivers.

Inoltre, la sua assimilazione può essere ostacolata da fattori intrinseci intestinali, quali ad esempio la ritenzione fecale o la presenza di patologie intercorrenti che causino scariche diarroiche. Infine, la somministrazione potrebbe risultare difficoltosa in corso di crisi tonico-cloniche e in pazienti su sedia a rotelle.

## **7 Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica (allegato 1)**

Nell'EPAR si ritrovano 9 studi di efficacia/sicurezza sulla popolazione target (bambini con crisi epilettiche acute ) trattata con midazolam per somministrazione mucosa orale:

- 5 studi controllati con comparatore attivo. Il controllo con placebo non è stato condotto per ragioni etiche.
- 4 studi non-controllati sulla via di somministrazione oromucosale di Hypnovel, la soluzione acquosa di midazolam, autorizzata nei bambini per somministrazione endovenosa.

Sono presentati anche studi di supporto sulla popolazione target, ma con midazolam somministrato per via ev o nasale e studi con midazolam boccale su adulti.

Prendendo in esame esclusivamente i principali 5 studi comparativi di cui 4 vs diazepam rettale e 1 vs diazepam intravenoso, si rileva che:

§ L'obiettivo primario di questi studi è stato quello di comparare l'efficacia e la sicurezza del midazolam oromucosale rispetto al diazepam (rettale o ev) nel trattamento delle crisi epilettiche prolungate nei bambini.

Negli studi non veniva specificato se l'obiettivo primario era valutare la superiorità o la non-inferiorità del midazolam boccale rispetto al diazepam rettale, nel trattamento delle crisi epilettiche prolungate nei bambini, ma sull'EPAR si legge che "*the power calculations suggest the objective of superiority testing*".

§ L'end-point primario:

\* negli studi di Scott et al. (n=28) e in quello di Baysun (n=43) et al. era la cessazione della crisi entro 10 minuti dalla somministrazione del farmaco

\* negli studi di Mpimbaza (n=330) e di McIntyre (n=177), l'end-point primario era la cessazione dell'attività epilettica entro 10 minuti dalla somministrazione del farmaco senza ricadute nell'ora successiva.

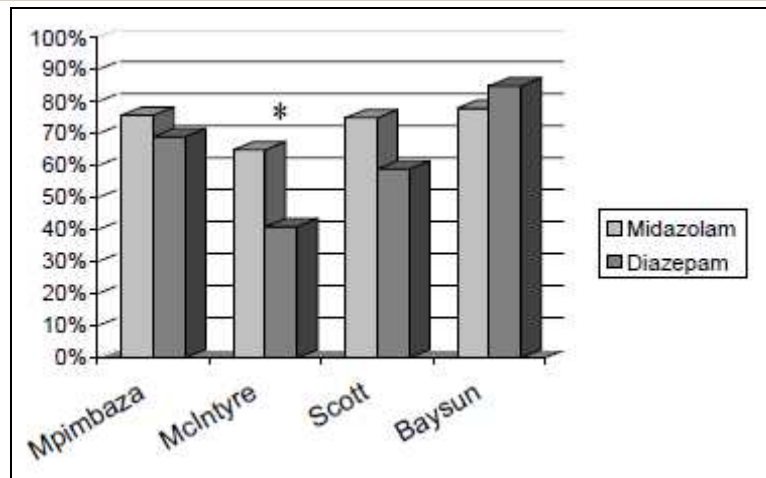
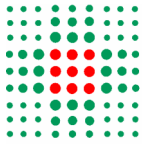
Lo studio di Mpimbaza includeva anche una valutazione del rischio di crisi nelle 24h successive come end-point secondario.

\* Infine nello studio di Talukdar (n=120 e unico studio vs diazepam ev) l'end-point primario era la cessazione dell'attività convulsiva entro 5 minuti dalla somministrazione del farmaco.

Negli studi erano inclusi tutti i tipi di crisi epilettiche convulsive, mentre le crisi epilettiche parziali erano incluse in tutti gli studi ad eccezione del McIntyre trial.

I risultati degli studi sono stati presentati anche in forma di metanalisi.

La percentuale di cessazione delle crisi epilettiche entro 10 minuti era compresa in un range tra 56 e 78% con midazolam boccale (n=294) e 41 e 85% nei pazienti trattati con diazepam rettale (n=284).



(\*= $p < 0.05$ )

Study or Subgroup	Buccal midazolam		Rectal Diazepam		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Baysun 2005	18	23	17	20	9.1%	0.92 [0.69, 1.22]	
McIntyre 2005	71	109	45	110	22.4%	1.59 [1.22, 2.07]	
Mpimbaza 2008	125	165	114	165	56.9%	1.10 [0.96, 1.25]	
Scott 1999	30	40	23	39	11.6%	1.27 [0.93, 1.75]	
Total (95% CI)		337		334	100.0%	1.21 [1.09, 1.35]	
Total events	244		199				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 9.98$ , $\text{df} = 3$ ( $P = 0.02$ ); $I^2 = 70\%$							
Test for overall effect: $Z = 3.48$ ( $P = 0.0005$ )							

L'eterogeneità dei dati aggregati dai 4 studi vs diazepam rettale risultava importante ma scompariva quando venivano esclusi i pazienti con malaria.

Nella meta-analisi, la differenza è risultata statisticamente significativa in favore del midazolam.

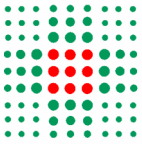
L'analisi aggregata degli studi Mpimbaza e McIntyre, ha mostrato la superiorità di midazolam boccale nella cessazione dell'attività convulsiva entro 10 minuti, senza ricomparsa entro 1 ora.

