

1.3.1 VALMISTEYHTEENVETO

1.3.1.1 Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midazolam Accord 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektoitavaa liuosta sisältää 5 mg midatsolaamia (midatsolaamihydrokloridina)

Ampullien koot	1 ml	3 ml	10 ml
Midatsolaamin määrä	5 mg	15 mg	50 mg

Apuaine: Sisältää 1,96 mg natriumia (natriumkloridina) millilitrassa injektio- tai infuusionestettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste

Kirkas, väritön tai vaalean kellertävä neste, pH 2,9–3,7 ja osmolariteetti 170–230 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Midatsolaami on lyhytvaikutteinen unta antava lääkeaine, jolla on seuraavia käyttöaihteita:

Aikuisilla:

- SEDAATIO ennen paikallispuudutuksessa tehtäviä tutkimus- ja hoitotoimenpiteitä ja niiden aikana
- ANESTESIA
 - Esilääkitys ennen anestesian induktiota
 - Anestesian induktio
 - Sedatiivinen komponentti yhdistelmäanestesiassa

- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

Lapsilla:

- SEDAATIO ennen paikallispuudutuksessa tehtäviä tutkimus- ja hoitotoimenpiteitä ja niiden aikana
- ANESTESIA
 - Esilääkitys ennen anestesian induktiota

- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

4.2 Annostus ja antotapa

TAVANOMAINEN ANNOSTUS

Midazolam on voimakas sedatiivinen aine, joka vaatii titrausta ja hidasta antamista. Titrausta suositellaan vahvasti, jotta kliinisen tarpeen, fyysisen tilan, iän ja muun lääkityksen mukainen haluttu sedaation taso saavutettaisiin turvallisesti. Yli 60-vuotialla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai pitkäaikaissairailta sekä lapsipotilailla annos tulee määrätä tarkoin, ja kunkin potilaan riskitekijät on otettava huomioon. Tavanomaiset annokset on annettu seuraavassa taulukossa.

Lisäohjeita on taulukkoa seuraavassa tekstissä.

Käyttöaihe	Aikuiset < 60 v.	Aikuiset ≥ 60 v. / heikkokuntoiset tai kroonisesti sairaat	Lapset
Sedaatio	i.v. Aloitusannos: 2–2,5 mg Titrausannokset: 1 mg Kokonaisannos: 3,5–7,5 mg	i.v. Aloitusannos: 0,5–1 mg Titrausannokset: 0,5–1 mg Kokonaisannos: < 3,5 mg	i.v. potilailla 0,5–5 vuotta Aloitusannos: 0,05–0,1 mg/kg Kokonaisannos: < 6 mg i.v. 6–12-vuotiaat potilaat Aloitusannos: 0,025–0,05 mg/kg Kokonaisannos: < 10 mg rektaalinen yli 0,5-vuotiaat 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15-vuotiaat 0,05–0,15 mg/kg
Anestesia esilääkitys	i.v. 1–2 mg toistettuna i.m. 0,07–0,1 mg/kg	i.v. Aloitusannos: 0,5 mg Hidas titraus tarpeen mukaan i.m. 0,025–0,05 mg/kg	rektaalinen yli puoli vuotiaat 0,3–0,5 mg/kg i.m. 1–15-vuotiaat 0,08–0,2 mg/kg
Anestesian induktio	i.v. 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 ilman esilääkitystä)	i.v. 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 ilman esilääkitystä)	
Sedatiivinen komponentti yhdistelmäanestesiassa	i.v. 0,03–0,1 mg/kg:n toistuvat annokset tai jatkuva infuusio nopeudella 0,03–0,1 mg/kg/h	i.v. pienennä annosta alle 60-vuotiaille aikuisille suositellusta	

Sedaatio tehohoidossa	i.v. Latausannos: 0,03–0,3 mg/kg, 1–2,5 mg:n lisäyksiin Ylläpitoannos: 0,03–0,2 mg/kg/h	i.v. alle 32-viikkoiset keskoset (raskausikä) 0,03 mg/kg/h i.v. yli 32-viikkoiset vastasyntyneet ja alle puolivuotiaat lapset 0,06 mg/kg/h i.v. yli puolivuotiaat lapset Latausannos: 0,05–0,2 mg/kg Ylläpitoannos: 0,06–0,12 mg/kg/h
-----------------------	--	--

SEDAATIOANNOS

Diagnostista tai kirurgista toimenpidettä edeltävää sedaatiota varten Midatzolam annetaan laskimonsisäisesti. Annoksen tulee olla yksilöllisesti määrätty ja titrattu, eikä sitä saa antaa nopeana tai yksittäisbolusannoksena. Sedaation alkaminen saattaa vaihdella yksilöllisesti potilaan fyysisen kunnon ja tarkempien anto-olosuhteiden mukaan (esim. antonopeus, annoksen suuruus). Tarvittaessa voidaan antaa uusia annoksia yksilöllisen tarpeen mukaan. Vaikutus alkaa noin 2 minuutin kuluttua injektion antamisesta. Maksimivaikutus saavutetaan 5–10 minuutissa.

Aikuiset

Laskimonsisäinen Midazolam-injektio tulee antaa hitaasti, suunnilleen nopeudella 1 mg/30 sekuntia.

Alle 60-vuotiaat aikuiset

Alle 60-vuotiailla aikuisilla aloitusannos on 2–2,5 mg annettuna 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen alkamista. Uusia 1 mg:n annoksia voidaan antaa tarvittaessa. Keskimääräisten kokonaisannosten on todettu vaihtelevan välillä 3,5–7,5 mg. 5 mg:aa suurempi kokonaisannos ei tavallisesti ole tarpeen.

Yli 60-vuotiaat aikuiset

Yli 60-vuotiailla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai pitkäaikaissairailta potilailla aloitusannosta on pienennettävä välille 0,5–1,0 mg ja se on annettava 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen alkamista. Uusia 0,5–1 mg:n annoksia voidaan antaa tarpeen mukaan. Koska näillä potilla huippuvaikutus saavutetaan ehkä hitaammin, lisämidatsolaami on titrattava hyvin hitaasti ja huolellisesti. 3,5 mg:aa suurempi kokonaisannos ei tavallisesti ole tarpeen.

Lapset

i.v. annostelu: midatsolaami on titrattava hitaasti haluttuun kliiniseen vaikutukseen. Midazolamin aloitusannoksen antamiseen on käytettävä 2–3 minuuttia. On odotettava vielä 2–5 minuuttia sedatiivisen vaikutuksen täydellisen arvion tekemiseksi ennen kuin toimenpide aloitetaan tai annos toistetaan. Jos lisäsedaatiota tarvitaan, jatka titrausta pienin lisäyksiin, kunnes sopiva sedaation taso on saavutettu. Vauvat ja alle 5-vuotiaat lapset saattavat tarvita huomattavasti suurempia annoksia (mg/kg) kuin vanhemmat lapset tai nuoret.

