

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektoitavaa liuosta sisältää 1 mg midatsolaamia (midatsolaamihydrokloridina)

Yksi 5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 5 mg midatsolaamia (midatsolaamihydrokloridina)

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 3,53 mg natriumia (natriumkloridina) millilitrassa injektio- tai infuusionestettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku (0,1 ml:n asteikko)

Kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos, jossa ei ole hiukkasia, ja jonka pH-arvo on 2,9–3,7 ja osmolariteetti 270–330 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku, on lyhytvaikutteinen unta antava lääke, jonka käyttöaiheet ovat seuraavat:

Aikuisilla:

- SEDAATIO ennen paikallispuudutuksen kanssa tai ilman tehtäviä tutkimus- ja hoitotoimenpiteitä ja niiden aikana.
- ANESTESIA
 - Esilääkitys ennen anestesian induktiota
 - Anestesian induktio
 - Sedatiivinen komponentti yhdistelmäanestesiassa
- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

Lapsilla:

- SEDAATIO ennen paikallispuudutuksen kanssa tai ilman tehtäviä tutkimus- ja hoitotoimenpiteitä ja niiden aikana.
- ANESTESIA
 - Esilääkitys ennen anestesian induktiota
- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

4.2 Annostus ja antotapa

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku, suositellaan annettavaksi aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille.

Tavanomainen annostus

Midatsolaami 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-vuotiaalla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai kroonisesti sairailta 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 (≥ 12- vuotiaat)
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. Kuten aikuisille i.m. 0,05–0,15 mg/kg
Anestesian 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	i.m. 0,07–0,1 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 yhdistelmäänestesiassa	i.v. 0,03–0,1 mg/kg:n toistuvat annokset tai jatkuva infuusio nopeudella 0,03–0,1 mg/kg tunnissa	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 lisäyksin Ylläpitoannos: 0,03–0,2 mg/kg/h		i.v. Latausannos: 0,05–0,2 mg/kg Ylläpitoannos: 0,03–0,12 mg/kg/h

Annostus sedaatiossa

Diagnostista tai kirurgista toimenpidettä edeltävää sedaatiota varten midatsolaami 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 midatsolaami-injektio tulee antaa hitaasti, suunnilleen nopeudella 1 mg/30 sekuntia. 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-vuotiailla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai kroonisesti sairailta potilailla aloitusannosta on pienennettävä välille 0,5–1,0 mg ja annettava se 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen alkamista. Uusia 0,5–1 mg:n annoksia voidaan antaa tarpeen mukaan. Koska näillä potilailla huippuvaikutus saavutetaan ehkä hitaammin, lisäannokset on titrattava hyvin hitaasti ja huolellisesti. 3,5 mg:aa suurempi kokonaisannos ei tavallisesti ole tarpeen.

Lapset (vähintään 12-vuotiaat)

i.v. annostelu:

Midatsolaami on titrattava hitaasti haluttuun kliiniseen vaikutukseen. Midatsolaamin aloitusannoksen antamiseen on käytettävä 2–3 minuuttia. On odotettava vielä 2–5 minuuttia sedatiivisen vaikutuksen täydellisen arvon tekemiseksi ennen kuin toimenpide aloitetaan tai annos toistetaan. Jos lisäsedaatiota tarvitaan, jatka titrausta pienin lisäyksin, kunnes sopiva sedaation taso on saavutettu.

- 12vuotiaat ja sitä vanhemmat pediatriset potilaat: annos sama kuin aikuisilla.

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.

Annostelu anestesiassa

Esilääkitys

Vähän ennen toimenpidettä annettu midatsolaami-esilääkitys aiheuttaa sedaation (uneliaisuuden tai raukeuden alkaminen ja tajunnan keventyminen) ja preoperatiivisen muistin heikkenemisen. Midatsolaamia voidaan antaa myös yhdessä antikolinergien kanssa. Tässä käyttötarkoituksessa midatsolaami on annettava *laskimon- tai lihaksensisäisesti*, syvälle laajaan lihasmassaan 20–60 ennen anestesian induktiota. *Potilaiden huolellinen ja jatkuva seuranta* esilääkityksen antamisen jälkeen on välttämätöntä, koska herkkyudessa on yksilöllistä vaihtelua ja yliannostuksen oireet ovat mahdollisia.

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. *Suosittelua i.v. aloitusannos on 0,5 mg, ja se tulee antaa hitaasti titratun tarpeen mukaan.* 0,025–0,05 mg/kg:n annos suositellaan annettavaksi syvälle lihakseen. *Annettaessa samanaikaisesti narkoosiaineita midatsolaamin annosta tulee pienentää.* Tavanomainen annos on 2–3 mg.