L'analisi comparata dei 3 studi (McIntyre, Scott e Baysun) rispetto al tempo per la cessazione dell'attività convulsiva ha mostrato, solo per il primo studio, una differenza statisticamente significativa a favore di MB rispetto DR (8 minuti vs 15 minuti), mentre per i restanti due studi le differenze non sono risultate statisticamente significative.

Nello studio Talukdar (MB vs diazepam ev), l'insorgenza dell'effetto (a partire dall'inizio del trattamento) era significativamente minore per il diazepam per via endovenosa rispetto al MB. Tuttavia, il tempo totale di insorgenza di controllo delle crisi è stato significativamente più breve per MB a causa del tempo necessario per stabilire un accesso venoso, specie nei bambini.

Nello studio Mpimbaza è stato studiato il tasso di recidiva dell'attività convulsiva. Nei soggetti responders al trattamento le percentuali erano dell'8% per il midazolam e del 17,5% per il diazepam per via rettale ( $p = 0,026$ ) per la recidiva entro un ora e del 39,1% contro il 46,3% per un periodo di 24 ore (NS). Il tempo mediano alla recidiva è stato di 5,11 ore con midazolam e di 1,81 ore con diazepam per via rettale ( $p = 0,001$ ). I tempi di risposta differivano in maniera statisticamente significativa a favore di MB anche nei pazienti affetti da malaria. Si osserva che in base alle differenze del  $t_{1/2}$  del midazolam e del diazepam ci si sarebbe aspettato il risultato contrario.

La Cochrane **"Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children (Review)" 2010** che ha incluso 4 trials che coinvolgevano 383 partecipanti, presenta i seguenti principali risultati e conclusioni:



1. Lorazepam endovenoso è efficace quanto il diazepam endovenoso nel trattamento delle convulsioni tonico-cloniche 19/27 (70%) versus 22/34 (65%), RR 1.09 (95% CI 0.77 to 1.54), e presenta minori eventi avversi mentre il lorazepam rettale potrebbe essere più efficace del diazepam rettale, 6/6 versus 6/19 (31%), RR 3.17 (95% CI 1.63 to 6.14)
2. MB ha controllato le crisi convulsive acute tonico-cloniche nel 61/109 (56%) rispetto al diazepam rettale 30/110 (27%), RR 2.05 (95% CI 1.45 to 2.91).
3. Midazolam intranasale è efficace come il diazepam endovena *in the treatment of prolonged febrile convulsions*, 23/26 (88%) versus 24/26 (92%), RR 0.96 (95% CI 0.8 to 1.14)

Gli autori concludono che:

- Lorazepam endovena è efficace almeno quanto il diazepam endovena ed è associato a minori effetti collaterali nel trattamento delle convulsioni tonico-cloniche.
- Nei casi in cui non sia disponibile un accesso venoso, un trial mostra l'evidenza che MB è il trattamento di scelta.

Nella **Meta-analisi di McMullan et al. "Midazolam Versus Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Young Adults: A Meta-analysis" del 2010**: gli autori sono partiti dall'assunto che diazepam e midazolam sono i farmaci più comunemente usati, ma che risultavano loro non chiari quale fosse il miglior farmaco e quale la migliore via di somministrazione. L'obiettivo della metanalisi era determinare se midazolam (non endovenoso) fosse efficace quanto il diazepam (tutte le formulazioni) riilevando il tempo alla cessazione della crisi e le complicazioni respiratorie.

Gli autori hanno utilizzato dati di 6 studi concludendo che: *"Published data support the efficacy and safety of nonintravenous routes of administration for midazolam, when compared to diazepam administered via any route in treating patients with status epilepticus, in the doses studied. Midazolam has characteristics that may make it an optimal choice for the treatment of seizing patients."*

Le **Linee Guida NICE "The Epilepsies The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Method, evidences and recommendations (January 2012)"** nell'analizzare le evidenze disponibili ed in particolare gli studi che hanno confrontato **midazolam buccale (MB) vs diazepam rettale (DR)** concludono che una minore proporzione di pazienti in trattamento nel braccio MB che presentava recidiva entro 1 ora rispetto ai soggetti allocati al trattamento con DR (moderata qualità delle evidenze) e tale differenza è risultata statisticamente significativa.

Mentre, le differenze rispetto alle altre variabili di efficacia quali:

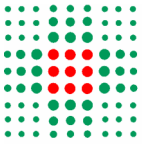
- la percentuale di partecipanti liberi da crisi (qualità delle evidenze molto bassa)
- la percentuale di partecipanti con recidiva di crisi epilettica entro 24 ore (qualità delle evidenze bassa qualità)
- il tempo alla cessazione della crisi
- il tempo alla cessazione di convulsioni entro un'ora
- il tempo alla cessazione di convulsioni entro 24 ore

non sono risultate statisticamente significative.

Anche per gli aspetti legati alla sicurezza non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra le due strategie di trattamento (MB vs DR) in termini di proporzione di pazienti che ha richiesto l'intubazione (qualità delle evidenze molto bassa).

Lo studio infine che ha confrontato **midazolam buccale (MB) vs diazepam endovena** ha mostrato risultati statisticamente significativi in termini di efficacia a favore di diazepam ev (D ev) per quanto riguarda il tempo alla cessazione della crisi epilettica rispetto ai pazienti che avevano ricevuto midazolam buccale (bassa qualità delle evidenze), mentre non sono emerse differenze statisticamente significative tra MB e D ev in termini di efficacia misurata come proporzione di partecipanti liberi da crisi e di sicurezza intesa come incidenza di eventi avversi quali depressione SNC, depressione respiratoria, apnea e aritmia cardiaca.

In sintesi il NICE raccomanda (aggiornamento 2012) la somministrazione di midazolam buccale come prima linea di trattamento in bambini, adolescenti e adulti con crisi epilettiche prolungate e ripetute in un contesto territoriale. Indicando il diazepam rettale se preferito o quando il MB non è disponibile, mentre se è



disponibili un accesso intravenoso e presidi di rianimazione viene raccomandata la somministrazione di lorazepam endovena.