- Alle puolivuotiaat pediatriet potilaat: alle puolivuotiaat ovat erityisen alttiita ilmasteiden ahtautumiselle ja hypoventiloinnille. Siksi sedaatiota ei suositella alle puolivuotiailla.

- 0,5–5-vuotiaat pediatriiset potilaat: aloitusannos 0,05–0,1 mg/kg. Kokonaisannos 0,6 mg/kg:aan asti voi olla tarpeen halutun lopputuloksen saavuttamiseksi, mutta kokonaisannos ei saisi olla suurempi kuin 6 mg. Suurempiin annoksiin saattaa liittyä pitkittynyt sedaatio ja hypoventiloinnin riski.
- 6–12-vuotiaat pediatriiset potilaat: aloitusannos 0,025–0,05 mg/kg. Kokonaisannos 0,4 mg/kg:aan (maksimi 10 mg) asti voi olla tarpeen. Suurempiin annoksiin voi liittyä pitkittynyt sedaatio ja hypoventiloinnin riski.
- 12–16-vuotiaat pediatriiset potilaat: annos sama kuin aikuisilla.

Rektaalinen annostelu: Midazolamin kokonaisannos vaihtelee tavallisesti välillä 0,3–0,5 mg/kg. Ampullinesteen rektaalinen annostelu tehdään ruiskun kärkeen kiinnitetyn muoviannostelijan avulla. Jos annettu volyymi on liian pieni, vettä voidaan lisätä niin paljon, että saavutetaan 10 ml:n kokonaistilavuus. Kokonaisannos tulee antaa heti ja välttää uutta rektaalista annostelua.

Käyttöä alle puolivuotiailla lapsilla ei suositella, koska saatavissa oleva tieto tästä ryhmästä on vähäistä.

Syvä lihaksensisäinen annostelu: käytetyt annokset vaihtelevat välillä 0,05–0,15 mg/kg. Yli 10,0 mg:aa suurempi annos ei tavallisesti ole tarpeen. Tätä antoreittiä tulee käyttää vain poikkeustapauksissa. Rektaalista annostelua tulee pitää ensisijaisena, koska injektio lihakseen on kivulias.

Alle 15 kg painavilla lapsilla ei suositella käytettäväksi midatsolaamiliuoksia, joiden konsentraatio on korkeampi kuin 1 mg/ml. Korkeammat pitoisuudet on laimennettava pitoisuuteen 1 mg/ml.

ANNOSTELU ANESTESIASASSA

Esilääkitys

Vähän ennen toimepidettä annettu Midazolam-esilääkitys aiheuttaa sedaation (uneliaisuuden tai raukeuden alkaminen ja tajunnan keventyminen) ja preoperatiivisen muistin heikkenemisen.

Midazolamia voidaan antaa myös yhdessä antikolinergien kanssa. Tässä käyttötarkoituksessa Midazolam on annettava laskimon- tai lihaksensisäisesti, syvälle laajaan lihasmassaan 20–60 ennen anestesian induktiota, tai lapsilla mieluummin rektaalisesti (katso jäljempää tekstiä). Potilaiden huolellinen ja jatkuva seuranta esilääkityksen antamisen jälkeen on välttämätöntä, koska herkkyydessä on yksilöllistä vaihtelua ja yliannostus on mahdollinen.

Aikuiset

Preoperatiiviseen sedaatioon ja leikkausta edeltävien tapahtumien muistamisen ehkäisemiseen suositeltu annos ASAn fyysisen statuksen I & II täyttävillä ja alle 60-vuotiailla on 1–2 mg laskimonsisäisesti toistettuna tarvittaessa, tai 0,07–0,1 mg/kg annettuna syvälle lihakseen. Annosta tulee pienentää ja säätää yksilöllisesti annettaessa yli 60-vuotiaille, heikkokuntoisille tai pitkäaikaissairaille potilaille. Suositeltu i.v. aloitusannos on 0,5 mg, ja se tulee antaa hitaasti titraten tarpeen mukaan. 0,025–0,05 mg/kg:n annos suositellaan annettavaksi syvälle lihakseen. Annettaessa samanaikaisesti narkoosiaineita Midazolamin annosta tulee pienentää. Tavanomainen annos on 2–3 mg.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet ja alle puolivuotiaat lapset:

Käyttö alle puolivuotiailla lapsilla ei ole suositeltavaa, koska saatavissa oleva tieto on vähäistä.

Yli puolivuotiaat lapset

Rektaalinen annostelu: Kokonaisannos, joka on tavallisesti välillä 0,3–0,5 mg/kg, tulee antaa 15–30 minuuttia ennen anestesian induktiota. Ampullinesteen antaminen tehdään ruiskun kärkeen kiinnitetyn muovisen applikaattorin avulla. Jos annettu volyymi on liian pieni, vettä voidaan lisätä 10 ml:n kokonaistilavuuden saavuttamiseksi.

Syvä lihaksensisäinen annostelu: Koska syvä lihassinjektio on kivulias, tätä antoreittiä tulisi käyttää vain poikkeustapauksissa. Rektaalista annostelua tulee pitää ensisijaisena. Kuitenkin välillä 0,08–0,2 mg/kg olevan, syväälle lihaksensisäisesti annetun Midazolam-annoksen on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen. 1–15-vuotiailla lapsilla tarvitaan suhteellisesti suurempia annoksia kuin aikuisilla suhteessa painoon.

Alle 15 kg painavilla lapsilla ei suositella midatsolaamiliuoksia, joiden konsentraatio on suurempi kuin 1 mg/ml. Suuremmat pitoisuudet on laimennettava pitoisuuteen 1 mg/ml.

INDUKTIO

Aikuiset

Käytettäessä Midazolamia anestesian induktioon ennen muiden anestesia-aineiden antamista yksilöllinen vaste vaihtelee. Annos tulee titrata haluttuun vaikutukseen potilaan iän ja kliinisen statuksen mukaan. Kun Midazolamia käytetään ennen muita laskimonsisäisiä tai inhaloitavia anestesian induktioon käytettäviä lääkkeitä tai yhdessä niiden kanssa, kunkin aineen aloitusannosta tulee pienentää merkittävästi, joskus jopa 25 %:iin yksittäisten aineiden tavanomaisesta aloitusannoksesta.

Haluttu anestesian taso saavutetaan asteittaisella titrauksella. Midazolamin laskimonsisäinen induktioannos tulee antaa hitaasti pienin lisäyksin. Kukin alle 5 mg:n lisäys tulee injisoida 20–30 sekunnin aikana pitäen perättäisten annosten välillä 2 minuuttia taukoa.