Tale raccomandazione origina dalla considerazione che la cessazione delle crisi è l'outcome più importante e che la facilità e l'accettazione della somministrazione boccale sono altrettanto importanti essendo più dignitosa e socialmente accettabile la somministrazione boccale rispetto a quella rettale.

Le **Linee Guida Scozzesi SIGN “Diagnosis and management of epilepsies in children and young people A national clinical guideline”** del 2005 raccomandano di trattare le crisi ripetute e prolungate con midazolam oromucosale o nasale o diazepam rettale: *“Buccal or intranasal midazolam is as effective as rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures. Parents and carers have found buccal or nasal midazolam easy to use and a preferable alternative in a community setting. For a small number of children, rectal paraldehyde may be more appropriate. Prolonged or serial seizures should be treated with either nasal or buccal midazolam or rectal diazepam.”*

Nelle **Raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) per il trattamento dello Stato Epilettico Convulsivo nel bambino** si legge:

**Raccomandazione 1:** *E' indicato il trattamento di uno stato epilettico convulsivo quanto più precocemente possibile già nella fase di pre-ospedalizzazione. (Livello 1B, Grado A)*

*I genitori (o chi si occupa del paziente in età evolutiva) ed in generale il personale dell'emergenza sanitaria dovrebbero essere adeguatamente addestrati al trattamento pre-ospedaliero della crisi convulsiva in atto in assenza di un accesso venoso al fine di migliorarne l'outcome. (Livello 2, Grado B).*

*Sebbene il farmaco comunemente utilizzato in tale contesto (in quanto disponibile in Italia e registrato per tale scopo) sia rappresentato correntemente dal Diazepam nella sua formulazione per uso endorettale, recenti evidenze dimostrano che il Midazolam per via transmucosa orale o nasale potrebbe costituire una sicura e più efficace alternativa. (Livello 1B, Grado A).”*

## 8 Eventuali criteri di inclusione ed esclusione dal trattamento con il farmaco proposto

Criteri di inclusione: Nota 93

Criteri di esclusione: Età inferiore a 3 mesi

## 9 Profilo di sicurezza del farmaco

Dagli studi presenti in letteratura non emergono differenze significative per il rischio di depressione respiratoria tra midazolam oromucosale e diazepam rettale. Non vi sono evidenze di altri potenziali eventi avversi di significativa rilevanza clinica. Gli studi clinici pubblicati mostrano che midazolam per mucosa orale è stato somministrato a circa 443 bambini con crisi epilettiche. La maggior parte degli studi non indica il numero di reazioni avverse, ma riferisce che non sono stati segnalati eventi gravi e che non vi è stata differenza rispetto al farmaco di confronto, diazepam per via rettale o endovenosa. La depressione respiratoria si verifica con un'incidenza fino al 5%, anche se si tratta di una complicanza nota delle crisi convulsive, oltre a essere correlata all'uso di benzodiazepine. Un episodio di prurito è stato verosimilmente imputato all'uso di midazolam per mucosa orale.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse segnalate quando midazolam per mucosa orale è stato somministrato ai bambini negli studi clinici.

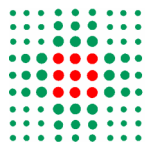
La frequenza delle reazioni avverse è classificata nel modo seguente:

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

Non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Molto raro:  $\leq 1/10.000$





All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: Reazione avversa al farmaco
Patologie del sistema nervoso	Comune: Sedazione, sonnolenza, depressione 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

#### 10 Costi del trattamento richiesto e confronto con i costi del trattamento standard

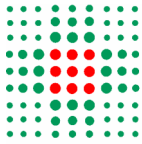
Farmaco	Classe	Posologia	Costo €
<b>Buccolam tutti i dosaggi</b> Conf. da 4 siringhe preriempte	A con nota AIFA 93	2,5mg da 3 mesi a <1 anno 5mg da 1 a < 5 anni 7,5mg da 5 a <10 anni 10mg da 10 a < 18 anni	134,95 <b>81,77 (ex factory) = 20,44 a siringa</b>
<b>Micropam</b> 5 mg/2,5 ml soluz. rettale 4 microclismi monodose	C	bambini fino a tre anni: 5 mg bambini oltre i 3 anni: 10 mg adulti: 10 mg pazienti anziani e debilitati: 5 mg	<b>9,37 = 2,34 a clisma</b>
<b>Micropam</b> 10 mg/2,5 ml soluz. rettale 4 microclismi monodose	C	bambini fino a tre anni: 5 mg bambini oltre i 3 anni: 10 mg adulti: 10 mg pazienti anziani e debilitati: 5 mg	<b>11,48 = 2,87 a clisma</b>
<b>Valium</b> 10 mg/2 ml soluz. iniettabile 3 fiale 2 ml	C	dose iniziale 1-2 fiale (mg 10-20) per via endovenosa; nelle ore successive, a seconda della necessità, 2 fiale (mg 20) per via intramuscolare o in infusione endovenosa lenta.	<b>6,10 = 2,03 a fiala</b>

#### 11 Previsione del numero di pazienti da trattare con il farmaco proposto: circa 300 pazienti/anno

##### ➤ Considerazioni conclusive:

Il diazepam ed il lorazepam endovena, ove disponibile l'accesso venoso, rappresentano il trattamento più rapidamente efficace per la cessazione delle crisi convulsive acute tonico-cloniche.

La stessa via di somministrazione pur permettendo il più rapido effetto, in assenza di un accesso venoso già disponibile, ritarda l'assunzione del farmaco, ne consegue l'utilizzo sul territorio di formulazioni alternative quali il diazepam rettale o l'utilizzo rettale off-label per indicazione del midazolam ev/im/rettale.



Buccolam® che presenta un buon profilo di sicurezza ed efficacia, sembra rappresentare una valida alternativa terapeutica specie in ambito territoriale e per pazienti in età adolescenziale o su sedia a rotelle per i quali la formulazione rettale potrebbe risultare problematica.

Infine, il farmaco è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite e la sua stabilità è fissata in 18 mesi.

Tenuto conto:

- che la frequenza di crisi che richiedono tale trattamento potrebbe essere talvolta, di molto inferiore a 4 crisi ogni 18 mesi;
- del costo del Buccolam® in particolare rispetto alle formulazioni rettali alternative attualmente in uso, si ritiene utile poter verificare:
  - la possibilità di ottenere l'autorizzazione alla sperimentazione per lo sconfezionamento da parte della Regione in linea con il cosiddetto "Decreto Balduzzi" (vedasi allegato 2)
  - la fattibilità (organizzativa) da parte delle Farmacie ospedaliere di operare tale sconfezionamento nel rispetto delle NBP con indicazione del numero di lotto e della data di scadenza.

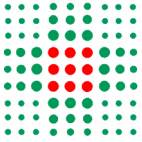
## 12 DOCUMENTI DA ALLEGARE ALLA RICHIESTA IN COPIA:

- 1) **scheda tecnica del prodotto**
- 2) **elenco letteratura disponibile/citata (solo studi clinici controllati, condotti secondo validi criteri metodologici)**

### **Bibliografia:**

- EPAR/EMA Assessment report
- Nota AIFA 93
- McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. Safety and *efficacy* of buccal midazolam versus rectal diazepam for *emergency* treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-210.
- Mpimbaza A, Ndezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; 121: e58-64.
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-626.
- Baysun S. et al. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr.* 2005, 44:771.
- Talukdar B. et al. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial. *Brain & Development* 31 2009, 744-749.
- Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2010, CD001905.pub2 .
- McMullan et al. "Midazolam Versus Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Young Adults: A Meta-analysis" del 2010
- NICE "The Epilepsies The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Method, evidences and recommendations (January 2012)"
- Capovilla G, Vecchi M, Beccaria F, Sartori S, Minicucci F, Vigeveno F. Trattamento dello stato epilettico convulsivo del bambino: raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). 2012 [http://www.lice.it/pdf/sec\\_pediatico.pdf](http://www.lice.it/pdf/sec_pediatico.pdf)
- SIGN. SIGN 81: Diagnosis and management of Epilepsies in children and young people (March 2005).

## 13 Proposta parere CF-AVEC:



Alla luce dell'analisi condotta, si propone l'inserimento in PTR di Buccolam® secondo i criteri fissati dalla Nota 93, e con la raccomandazione che il farmaco non venga utilizzato per il trattamento delle crisi febbrili anche se prolungate.

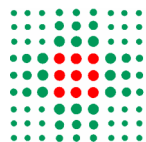
**Per quanto riguarda la sua prescrivibilità ed erogazione, si richiede di valutare i seguenti aspetti:**

- l'erogazione attraverso l'esclusiva erogazione diretta
- l'eventuale limitazione dei prescrittori ai soli centri regionali autorizzati

Si propone infine di richiedere alla Regione l'autorizzazione allo sconfezionamento - ove opportuno - secondo il disposto del "Decreto Balduzzi".

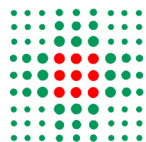
**RICHIEDENTE:** Dr. G. Gobbi - U.O.C. Neuropsichiatria Infantile,  
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche AUSL Bologna

**DATA DELLA RICHIESTA:** 23/07/2013

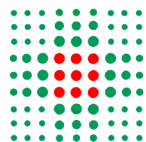


Allegato 1: Tabella PICO delle evidenze

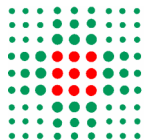
Referenza (1° autore, rivista, anno)	Popolazione (pazienti, caratteristiche al baseline, tab 1)	Intervento (farmaco in studio)	Controllo	Outcomes (esiti valutati, primari e secondari)	Tempo (durata dello studio)	Risultati																												
Mpimbaza A et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. <i>Pediatrics</i> 2008; <i>121: e58-64.</i>	330 bambini in Uganda dai 3 mesi ai 12 anni La maggior parte con diagnosi di malaria severa di cui: 94,8% tra 3 mesi e 5 anni 81,5% crisi generalizzate di cui il 95,5% tonico-cloniche e 18,5% con crisi focali Studio in singolo cieco.	<b>Midazolam buccale e placebo rettale</b>  Dosaggio circa 0,5 2,5mg nei bimbi di 3-11 mesi 5 mg 1-4 anni 7,5mg 5-9 anni 10 mg 10-12 anni  165 bambini <i>randomizzati</i>	<b>Diazepam rettale e placebo buccale</b> Dosaggio circa 0,5mg/kg 2,5mg nei bimbi di 3- 11 mesi 5 mg 1-4 anni 7,5mg 5-9 anni 10 mg 10-12 anni  165 bambini <i>randomizzati</i>	<u>End-point primario:</u> cessazione della crisi epilettica entro 10 minuti dalla somministrazione del farmaco senza ricaduta nell'ora successiva. Quando la convulsione persiste per più di 10 minuti o si ripresenta nell'ora successiva si ritiene fallito il trattamento e al bambino viene somministrato diazepam ev.  <u>End-point secondari di efficacia:</u> mediana del tempo necessario all'arresto delle convulsioni nei	8 mesi	<u>Outcome primario:</u>  <table border="1"> <caption>TABLE 2 Risk for Treatment Failure</caption> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Rectal Diazepam (N = 165)</th> <th>Buccal Midazolam (N = 165)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All patients</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment failure, n (%)</td> <td>71 (43.0)</td> <td>50 (30.3)</td> <td>.016*</td> </tr> <tr> <td>Patients with malaria, N</td> <td>106</td> <td>116</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment failure, n (%)</td> <td>38 (35.8)</td> <td>37 (31.8)</td> <td>.534</td> </tr> <tr> <td>Patients without malaria, N</td> <td>59</td> <td>49</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Treatment failure, n (%)</td> <td>33 (55.9)</td> <td>13 (26.5)</td> <td>.002†</td> </tr> </tbody> </table> <p>* RR: 1.42 (95% CI: 1.06–1.90); P = .016. † RR: 2.11 (95% CI: 1.26–3.54); P = .002.</p> <u>Analisi ITT</u> - N. treatment failure a 10': nessuna differenza significativa tra i 2 bracci - Rischio di recidiva nell'ora successiva: maggiore con diazepam rettale Efficacia simile nei 2 bracci in paz. senza malaria <u>Outcome secondari:</u>	Outcome	Rectal Diazepam (N = 165)	Buccal Midazolam (N = 165)	P	All patients				Treatment failure, n (%)	71 (43.0)	50 (30.3)	.016*	Patients with malaria, N	106	116		Treatment failure, n (%)	38 (35.8)	37 (31.8)	.534	Patients without malaria, N	59	49		Treatment failure, n (%)	33 (55.9)	13 (26.5)	.002†
Outcome	Rectal Diazepam (N = 165)	Buccal Midazolam (N = 165)	P																															
All patients																																		
Treatment failure, n (%)	71 (43.0)	50 (30.3)	.016*																															
Patients with malaria, N	106	116																																
Treatment failure, n (%)	38 (35.8)	37 (31.8)	.534																															
Patients without malaria, N	59	49																																
Treatment failure, n (%)	33 (55.9)	13 (26.5)	.002†																															