- *Alle 60-vuotiaat esilääkityt potilaat*
Esilääkityillä alle 60-vuotiailla aikuisilla 0,15–0,2 mg/kg:n laskimonsisäinen annos on yleensä riittävä.
- *Alle 60-vuotiaat ei-esilääkityt aikuiset*
Ei-esilääkityillä 60-vuotiailla aikuisilla annos voi olla suurempi (0,3–0,35 mg/kg i.v.). Jos induktion täydentämiseksi on tarpeen, noin 25 % potilaan aloitusannosta suurempia lisäyksiä voidaan käyttää. Induktio voidaan sen sijaan täydentää inhalaatioanesteeteilla. Resistenssitapauksissa enintään 0,6 mg/kg:n kokonaisannosta voidaan käyttää induktiossa, mutta tällaiset suuremmat annokset voivat pitkittää toipumista.
- *Yli 60-vuotiaat esilääkityt, heikkokuntoiset tai pitkäaikaissairaat potilaat*
Annosta tulee pienentää huomattavasti, esimerkiksi 0,05–0,15 mg/kg:een laskimonsisäisesti 20–30 sekunnin aikana annosteltuna ja antaen vaikuttaa 2 minuutin ajan.
- *Yli 60-vuotiaat ei-esilääkityt aikuiset*

Ei-esilääkityt yli 60-vuotiaat aikuiset tarvitsevat tavallisesti enemmän Midazolamia induktioon; 0,15–0,3 mg/kg:n aloitusannosta suositellaan. Ei-esilääkityt potilaat, joilla on vakava yleissairaus tai muuten heikko kunto, tarvitsevat tavallisesti vähemmän Midazolamia induktioon. 0,15–0,25 mg/kg:n aloitusannos on yleensä riittävä.

SEDATIIVINEN KOMPONENTTI YHDISTELMÄANESTESIASSA

Aikuiset

Midazolamia voidaan antaa sedatiivisena komponenttina yhdistelmänestesiassa toistuvina pieninä i.v. annoksina (annos alueella 0,03–0,1 mg/kg) tai jatkuvana infuusiona (annos alueella 0,03–0,1 mg/kg/h) tavallisesti yhdistettynä kipulääkkeiden antoon. Annos ja annosten väli vaihtelee potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Yli 60-vuotiailla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai pitkäaikaissairailta potilailla tarvitaan pienempiä yllöpitoannoksia.

SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

Haluttu sedaation taso saavutetaan asteittaisella Midazolamin titrauksella, minkä jälkeen annetaan jatkuva infuusio tai toistettu bolus kliinisen tarpeen, fyysisen tilan, iän ja muun lääkityksen mukaan (ks. kohta 4.5).

Aikuiset

i.v. latausannos: 0,03–0,3 mg/kg tulee antaa hitaasti lisäten. Kukin 1–2,5 mg:n lisäys tulee injisoida 20–30 sekunnin aikana pitäen 2 minuuttia taukoa lisäysten välillä. Hypovoleemisilla, vasokonstriktiivisilla tai hypotermisillä potilailla latausannosta tulee pienentää tai se pitää jättää antamatta.

Kun Midazolam annetaan voimakkaan kipulääkkeen kanssa, viimeksi mainittu tulee antaa ensin, niin että Midazolamin sedatiiviset vaikutukset voidaan titrata kipulääkkeen aiheuttaman sedaation päälle.

i.v. ylläpitoannos: annokset voivat vaihdella välillä 0,03–0,2 mg/kg/h. Hypovoleemisilla, vasokonstriktiivisilla tai hypotermisillä potilailla ylläpitoannosta tulee pienentää. Sedaation tasoa tulee arvioida säännöllisesti. Pitkäkestoisessa sedaatiossa voi kehittyä toleranssi ja annosta on ehkä pitänyt nostaa.

Vastasyntyneet ja alle puolivuotiaat lapset

Midazolam tulee antaa jatkuvana i.v. infuusiona aloittaen annoksella 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) ennenaikaisilla vastasyntyneillä, joiden raskausikä on < 32 viikkoa, tai 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) ennenaikaisilla vastasyntyneillä, joiden raskausikä on > 32 viikkoa sekä alle puolivuotiailla lapsilla.

Laskimonsisäisiä latausannoksia ei suositella keskosilla, ennenaikaisilla vastasyntyneillä ja alle puolivuotiailla lapsilla, vaan pikemminkin infuusio voidaan antaa nopeammin muutaman ensimmäisen tunnin aikana terapeuttisten plasmatasojen saavuttamiseksi. Infuusion nopeutta tulee arvioida huolellisesti ja tiheästi, erityisesti ensimmäisten 24 tunnin jälkeen, niin että annos voitaisiin antaa pienin mahdollinen tehokas ja vähentää lääkeaineen kertymisen mahdollisuutta.

Hengitystiheyttä ja happisaturaatiota tulee seurata huolellisesti.

Yli puolivuotiaat lapset

Intuboiduilla ja ventiloituilla pediatriassa potilailla 0,05–0,2 mg/kg:n i.v. latausannos tulee antaa hitaasti vähintään 2–3 minuutin aikana halutun kliinisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Midazolamia ei saa antaa nopeana laskimonsisäisenä annoksena. Latausannoksen jälkeen annetaan jatkuva i.v. infuusio nopeudella 0,06–0,12 mg/kg/h (1–2 µg/kg/min). Infuusinopeutta voidaan suurentaa tai pienentää (yleensä 25 %:lla aloitus- tai jatkoinfuusionopeudesta) tarpeen mukaan, tai lisää i.v. Midazolam-iannoksia voidaan antaa halutun vaikutuksen voimistamiseksi tai ylläpitämiseksi.

Aloitettaessa Midazolam-infuusiota hemodynaamisesti vaarassa olevilla potilailla, tavanomainen latausannos tulee titrata pienin lisäyksin ja potilasta seurata hemodynaamisen epästabiiliuden, esimerkiksi hypotension varalta. Nämä potilaat ovat alttiita myös Midazolamin hengitystä lamaaville vaikutuksille ja tarvitsevat hengitystiheyden ja happisaturaation huolellista seuranta.

Ennenaikaisilla vastasyntyneillä, vastasyntyneillä ja alle 15 kg painavilla lapsilla ei suositella midatsolaamiliuoksia, joiden pitoisuudet ovat yli 1 mg/ml. Suuremmat pitoisuudet tulee laimentaa pitoisuuteen 1 mg/ml.

Käyttö erityisryhmissä

Heikentynyt munuaistoiminta

Potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta (kreatiinin puhdistuma < 10ml/min) sitoutumattoman Midazolamin farmakokinetiikka yksittäisen laskimonsisäisen annoksen jälkeen on samankaltainen kuin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä todettu. Pidempikestoisessa infuusiossa tehohoitopotilailla kuitenkin keskimääräinen sedatiivinen vaikutus munuaisten toimintahäiriöryhmässä oli huomattavasti voimakkaampi todennäköisimmin α -hydroksi-glukuronidin kertymisen takia.