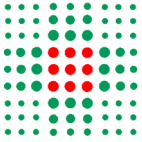
				<p>10 minuti; valutazione del rischio di attacco epilettico nell'ora successiva ai 10' e nelle 24h successive; <u>End-point secondari di sicurezza:</u> Depressione respiratoria</p>	<table border="1"> <caption>TABLE 3 Secondary Outcomes After Treatment</caption> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Rectal Diazepam (N = 165)</th> <th>Buccal Midazolam (N = 165)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Initial 10 min</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stopped convulsing, n (%)</td> <td>114 (69.1)</td> <td>125 (75.8)</td> <td>.175</td> </tr> <tr> <td>Time to stop convulsing, median (IQR), min</td> <td>4.35 (2.72–6.58)</td> <td>4.75 (3.02–6.52)</td> <td>.518</td> </tr> <tr> <td>1 h after control in first 10 min, N</td> <td>114</td> <td>125</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Recurred in next 1 h, n (%)</td> <td>20 (17.5)</td> <td>10 (8)</td> <td>.026*</td> </tr> <tr> <td>Time to recur within 1 h, N</td> <td>20</td> <td>10</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (IQR), min</td> <td>20.0 (11.0–47.2)</td> <td>25.0 (2.73–36.7)</td> <td>.492</td> </tr> <tr> <td>24 h after control in first 10 min<sup>b</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Recurred in next 24 h, N</td> <td>110</td> <td>120</td> <td></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>51 (46.3)</td> <td>47 (39.1)</td> <td>.270</td> </tr> <tr> <td>Time to recur within 24 h, N</td> <td>51</td> <td>47</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (IQR), h</td> <td>1.81 (0.56–3.48)</td> <td>5.11 (1.08–10.3)</td> <td>.001*</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> RR: 2.19 (95% CI: 1.07–4.50); P = .026. <sup>b</sup> 9 patients who received phenobarbitone 1 hour after seizure control were excluded. <sup>c</sup> Mann-Whitney test.</p> <p>- Rischio di recidiva nelle 24h successive: nessuna differenza significativa tra i 2 bracci - Tempo alla recidiva: maggiore con midazolam (per t1/2 diazepam) <u>Eventi avversi e sicurezza:</u> Solo 4 bambini hanno avuto depressione respiratoria (2 per ogni gruppo); 20 bambini sono morti nel corso dello studio (12 nel braccio del diazepam rettale e 8 nel braccio del Buccolam). Dieci di questi bimbi erano affetti da malaria severa, 8 da malaria celebrale e due da malaria severa complicata da anemia severa. Un apaziente di 2 anni affetta da malaria severa ha sviluppato afasia dopo 12 ore dall'assunzione di midazolam buccale</p>	Outcome	Rectal Diazepam (N = 165)	Buccal Midazolam (N = 165)	P	Initial 10 min				Stopped convulsing, n (%)	114 (69.1)	125 (75.8)	.175	Time to stop convulsing, median (IQR), min	4.35 (2.72–6.58)	4.75 (3.02–6.52)	.518	1 h after control in first 10 min, N	114	125		Recurred in next 1 h, n (%)	20 (17.5)	10 (8)	.026*	Time to recur within 1 h, N	20	10		Median (IQR), min	20.0 (11.0–47.2)	25.0 (2.73–36.7)	.492	24 h after control in first 10 min <sup>b</sup>				Recurred in next 24 h, N	110	120		n (%)	51 (46.3)	47 (39.1)	.270	Time to recur within 24 h, N	51	47		Median (IQR), h	1.81 (0.56–3.48)	5.11 (1.08–10.3)	.001*
Outcome	Rectal Diazepam (N = 165)	Buccal Midazolam (N = 165)	P																																																						
Initial 10 min																																																									
Stopped convulsing, n (%)	114 (69.1)	125 (75.8)	.175																																																						
Time to stop convulsing, median (IQR), min	4.35 (2.72–6.58)	4.75 (3.02–6.52)	.518																																																						
1 h after control in first 10 min, N	114	125																																																							
Recurred in next 1 h, n (%)	20 (17.5)	10 (8)	.026*																																																						
Time to recur within 1 h, N	20	10																																																							
Median (IQR), min	20.0 (11.0–47.2)	25.0 (2.73–36.7)	.492																																																						
24 h after control in first 10 min <sup>b</sup>																																																									
Recurred in next 24 h, N	110	120																																																							
n (%)	51 (46.3)	47 (39.1)	.270																																																						
Time to recur within 24 h, N	51	47																																																							
Median (IQR), h	1.81 (0.56–3.48)	5.11 (1.08–10.3)	.001*																																																						
<p>McIntyre J et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a</p>	<p>219 bambini dai 6 mesi ai 15 anni senza accesso intravenoso. (mediana 3 anni) Studio multicentrico</p>	<p><b>Midazolam oromucosale</b> Dosaggio circa 0,5 mg/kg: 2,5 mg nei bimbi di 3-11 mesi 5 mg 1-4 anni 7,5mg 5-9 anni 10 mg 10-12 anni</p>	<p><b>Diazepam rettale</b> Dosaggio circa 0,5mg/kg: 2,5mg nei bimbi di 3-11 mesi 5 mg 1-4 anni 7,5mg 5-9 anni 10 mg 10-12 anni</p>	<p><u>End-point primario:</u> Successo terapeutico: cessazione della crisi epilettica entro 10 minuti dalla somministrazione del farmaco e per almeno</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Il successo terapeutico è stato del 56% (61 su 109 pz) per midazolam oromucosale e del 27% (30 su 110 pz) per diazepam rettale.</p>																																																				



<p>randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2005; 366: 205-210.</p>	<p>randomizzato controllato</p>	<p>109 bambini randomizzati</p>	<p>110 bambini randomizzati</p>	<p>1 ora senza depressione respiratoria.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Buccal midazolam (109 episodes)</th> <th>Rectal diazepam (110 episodes)</th> <th>Percentage difference (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Therapeutic success (%)</b></td> </tr> <tr> <td>All episodes</td> <td>61 (56%)</td> <td>30 (27%)</td> <td>29% (16 to 41)</td> </tr> <tr> <td>Initial episodes</td> <td>49 (53%)</td> <td>24 (28%)</td> <td>25% (11 to 39)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Time (mins) to stop seizing after treatment (median, IQR)</b></td> </tr> <tr> <td>All episodes</td> <td>8 (5-20)*</td> <td>15 (5-31)*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Initial episodes</td> <td>10 (5-22)†</td> <td>15 (6-32)†</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Stopped seizing within 10 min (%)</b></td> </tr> <tr> <td>All episodes</td> <td>71 (65%)</td> <td>45 (41%)</td> <td>24% (11 to 37)</td> </tr> <tr> <td>Initial episodes</td> <td>56 (60%)</td> <td>36 (42%)</td> <td>18% (4 to 33)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Given intravenous lorazepam (%)</b></td> </tr> <tr> <td>All episodes</td> <td>36 (33%)</td> <td>63 (57%)</td> <td>24% (12 to 37)</td> </tr> <tr> <td>Initial episodes</td> <td>33 (36%)</td> <td>47 (55%)</td> <td>19% (5 to 35)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Seizure stopped, then further seizure†</b></td> </tr> <tr> <td>All episodes</td> <td>10 (14%) (n=71)</td> <td>15 (33%) (n=45)</td> <td>19% (4 to 36)</td> </tr> <tr> <td>Initial episodes</td> <td>7 (13%) (n=56)</td> <td>12 (34%) (n=31)</td> <td>22% (4 to 40)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Respiratory depression (%)</b></td> </tr> <tr> <td>All episodes</td> <td>5 (5%)</td> <td>7 (6%)</td> <td>2 (-4 to 8)</td> </tr> <tr> <td>Initial episodes</td> <td>4 (4%)</td> <td>6 (7%)</td> <td>3% (-4 to 10)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Data are number (%) unless otherwise indicated. *p&lt;0.01, hazard ratio 0.7 (95% CI 0.5-0.9). †p&lt;0.03, hazard ratio 0.7 (0.5-0.9). ‡Seizure stopped within 10 min, but further seizure within 1 h requiring treatment.</small></p> <p><b>Table 3: Outcome after treatment</b></p> <p>Analisi PP <u>Eventi avversi e sicurezza:</u> La frequenza di depressione respiratoria è simile in entrambi i gruppi (5 % MB e 6 % DR)</p>		Buccal midazolam (109 episodes)	Rectal diazepam (110 episodes)	Percentage difference (95% CI)	<b>Therapeutic success (%)</b>				All episodes	61 (56%)	30 (27%)	29% (16 to 41)	Initial episodes	49 (53%)	24 (28%)	25% (11 to 39)	<b>Time (mins) to stop seizing after treatment (median, IQR)</b>				All episodes	8 (5-20)*	15 (5-31)*		Initial episodes	10 (5-22)†	15 (6-32)†		<b>Stopped seizing within 10 min (%)</b>				All episodes	71 (65%)	45 (41%)	24% (11 to 37)	Initial episodes	56 (60%)	36 (42%)	18% (4 to 33)	<b>Given intravenous lorazepam (%)</b>				All episodes	36 (33%)	63 (57%)	24% (12 to 37)	Initial episodes	33 (36%)	47 (55%)	19% (5 to 35)	<b>Seizure stopped, then further seizure†</b>				All episodes	10 (14%) (n=71)	15 (33%) (n=45)	19% (4 to 36)	Initial episodes	7 (13%) (n=56)	12 (34%) (n=31)	22% (4 to 40)	<b>Respiratory depression (%)</b>				All episodes	5 (5%)	7 (6%)	2 (-4 to 8)	Initial episodes	4 (4%)	6 (7%)	3% (-4 to 10)
	Buccal midazolam (109 episodes)	Rectal diazepam (110 episodes)	Percentage difference (95% CI)																																																																														
<b>Therapeutic success (%)</b>																																																																																	
All episodes	61 (56%)	30 (27%)	29% (16 to 41)																																																																														
Initial episodes	49 (53%)	24 (28%)	25% (11 to 39)																																																																														
<b>Time (mins) to stop seizing after treatment (median, IQR)</b>																																																																																	
All episodes	8 (5-20)*	15 (5-31)*																																																																															
Initial episodes	10 (5-22)†	15 (6-32)†																																																																															
<b>Stopped seizing within 10 min (%)</b>																																																																																	
All episodes	71 (65%)	45 (41%)	24% (11 to 37)																																																																														
Initial episodes	56 (60%)	36 (42%)	18% (4 to 33)																																																																														
<b>Given intravenous lorazepam (%)</b>																																																																																	
All episodes	36 (33%)	63 (57%)	24% (12 to 37)																																																																														
Initial episodes	33 (36%)	47 (55%)	19% (5 to 35)																																																																														
<b>Seizure stopped, then further seizure†</b>																																																																																	
All episodes	10 (14%) (n=71)	15 (33%) (n=45)	19% (4 to 36)																																																																														
Initial episodes	7 (13%) (n=56)	12 (34%) (n=31)	22% (4 to 40)																																																																														
<b>Respiratory depression (%)</b>																																																																																	
All episodes	5 (5%)	7 (6%)	2 (-4 to 8)																																																																														
Initial episodes	4 (4%)	6 (7%)	3% (-4 to 10)																																																																														
<p>Scott RC et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. <i>Lancet</i> 1999; 353: 623-626.</p>	<p>42 bambini arruolati al St. Piers Lingfield (Regno Unito) con epilessia severa. Età compresa dai 5 ai 22 anni. Studio randomizzato</p>	<p><b>Midazolam oromucosale</b> 10 mg in siringa da 2ml  14 pz. randomizzati 40 episodi trattati</p>	<p><b>Diazepam rettale</b> 10 mg  14 pz. randomizzati, 39 episodi trattati</p>	<p><u>End-point primario:</u> Efficacia del trattamento, tempo di intervento da parte dell'infermiere, tempo intercorso tra somm. del farmaco e fine delle convulsioni e incidenza di eventi cardiorespiratori.</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Midazolam è stato efficace in 30 casi su 40 (75%), diazepam in 23 casi su 39 (59%). Il tempo medio dall'arrivo dell'infermiere alla somm. è stato di 2 min.; il tempo medio dalla somm. all'arresto delle convulsioni è stato di 6 min. per midazolam e 8 min per diazepam, <u>Eventi avversi e sicurezza:</u> Non si sono verificati eventi avversi cardiorespiratori di importanza clinica.</p>																																																																												
<p>Baysun S. et al. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures.</p>	<p>43 pazienti di età compresa dai 2 mesi ai 12 anni. Studio randomizzato in</p>	<p><b>Midazolam oromucosale</b> (Dormicum® 15 mg/3ml) 0,25 mg/kg; somministrato nei giorni pari del mese</p>	<p><b>Diazepam rettale</b> (Desitin® 10 mg) 0,5 mg/kg per i bimbi di età ≤ ai 5 anni; 0,3 mg/kg per i bimbi di</p>	<p><u>End-point primario:</u> Efficacia del midazolam rispetto al diazepam nel bloccare le convulsioni entro</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Midazolam si è dimostrato efficace (18 su 23 pz 78%) come il diazepam (17 su 20 pz 85%) e la differenza non è stata statisticamente significativa (p &lt; 0,05)</p>																																																																												