Ei ole olemassa spesifiä tietoa vakavasta munuaistoiminnan heikkenemisestä (kreatiinin puhdistuma alle 30 ml/min) kärsivillä potilailla, jotka saavat Midazolamia anestesian induktiossa.

Heikentynyt maksatoiminta

Heikentynyt maksatoiminta alentaa i.v. Midazolamin puhdistumaa ja pidentää terminaalista puoliintumisaikaa. Siksi kliiniset vaikutukset saattavat olla voimakkaampia ja kestää pidempään. Tarvittavaa Midazolam-annosta voidaan pienentää, ja vitaalitoimintoja tulee seurata huolella. (Ks. kohta 4.4).

Lapset

Katso ylläolevaa tekstiä ja kohtaa 4.4.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys midatsolaamille, bentsodiatsepiineille tai jollekin apuaineelle.

Sedaatio potilailla, joilla on vakava respiratorinen toiminnanvajausta tai akuutti hengityslama.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Midazolamia saavat antaa vain kokeneet lääkärit olosuhteissa, joissa hengitys- ja sydäntoimintaa voidaan tarkkailla ja tukea, sekä henkilöt, jotka ovat saaneet erityiskoulutuksen tunnistamaan ja hoitamaan odotettuja haittavaikutuksia, myös antamaan sydän-keuhkoelvytystä.

Vakavia kardiorespiratorisia haittavaikutuksia on raportoitu. Näitä ovat olleet hengityslama, apnea, sydämen ja/sydämen pysähtyminen. Tällaisia henkeä uhkaavia haittatapahtumia esiintyy todennäköisemmin, jos injektio annetaan liian nopeasti ja jos liian suuri annostellaan (ks. kohta 4.8).

Erityistä varovaisuutta tarvitaan annettaessa sedaatio potilailla, joiden hengitystoiminta on heikentynyt.

Alle puolivuotiaat pediatriiset potilaat ovat erityisen alttiita ilmasteiden tukkeutumiselle ja hypoventiloinnille, ja siksi titraus pienin lisäyksin kliiniseen vaikutukseen ja huolellinen hengitystiheyden ja happisaturaation seuranta ovat olennaisen tärkeitä.

Kun Midazolamia käytetään esilääkityksenä, riittävä potilaan seuranta lääkkeen antamisen jälkeen on välttämätöntä, koska herkkyydessä on yksilöllisiä eroja ja yliannostuksen oireita voi ilmaantua.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Midazolamia riskipotilaille:

- Yli 60-vuotiaat aikuiset
- pitkäaikaissairaat ja heikkokuntoiset potilaat.
- potilaat, joilla on krooninen hengityksen vajaatoiminta
- potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt maksatoiminta tai heikentynyt sydämen toiminta
- pediatriiset potilaat, erityisesti kardiovaskulaarisesta epästabiliudesta kärsivät.

Näiden riskipotilaiden annosten tulee olla pienempiä (ks. kohta 4.2) ja heitä tulee tarkkailla jatkuvasti, jotta vitaleitoimintojen muutosten varhaiset merkit huomattaisiin.

Kuten kaikkia keskushermostoa lamaavia tai lihaksia relaksoivia aineita sisältäviä lääkeaineita, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa myös annettaessa Midazolamia myasthenia gravista sairastaville potilaille.

Toleranssi

Vähäistä tehon alenemista on raportoitu, kun Midazolamia on käytetty pitkäkestoisessa sedaatiossa tehohoidossa.

Riippuvuus

Kun Midazolamia käytetään pitkäkestoisessa sedaatiossa tehohoidossa, on muistettava, että sille voi kehittyä fyysinen riippuvuus. Riippuvuuden riski kasvaa annoksen ja hoidon keston myötä; se on suurempi myös potilailla, joilla on ollut alkoholin ja/tai lääkeaineiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.8).

Vieroitusoireet

Pidempikestoisen tehohoidossa tapahtuvan Midazolam-hoidon aikana voi kehittyä fyysinen riippuvuus. Siksi äkillistä hoidon lopetusta seuraa vieroitusoireet. Seuraavia oireita voi esiintyä: päänsärky, lihaskipu, ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys, unettomuus, mielialan muutokset, harhaisuus ja kouristukset. Koska vieroitusoireiden riski on suurempi äkillisen hoidon lopetuksen jälkeen, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

Amnesia

Midazolam aiheuttaa anterogradista amnesiaa (usein tämä vaikutus on toivottava ennen kirurgista ja diagnostista toimenpidettä tai sen aikana), jonka kesto on suoraan verrannollinen annokseen. Pitkittänyt amnesia voi tuottaa ongelmia poliklinikkapotilaille, jotka on suunniteltu kotiutettavaksi lääkkeenannon jälkeen. Kun Midazolam on annettu parenteraalisesti, potilaat tulisi kotiuttaa sairaalasta tai vastaanotolta vain saattajan seurassa.

Paradoksaaliset reaktiot

Paradoksaalisia reaktioita, kuten kiihtymystä, tahattomia liikkeitä (mukaan lukien toonisklooniset kouristukset ja lihasvapina), yliaktiivisuutta, vihamielisyyttä, raivokohtauksia, aggressiivisuutta, kiihtymys- ja väkivaltakohtauksia on raportoitu Midazolam-hoidon yhteydessä. Tällaisia reaktioita voi esiintyä, jos annokset ovat suuria ja/tai ne annetaan nopeasti. Eniten tällaisia reaktioita on raportoitu esiintyvän lapsilla ja vanhuksilla.

Midazolamin muuttunut eliminaatio

Midazolamin eliminaatio saattaa muuttua potilailla, jotka saavat CYP3A4-entsyymiä inhiboivia tai indusoivia yhdisteitä, jolloin Midazolamin annosta pitää ehkä säätää vastaavasti (ks. kohta 4.5).

Midazolamin eliminaatio voi myös viivästyä potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö ja pieni minuuttitilavuus, sekä vastasyntyneillä vauvoilla (ks. kohta 5.2).

Ennenaikaiset vastasyntyneet ja vastasyntyneet

Kohonneen apneariskin takia äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa sedaatiota ennenaikaisille ja keskosina syntyneille ei-intuboiduille potilaille. Huolellinen hengitystiheyden ja happisaturaation seuranta on välttämätöntä.

Nopeaa injisointia tulee välttää vastasyntyneillä.

Vastasyntyneiden vauvojen elintoiminnot ovat heikompia/kypsymättömiä, ja he ovat myös alttiita syville ja/tai pitkäkestoisille Midazolamin hengitysvaikutuksille.

Hemodynaamisia haittavaikutuksia on raportoitu pediatriisilla potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen epästabiileetti; nopeaa laskimonsisäistä injisointia tulee välttää tässä ryhmässä.