<p><i>Clin Pediatr.</i> 2005, 44:771.</p>	<p>due gruppi (quasi la metà delle crisi trattate sono comparse in 2 pazienti)</p>	<p>23 pz. randomizzati</p>	<p>età ≥ di 6 anni , somministrati nei giorni dispari del mese. 20 pz. randomizzati.</p>	<p>10 min dalla somm. del farmaco.</p>	<p><u>Eventi avversi e sicurezza:</u> Nessun evento avverso serio cardiorespiratorio nei due gruppi.</p>																																																
<p>Talukdar B. et al. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controllino convulsions in children: a randomized controlled trial. <i>Brain &amp; Development</i> 31 2009, 744-749.</p>	<p>120 bambini arruolati di età compresa tra 1 anno e 12 anni. Studio randomizzato , controllato a due bracci <i>Nei bambini con convulsioni ricorrenti è stata inclusa nello studio solo prima crisi.</i></p>	<p><b>Midazolam oromucosale</b> 0,2 mg/kg  60 pz. randomizzati</p>	<p><b>Diazepam intravenoso</b> 0,3 mg/kg  60 pz randomizzati</p>	<p><u>End-point primario:</u> Efficacia in termini di risposta entro 5 minuti dalla somm. del farmaco con completo controllo dell'episodio convulsivo inteso come cessazione di tutte le attività motorie, controllo completo dell'episodio convulsivo)</p>	<p><u>Outcome primario:</u> Hanno risposto al M. 51 pz su 60 (85%); mentre al D. 56/60 pz. (93,3%)</p> <table border="1" data-bbox="1615 576 2231 815"> <thead> <tr> <th colspan="4">Control of convulsive episodes.</th> </tr> <tr> <th>Parameter</th> <th>BMEDZ</th> <th>IVDZ</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frequency of control</td> <td>51/60 (85%)</td> <td>56/60 (93.3%)</td> <td>0.142</td> </tr> <tr> <td>GTCS</td> <td>40/45 (88.9%)</td> <td>37/41 (90.2%)</td> <td>0.559</td> </tr> <tr> <td>CPS</td> <td>7/11 (63.6%)</td> <td>18/18 (100%)</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Tonic</td> <td>4/4 (100%)</td> <td>1/1 (100%)</td> <td>0.999</td> </tr> <tr> <td>Episodes controlled</td> <td>51/60 (85%)</td> <td>56/60 (93.3%)</td> <td>0.14</td> </tr> <tr> <td>Episodes with duration &gt;30 min controlled</td> <td>33/39 (84.6%)</td> <td>29/32 (90.6%)</td> <td>0.294</td> </tr> <tr> <td>Episodes with duration &lt;30 min controlled</td> <td>18/21 (85.7%)</td> <td>27/28 (96.4%)</td> <td>0.177</td> </tr> <tr> <td>Treatment initiation time (in min) (Time B - Time A): mean (SD)</td> <td>0.9733 (0.23)</td> <td>2.067 (0.841)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Time for drug effect (in min) (Time C - Time B): mean (SD)</td> <td>1.6902 (0.93)</td> <td>1.1304 (0.5)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Total controlling time (in min) (Time C - Time A): mean (SD)</td> <td>2.3922 (1.04)</td> <td>2.982 (1.01)</td> <td>0.004</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Eventi avversi e sicurezza:</u> Non si sono verificati eventi avversi significativi in nessun gruppo. Segni vitali a 0, 5 e 10 minuti non hanno mostrato alcuna depressione del SNC, depressione respiratoria, apnea o aritmie cardiache.</p>	Control of convulsive episodes.				Parameter	BMEDZ	IVDZ	p	Frequency of control	51/60 (85%)	56/60 (93.3%)	0.142	GTCS	40/45 (88.9%)	37/41 (90.2%)	0.559	CPS	7/11 (63.6%)	18/18 (100%)	0.01	Tonic	4/4 (100%)	1/1 (100%)	0.999	Episodes controlled	51/60 (85%)	56/60 (93.3%)	0.14	Episodes with duration >30 min controlled	33/39 (84.6%)	29/32 (90.6%)	0.294	Episodes with duration <30 min controlled	18/21 (85.7%)	27/28 (96.4%)	0.177	Treatment initiation time (in min) (Time B - Time A): mean (SD)	0.9733 (0.23)	2.067 (0.841)	<0.001	Time for drug effect (in min) (Time C - Time B): mean (SD)	1.6902 (0.93)	1.1304 (0.5)	<0.001	Total controlling time (in min) (Time C - Time A): mean (SD)	2.3922 (1.04)	2.982 (1.01)	0.004
Control of convulsive episodes.																																																					
Parameter	BMEDZ	IVDZ	p																																																		
Frequency of control	51/60 (85%)	56/60 (93.3%)	0.142																																																		
GTCS	40/45 (88.9%)	37/41 (90.2%)	0.559																																																		
CPS	7/11 (63.6%)	18/18 (100%)	0.01																																																		
Tonic	4/4 (100%)	1/1 (100%)	0.999																																																		
Episodes controlled	51/60 (85%)	56/60 (93.3%)	0.14																																																		
Episodes with duration >30 min controlled	33/39 (84.6%)	29/32 (90.6%)	0.294																																																		
Episodes with duration <30 min controlled	18/21 (85.7%)	27/28 (96.4%)	0.177																																																		
Treatment initiation time (in min) (Time B - Time A): mean (SD)	0.9733 (0.23)	2.067 (0.841)	<0.001																																																		
Time for drug effect (in min) (Time C - Time B): mean (SD)	1.6902 (0.93)	1.1304 (0.5)	<0.001																																																		
Total controlling time (in min) (Time C - Time A): mean (SD)	2.3922 (1.04)	2.982 (1.01)	0.004																																																		



Allegato 2:

0055333-23/07/2013-DGDFSC-COD\_UO-P



**Ministero della Salute**

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE E DELL'ORDINAMENTO  
DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE  
DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI, DEL SERVIZIO  
FARMACEUTICO E DELLA SICUREZZA DELLE CURE  
Ufficio II  
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

<Spazio riservato per l'apposizione  
dell'etichetta di protocollo>

Alla dott.ssa Alice Restani  
Ospedale Maggiore Bologna  
Erogazione diretta dei farmaci

[a.restani@ausl.bologna.it](mailto:a.restani@ausl.bologna.it)

OGGETTO: Richiesta parere legge di conversione Decreto Balduzzi.

In riferimento alla nota con cui codesto Ufficio chiedeva un parere in merito al D.L 13 settembre 2012, n. 158 convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 8 novembre 2012 si fa presente che il comma 5 del citato D.L. legittima una prassi già in atto, riguardante l'allestimento di confezioni mirate per singoli pazienti, finora utilizzate solo per i pazienti ricoverati in ospedale, ma con la nuova norma anche per i pazienti dimessi, garantendo la continuità assistenziale tra l'ospedale e il territorio, "al fine di eliminare sprechi di prodotti e rischi di errori e di consumi impropri".

Si fa, inoltre, presente che le attività di sconfezionamento e il riconfezionamento dei medicinali, previste dalla norma, non sono limitate ad alcune forme farmaceutiche o al solo confezionamento secondario e, una volta che la regione o provincia autonoma abbia autorizzato la sperimentazione, devono essere effettuate nella farmacia ospedaliera, nel rispetto delle Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia, con indicazione del numero di lotto di origine e della data di scadenza. La valutazione della stabilità dei prodotti, così ottenuti, è responsabilità esclusiva del farmacista ospedaliero e non dell'Azienda produttrice, responsabile solo del prodotto integro e correttamente conservato.

IL DIRIGENTE

\*f to Dott. Giampiero Camera

\*"firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2 del d. lgs n. 39/199

Referente/Responsabile del procedimento:  
Arcà Claudia – 06.59943374  
email: [c.arca@sanita.it](mailto:c.arca@sanita.it)