Alle puolivuotiaat pediatriiset potilaat:

Tässä ryhmässä Midazolamin ainoa käyttöaihe on sedaatio tehohoidossa.

Alle puolivuotiaat pediatriiset potilaat ovat erityisen alttiita ilmäteiden ahtautumiselle ja hypoventiloinnille, ja siksi titraus pienin lisäyksin kliiniseen vaikutukseen sekä huolellinen hengitysteiden ja happisaturaation tarkkailu ovat oleellisia (ks. myös osa 'Keskosvauvat' edellä).

Opioidien samanaikaisen käytön riskit

Midazolam Accord -valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja tai vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Midazolam Accord -valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Midazolam Accord -valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdasta 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Alkoholin / keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö:

Midazolamin samanaikaista käyttöä alkoholin ja/tai keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden kanssa tulee välttää. Samanaikainen käyttö saattaa voimistaa Midazolamin kliinisiä vaikutuksia mahdollisesti aiheuttamalla vakavan sedaation tai kliinisesti merkittävän hengityslaman (ks. kohta 4.5).

Alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö taustalla:

Midazolamia ja muita bentsodiatsepiineja tulee välttää potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Kotiuttamishdot

Midazolamin saamisen jälkeen potilas voidaan kotiuttaa sairaalasta tai vastaanotolta vain hoitavan lääkärin luvalla ja vain saattajan seurassa. On suositeltavaa, että potilaalla on saattaja sairaalasta kotiin palatessa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annosta kohden eli se on käytännöllisesti katsoen 'natriumiton'.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Midatsolaami metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta.

CYP3A:n estäjät ja indusoijat saattavat nostaa tai alentaa plasmapitoisuuksia ja Midazolamin vaikutuksia vaatiessa annoksen vastaavaa säätämistä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4-estäjien tai -indusoidijien kanssa ovat selvempiä oraalisen kuin i.v. annostelun yhteydessä erityisesti siksi, että CYP3A4-entsyymiä on myös mahasuolikanavassa. Tämä johtuu siitä, että oraalisisessa annostelussa sekä systeemisen puhdistuma että käytettävyyden muuttuvat, kun taas parenteraalisessa vain systeemisen puhdistuma muuttuu aktiiviseksi.

Yksittäisen i.v. Midazolam-annoksen jälkeen CYP3A4-inhibition merkitys maksimaaliselle kliiniselle vaikutukselle on vähäinen, kun taas vaikutuksen kesto saattaa pitkittyä. Midazolamin pidempiaikaisen antamisen jälkeen kuitenkin sekä vaikutuksen suuruus että kesto nousevat CYP3A4-inhibition läsnäollessa.

CYP3A4-entsyymien Midazolamin farmakokinetiikkaa moduloivasta vaikutuksesta rektaalisen ja intramuskulaarisen annostelun jälkeen ei ole käytettävissä tutkimuksia. On

odotettavissa, että nämä yhteisvaikutukset eivät ole niin selviä rektaaliossa kuin oraaliossa annostelussa, koska maha-suolikanava ohitetaan, kun taas intramuskulaarisessa annostelussa CYP3A4-modulaation vaikutukset eivät merkittävästi eroa laskimonsisäisestä annostelusta.

Siksi on suositeltavaa tarkkailla huolellisesti klinisiä vaikutuksia ja vitatoimintoja Midazolamin antamisen aikana ottaen huomioon, että ne voivat olla vahvempia tai kestää pidempään CYP3A4-estäjän samanaikaisen käytön takia, vaikka sitä olisi annettu vain kerran. Eritoten suurten Midazolam-annosten tai pitkäkestoisten infuusioiden antaminen voimakkaita CYP3A4-estäjiä saaville potilaille esimerkiksi tehohoidon aikana voi aiheuttaa pitkään kestäviä hypnoottisia vaikutuksia ja hengityksen lamaantumista vaatiessa annoksen säätämistä.

Induktiota silmällä pitäen on huomattava, että indusoiva prosessi saavuttaa maksimivaikutuksensa vasta usean päivän kuluessa ja että sen häviäminen kestää myös useita päiviä. Toisin kuin usean päivän indusoijahoidossa lyhytkestoisen hoidon odotetaan tuottavan vähemmän ilmeisen yhteisvaikutuksen Midazolamin kanssa. Voimakkaita indusoijilla relevanttia induktiota lyhytkestoisenkaan hoidon jälkeen ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Midazolamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokineetiikkaa.

CYP3A-entsyymiä estävät lääkkeet

Atsoli-sienilääkkeet

- Ketokonatsoli nosti laskimonsisäisen Midazolamin plasmapitoisuuksia 5-kertaisiksi, samalla kun terminaalinen puoliintumisaika piteni 3-kertaiseksi. Jos parenteraalista Midazolamia annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP3A-estäjän, ketokonatsolin kanssa, se tulee tehdä tehohoitoyksikössä tai vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa kliininen tarkkailu ja oikea lääkehoito mahdollisessa hengityslamassa ja/tai pitkittyneessä sedaatioissa on mahdollista. Porrastettua annostelua ja annoksen säätämistä tulee harkita erityisesti, jos annetaan useampi kuin yksi i.v. annos Midazolamia. Sama suositus saattaa päteä myös muihin atsoli-sienilääkkeisiin (ks. jäljempänä), sillä voimistuneita sedatiivisia i.v. Midazolamin vaikutuksia, vaikkakin vähemmän, on raportoitu.
- Vorikonatsoli lisäsi laskimonsisäisen Midazolamin altistusta 3-kertaiseksi, kun taas sen eliminaatioaika piteni noin 3-kertaiseksi.
- Flukonatsoli ja itraconatsoli nostivat molemmat i.v. Midazolamin plasmapitoisuuksia 2–3-kertaisiksi sekä pidensivät itraconatsolin terminaalisen puoliintumisaajan 2,4-kertaiseksi ja flukonatsolin 1,5-kertaiseksi.
- Posakonatsoli nosti laskimonsisäisen midazolamin pitoisuuksia noin 2-kertaisiksi.
- On muistettava, että jos Midazolamia annetaan suun kautta, sen ekspositio on dramaattisesti suurempi kuin yllämainitut, eritoten ketokonatsolin, itraconatsolin ja vorikonatsolin kanssa.

Midazolam-ampulleja ei ole tarkoitettu suun kautta annosteluun.

Makrolidiantibiootit

- Erytromysiini nosti i.v. Midazolamin plasmapitoisuuksia 1,6–2-kertaisiksi ja pidensivät Midazolamin terminaalisen puoliintumisaajan 1,5–1,8-kertaiseksi.
- Klaritromysiini nosti Midazolamin plasmapitoisuudet 2,5-kertaisiksi ja pidensivät terminaalisen puoliintumisaajan 1,5–2-kertaiseksi.

Lisätietoja oraalisesta Midazolamista

- Roksitromysiini: Koska roksitromysiinistä i.v. Midazolamin kanssa ei ole saatavissa tietoa, lievä vaikutus suun kautta otetun Midazolam-tabletin terminaaliseen puoliintumisaikaan, joka piteni 30 %, osoittaa, että roksitromysiinin vaikutukset i.v. Midazolamiin lienevät vähäisiä.

HIV-proteaasin estäjät

Sakinaviiri ja muut HIV-proteaasin estäjät: Proteaasin estäjien samanaikainen antaminen voi aiheuttaa midatsolaamipitoisuuden suuren nousun. Annosteltaessa samanaikaisesti ritonaviri-boosteria, lopinaviiria, i.v. Midazolamin plasmapitoisuudet nousivat 5,4-kertaisiksi, ja terminaalisen puoliintumisajan piteneminen oli samanlainen. Jos parenteraalista Midazolamia annetaan samanaikaisesti HIV-proteaasin estäjien kanssa, hoidossa on noudatettava atsolisienilääkkeestä, ketokonatsolista edellä annettuja ohjeita.

Lisätietoja oraalisesta Midazolamista

Muita CYP3A4-inhibiittoreita koskevan tiedon perusteella Midazolamin plasmapitoisuuksien odotetaan olevan merkittävästä korkeampia, kun Midazolam annetaan suun kautta. Siksi proteaasin estäjiä ei tule antaa samanaikaisesti suun kautta annosteltavan midatsolaamin kanssa.

Kalsiumkanavan blokkajat

- Diltiatseemi: Yksittäinen annos diltiatseemia nosti i.v. Midazolamin plasmapitoisuuksia noin 25 %:lla, ja terminaalinen puoliintumisaika piteni 43 %:lla.

Lisätietoja oraalisesta Midazolamista

- Verapamiili/diltiatseemi nosti oraalisen Midazolamin plasmapitoisuuksia 3- ja 4-kertaisiksi, tässä järjestyksessä. Midazolamin terminaalinen puoliintumisaika piteni 41 %:lla ja 49 %:lla, tässä järjestyksessä.

Muut lääkkeet/yrtit

- Atorvastatiini nosti i.v. Midazolamin plasmapitoisuuksia 1,4-kertaisiksi kontrolliryhmään verrattuna.

Lisätietoja oraalisesta Midazolamista

- Nefatsodoni nosti i.v. Midazolamin plasmapitoisuuksia 4,6-kertaisiksi ja sen terminaalinen puoliintumisaika piteni 1,6-kertaiseksi.
- Aprepitanti nosti annosriippuvaisesti suun kautta annetun Midazolamin plasmapitoisuuksia 3,3-kertaisiksi 80 mg/vrk jälkeen, ja terminaalinen puoliintumisaika piteni noin 2-kertaiseksi.

CYP3A-entsyymiä indusoivat lääkkeet

- Rifampisiini laski laskimonsisäisen Midazolamin plasmapitoisuuksia 60 %:lla 7 vuorokauden jälkeen 600 mg o.d. rifampisiinin antamisen jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika lyheni noin 50–60 %:lla.

Lisätietoja oraalisesta Midazolamista

- Rifampisiini alensi oraalisen Midazolamin plasmapitoisuuksia 96 % terveillä henkilöillä, ja sen psykomotoriset vaikutukset hävisivät melkein kokonaan.

- Karbamatsepiini/fenytoiini: Toistetut karbamatsepiini- ja fenytoiiniannokset aiheuttivat jopa 90 Prosentin laskun oraalisen Midazolamin plasmapitoisuuksissa ja lyhensivät terminaalista puoliintumisaikaa 60 %:lla.
- Efavirensi: 5-kertainen nousu CYP3A4:n muodostaman metaboliitin α -hydroksi-midatsolaamin suhteessa midatsolaamiin vahvistaa sen CYP3A4-entsyymiä indusoivan vaikutukset.

Yrtit ja ruoka

- St John's Wort laski Midazolamin plasmakonsentraatioita noin 20–40 %:lla ja lyhensi terminaalista puoliintumisaikaa noin 15–17 %:lla. Riippuen St John's Wort -uutteen laadusta CYP3A4-entsyymiä indusoiva vaikutus saattaa vaihdella.

Farmakodynaamiset lääkkeiden yhteisvaikutukset (DDI)

Midazolamin samanaikainen antaminen muiden sedatiivisten/hypnoottisten aineiden ja keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden kanssa, alkoholi mukaan lukien, aiheuttaa hyvin todennäköisesti sedaation voimistumisen ja hengityslaman.

Esimerkkejä näistä ovat opiaattijohdokset (käytettiinä niitä kipulääkkeinä, yskänärsytystä hillitsevinä lääkkeinä tai korvaushoitona), psykoosilääkkeet, muut bentsodiatsepiinit ahdistus- ja unilääkkeinä käytettynä, barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti; sedatiiviset masennuslääkkeet, vanhemmat H1-antihistamiinit keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet.

Opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Midazolam Accord -valmisteiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Alkoholi saattaa voimistaa Midazolamin sedatiivista vaikutusta huomattavasti. Alkoholin käyttöä tulee välttää tarkoin Midazolamia käytettäessä (ks. kohta 4.4).

Midazolam alentaa inhaloitavien anesteettien minimipitoisuutta alveoleissa (MAC-arvoa).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei ole olemassa riittävästi tietoa Midazolamin raskauden aikaisen käytön turvallisuuden arvioimiseen.

Eläinkokeet eivät osoita teratogeenistä vaikutusta, mutta fetotoksisuutta on havaittu, kuten muillakin bentsodiatsepiineilla. Tietoa altistuneista raskauksista ei ole saatavissa raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen ajalta.

Suurten Midazolam-annosten antaminen raskauden loppukolmanneksella, synnytyksen aikana tai sektioanestesian induktiossa on raportoitu äidin ja sikiön haittavaikutuksia (inhalaatoriski äidillä, sikiön sykkeen epäsäännöllisyyttä, hypotoniaa, imemisvaikeuksia, alilämpöisyyttä ja hengityslamaa vastasyntyneillä).

Lisäksi raskauden loppuvaiheessa jatkuvasti bentsodiatsepiineja käyttäneiden äitien vauvoille saattoi olla kehittynyt fyysinen riippuvuus, ja heillä saattoi olla riski saada vieroitusoireita syntymän jälkeen.

Midazolamia voidaan siis käyttää raskauden aikana, jos se on selvästi tarpeen, mutta on parempi välttää käyttämästä sitä sektiossa.

Vastasyntyneille koitua riski on otettava huomioon annettaessa Midazolamia kirurgisen toimenpiteen yhteydessä lähellä laskettua aikaa.

Midazolam erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Imettäviä äitejä tulee neuvoa olemaan imettämättä yksi vuorokausi Midazolamin ottamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Midazolam vaikuttaa suuresti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Sedaatio, amnesia, tarkkaavaisuuden heikentyminen ja häiriintynyt lihastoiminta voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ennen Midazolamin antamista potilasta tulee kehottaa välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä kunnes hän on täysin toipunut. Lääkäri päättää, milloin nämä toiminnot voidaan aloittaa uudelleen. On suositeltavaa, että potilaalla on saattaja sairaalasta kotiin palatessa.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu (esiintyvyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) injisoidun midatsolaamin yhteydessä:

Esiintyvyyksiheys on seuraava:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$;

Yleinen $\geq 1/100$ to $< 1/10$;

Melko harvinainen $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

Harvinainen ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Esiintymistiheys tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen sokki
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Sekavuus, euforia, aistiharhat Kiihtyminen*, vihamielisyys*, raivotilat*, aggressiivisuus*, yliaktiivisuus* Fyysinen lääkeriippuvuus ja vieroitusoireyhtymä Väärinkäyttö
<i>Hermosto</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Tahattomat liikkeet (mukaan lukien tooniset/klooniset liikkeet ja lihasten vapina)*, yliaktiivisuus* Sedaatio (pitkittynyt ja leikkauksen

	jälkeinen), tarkkaavaisuuden heikentyminen, uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, ataksia, anterogradinen amnesia**, jonka kesto on suoraan verrannollinen annettuun annokseen Kouristuksia on raportoitu keskosilla ja vastasyntyneillä Vieroitukseen liittyvät kouristukset
<i>Sydän</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Sydämen pysähdys, bradykardia
<i>Verisuonisto</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Hypotensio, vasodilataatio, laskimontukkotulehdus, verisuonitukkeuma
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Hengityslama, apnea, hengityksen pysähtyminen, dyspnea, laryngospasmi, hikka
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, suun kuivuminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Ihottuma, nokkosihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Väsytys, injektiokohdan punoitus, kipu injektiokohdassa
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Kaatumiset, murtumat***
<i>Sosiaaliset olosuhteet</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Väkivaltaisuus*

* Tällaisia paradoksaalisia lääkereaktioita on raportoitu, erityisesti lapsilla ja ikääntyneillä (ks. kohta 4.4).

** Anterogradinen amnesia saattaa vielä esiintyä toimeenpiteen lopussa ja muutamissa tapauksissa on raportoitu pitkittynyttä amnesiaa (ks. kohta 4.4).

*** Kaatumisia ja murtumia on raportoitu bentsodiatsepiinin käyttäjillä. Kaatumisten ja murtumien riski lisääntyi samanaikaisesti sedatiiveja (mukaan lukien alkoholijuomia) ottaneilla ja ikääntyneillä.

Riippuvuus: Midazolamin käyttö – jopa terapeuttisina annoksina – voi aiheuttaa fyysisen riippuvuuden kehittymisen. Pidempiaikaisen i.v. käytön lopetusta, erityisesti valmisteen käytön äkillistä lopetusta, voi seurata vieroitusoireita, mukaan lukien vieroituskouristukset (ks. kohta 4.4). Väärinkäyttötapauksia on raportoitu.

Vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia on esiintynyt. Henkeä uhkaavia tapahtumia esiintyy todennäköisemmin yli 60-vuotiailla ja henkilöillä, joilla on jo aiemmin hengityksen tai sydämen vajaatoimintaa, erityisesti jos injektio annetaan liian nopeasti tai annos on liian suuri (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta – tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Kuten muutkin bentsodiatsepiinit, myös Midazolam aiheuttaa usein uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmusta. Midazolamin yliannostus on harvoin henkeä uhkaava, jos lääkettä otetaan yksin, mutta se voi aiheuttaa arefleksiaa, apneaa, hypotensiota, kardiorespiratorista lamaa ja harvinaisissa tapauksissa kooman. Esiintyessään kooma kestää tavallisesti muutaman tunnin, mutta se voi olla pidempiaikainen ja syklinen erityisesti iäkkäillä potilailla. Bentsodiatsepiinien hengitystä lamaavat vaikutukset ovat vakavampia potilailla, joilla on hengityselinsairaus.

Bentsodiatsepiinit voimistavat muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, myös alkoholin, vaikutusta.

Hoito

Seuraa potilaan vitaalitoimintoja ja anna potilaalle kliinisen tilan edellyttämää hoitoa. Potilaat saattavat tarvita oireenmukaista hoitoa erityisesti kardiorespiratorisiin vaikutuksiin tai keskushermostovaikutuksiin.

Jos lääke on otettu suun kautta, lisäämetyminen tulee estää sopivin menetelmin, esimerkiksi antamalla 1–2 tunnin kuluessa aktiivihäiltä. Käytettäessä aktiivihäiltä on unelioiden potilaiden hengitystiet suojattava. Jos sekaisin on otettu useita lääkkeitä, mahahuuhtelua voidaan harkita, mutta se ei ole rutiinimenettely.

Jos keskushermoston lama on vakava, harkitse flumatseniilin, bentsodiatsepiinin antagonistin, käyttämistä.

Tätä saa antaa vain huolellisessa seurannassa. Sillä on lyhyt puoliintumisaika (noin tunti), ja siksi flumatseniiliä saaneet potilaat tarvitsevat seurantaa sen vaikutuksen loputtua. Flumatseniiliä tulee käyttää erittäin varoen sellaisten lääkeaineiden läsnäollessa, jotka alentavat kohtauskynnystä (esimerkiksi trisyyliset antidepressantit). Katso flumatseniilin määräysohjeista lisätietoja tämän lääkeaineen oikeasta käytöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: unilääkkeet (bentsodiatsepiinijohdokset), ATC-koodi: N05CD08.

Midazolam on imidatsobentsodiatsepiiniryhmän johdos. Vapaa emäs on lipofiilinen aine, jolla on alhainen liukenevuus veteen.

Emäksinen tyyppi imidatsobentsodiatsepiinirenkään 2-asemassa mahdollistaa sen, että Midazolamin aktiiviset aineosat muodostavat vesiliukoisia suoloja happojen kanssa. Nämä tuottavat stabiilin ja hyvin siedetyn injektio- ja infuusionesteen.

Midazolamin farmakologista vaikutusta karakterisoi lyhyt kesto, koska lyhyessä ajassa tapahtuvan nopean metabolisen transformaation takia midatsolaamilla on potentiaalinen sedatiivinen ja unettava vaikutus. Lisäksi sillä on ahdistuneisuutta ja kouristuksia lievittävä sekä lihaksia rentouttava vaikutus.

Lihaksensisäisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen tapahtuu lyhytaikainen anterogradinen amnesia; (potilas ei muista aineen maksimaalisen aktiivisuuden aikaisia tapahtumia).

5.2 Farmakokinetiikka

Absorptio lihaksensisäisen injektion jälkeen

Midazolam absorboituu nopeasti ja täydellisesti lihaskudoksesta. Maksimaaliset plasmapitoisuudet saavutetaan 30 minuutissa. Absoluuttinen biokäytettävyys lihaksensisäisen injektion jälkeen on yli 90 %.

Absorptio rektaalisen annostelun jälkeen

Midazolam absorboituu nopeasti rektaalisen annostelun jälkeen. Maksimaalinen plasmapitoisuus saavutetaan noin 30 minuutin jälkeen. Absoluuttinen biokäytettävyys on noin 50 %.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen Midazolam-injektion jälkeen plasmakonsentraation aikakäyrästä erottuu yksi tai kaksi selvää jakautumisvaihetta. Steady-state jakautumisvolyymi on 0,7–1,2 l/kg. 96–98 % Midazolamista sitoutuu plasman proteiineihin. Suurin osa plasman proteiineihin sitoutumisesta johtuu albumiinista. Midazolam pääsee hitaasti ja pieninä määrinä aivoselkäydinnesteeseen. Ihmisillä on osoitettu, että Midazolam läpäisee istukan ja pääsee sikiön verenkiertoon hitaasti. Pieniä määriä Midazolamia on löydetty ihmisen rintamaidosta.

Metabolia

Midazolam kataboloituu lähes täysin biotransformaation kautta. On arvioitu, että 30–60 % annoksesta eliminoituu maksan kautta. Sytokromin P-450 3A4-isoetsyymi hydroksyloi Midazolamin, ja päämetaboliitti virtsassa ja plasmassa on alfa-hydroksi-midatsolaami. Alfa-hydroksi-midatsolaamin plasmapitoisuudet ovat 12 % emoyhdisteestä. Alfa-hydroksi-midatsolaami on farmakologisesti aktiivinen mutta vastaa vain pienen osan (noin 10 %) laskimonsisäisesti annetun Midazolamin vaikutuksista.

Eliminaatio

Terveillä koehenkilöillä Midazolamin eliminaation puoliintumisaika on 1,5–2,5 tuntia. Plasman puhdistuma on 300–500 ml/min. Midazolam eliminoituu ensisijaisesti munuaisten kautta (60–80 % injisoidusta annoksesta) ja erittyy glukuronidiin konjugoituneena alfa-hydroksi–midatsolaamina. Alle 1 % annoksesta pääsee muokkaamattomana aineena virtsaan. Alfa-hydroksi-midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on alle yksi tunti. Midazolamin eliminaatiokinetiikka on samankaltainen laskimonsisäisen infuusion kuin bolusinjektion jälkeen.

Farmakokinetiikka riskipotilailla

Vanhukset

Yli 60-vuotiailla aikuisilla eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä jopa nelinkertaiseksi.

Lapset

Rektaalinen absorptioopeus lapsilla on sama kuin aikuisilla, vaikka biokäytettävyys on alhaisempi (5–18 %). Eliminaation puoliintumisaika laskimonsisäisessä ja rektaaliossa annostelussa on lyhyempi 3–10-vuotiaalla lapsilla (1–1,5 tuntia) kuin aikuisilla. Ero vastaa kohonnuttua metabolista puhdistumaa lapsilla.

Vastasyntyneet

Eliminaation puoliintumisaika vastasyntyneillä vaihtelee välillä 6–12 tuntia oletettavasti maksan epäkykyisyyden takia; lisäksi puhdistuma on lyhyempi (ks. kohta 4).

Lihavuus

Lihavilla potilailla keskimääräinen puoliintumisaika on pidempi kuin ei-lihavilla (5,9 ja 2,3 tuntia). Tämä johtuu noin 50 %:n noususta jakautumisvolyymissä kehon painoon korjattuna. Puhdistuma on samanlainen lihavilla ja ei-lihavilla henkilöillä.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä kirroosipotilailla ja puhdistuma voi olla lyhyempi kuin terveillä koehenkilöillä (ks. kohta 4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on sama kuin terveillä koehenkilöillä.

Erittäin sairaat potilaat

Erittäin sairailla potilailla Midazolamin eliminaation puoliintumisaika pitenee jopa kuusinkertaiseksi.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika potilailla, joilla on sydämen kongenstiivinen vajaatoiminta, on pidempi kuin terveillä koehenkilöillä (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Muuta relevanttia prekliinistä tietoa hoitavalle lääkärille ei ole valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätö)
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Midazolam-injektio- tai infuusionestettä ei saa laimentaa 6-prosenttisella w/v-dekstraanilla (0,9-prosenttisellä natriumkloridilla) glukosissa.
Midazolam-injektio- tai infuusionestettä ei saa sekoittaa emäksisten injektionesteiden kanssa.
Midazolam saostuu vetykarbonaattia sisältävissä liuoksissa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Käyttöaika laimentamisen jälkeen

Laimennosten on osoitettu säilyttävän kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliutensa 24 tuntia huoneenlämmössä (alle 25°C) tai 3 vuorokautta +2...+8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi käyttää heti.

Ellei niitä käytetä heti, säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisesti ole pidempiä kuin 24 tuntia +2 ...+8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojassa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml,

Midazolam injektio-/infuusioneste 5 mg/ml on pakattu 1 ml:n Tyypin - I, OPC (One Point Cut), kirkkaaseen ampulliin jossa on valkoinen katkaisupiste / valkoinen ja keltainen värirengas. Puhvipakkauksessa on 10 ampullia.

3 ml,

Midazolam injektio-/infuusioneste 5 mg/ml on pakattu 3 ml:n Tyypin - I, OPC (One Point Cut), kirkkaaseen ampulliin jossa on valkoinen katkaisupiste /valkoinen ja sininen värirengas.. Puhvipakkauksessa on 10 ampullia.

10 ml,

Midazolam injektio-/infuusioneste 5 mg/ml on pakattu 10 ml:n Tyypin – I, OPC (One Point Cut), kirkkaaseen ampulliin jossa on valkoinen katkaisupiste / valkoinen ja punainen värirengas. Pahvipakkauksessa on yksi ampulli ja 10 ampullia.

Ampullit ovat saatavilla läpipainopakkauksessa/rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuos
- 5 % dektroosiliuos
- 10 % dektroosiliuos
- Fruktosi 50 mg/ml (5 %) -liuos
- Ringer-liuos
- Hartmannin liuos

Midazolam-ampullit ovat kertakäyttöisiä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektio- ja infuusionestettä on tarkasteltava silmämääräisesti ennen annostelua. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Jatkuvan laskimonsisäisen infuusion tapauksessa Midazolam-injektioneste voidaan laimentaa alueella 0,015–0,15 mg/ml jollakin edellä mainituista liuoksista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 23840

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ

05.11.2018