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

Lihaksensisäinen annostelu: Koska syvä lihassinjektio on kivulias, tätä antoreittiä tulisi käyttää vain poikkeustapauksissa. Kuitenkin välillä 0,07–0,1 mg/kg olevan, syvälle lihaksensisäisesti annetun midatsolaamiannoksen on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen.

Induktio

Aikuiset:

Käytettäessä midatsolaamia anestesian induktioon ennen muiden anestesia-aineiden antamista yksilöllinen vaste vaihtelee. Annos tulee titrata haluttuun vaikutukseen potilaan iän ja kliinisen statuksen mukaan. Kun midatsolaamia 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. Midatsolaamin 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.

Esilääkityillä alle 60-vuotiailla aikuisilla 0,15-0,2 mg/kg:n laskimonsisäinen annos on yleensä riittävä.

- *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-vuotiailla esilääkityillä, heikkokuntoisilla tai pitkäaikaissairailta potilailla annosta tulee pienentää huomattavasti, esimerkiksi 0,05–0,15 mg/kg:een laskimonsisäisesti 20-30 sekunnin aikana annosteltuna ja antaen vaikuttaa 2 minuutin ajan.*
- *Ei-esilääkityt yli 60-vuotiaat aikuiset tarvitsevat tavallisesti enemmän midatsolaamia induktioon; 0,15-0,3 mg/kg:n aloitusannosta suositellaan. Ei-esilääkityt potilaat, joilla on vakava yleissairaus tai ovat muuten heikkokuntoisia, tarvitsevat tavallisesti vähemmän midatsolaamia induktioon. 0,15-0,25 mg/kg:n aloitusannos on yleensä riittävä.*

Sedatiivinen komponentti yhdistelmäanestesiassa

Aikuiset:

Midatsolaami voidaan antaa sedatiivisena komponenttina yhdistelmäanestesiassa 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 ylläpitoannoksia.

Sedaatio tehohoidossa

Haluttu sedaation taso saavutetaan asteittaisella midatsolaamin 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 midatsolaami annetaan voimakkaan kipulääkkeen kanssa, viimeksi mainittu tulee antaa ensin, niin että midatsolaamin 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 pitää ehkä nostaa.

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

Intuboiduilla ja ventiloiduilla pediatriisilla potilailla 0,05–0,2 mg/kg:n i.v. latausannos tulee antaa hitaasti vähintään 2–3 minuutin aikana halutun kliinisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Midatsolaamia ei saa antaa nopeana laskimonsisäisenä annoksena. Latausannoksen jälkeen annetaan jatkuva i.v. infuusio nopeudella 0,03–0,12 mg/kg/h (0,5–2 µg/kg/min). Infuusiinopeutta voidaan suurentaa tai pienentää (yleensä 25 %:lla aloitus- tai jatkoinfuusiinopeudesta) tarpeen mukaan, tai lisää i.v. Midatsolaamiannoksia voidaan antaa halutun vaikutuksen voimistamiseksi tai ylläpitämiseksi.

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

Erityisryhmät:

Munuaisten vajaatoiminta:

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla midatsolaamiin voi liittyä voimakkaampi ja pitkittynyt sedaatio, mahdollisesti kliinisesti merkittävä hengitys- ja kardiovaskulaarinen lama. Midatsolaamia tulisi sen vuoksi antaa potilaille varovasti ja titrata halutun vaikutuksen saavuttamiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Heikentynyt maksatoiminta alentaa i.v. midatsolaamin puhdistumaa ja pidentää terminaalista puoliintumisaikaa. Siksi kliiniset vaikutukset saattavat olla voimakkaampia ja kestää pidempään. Tarvittavaa midatsolaami-annosta voidaan pienentää, ja vitaalitoimintoja tulee seurata huolella.

Pediatriset potilaat

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmistetta ei pidä antaa alle 12-vuotiaille lapsille, sillä esitäytetyn ruiskun annosasteikolla ei saada tämän valmisteen täsmällistä antoa tälle potilasryhmälle. Muita midatsolaamivalmisteita on kuitenkin saatavissa tälle potilasryhmälle.

Kun injektoitavan lääkkeen määrää on säädettävä potilaan painon mukaan, käytä asteikolla varustettuja esitäytettyjä ruiskuja vaaditun määrän saavuttamiseksi ja työnnä ylimääräinen määrä pois ruiskusta ennen injektion antamista, jos käytät i.v.- tai i.m.-bolusinjektioita.

4.3 Vasta-aiheet

Midatsolaamia ei saa käyttää potilaille, joilla tiedetään olevan yliherkkyys midatsolaamille, bentsodiatsepiineille tai valmisteen jollekin *apuaineelle*.

Tämän valmisteen käyttö sedaatioon potilailla, joilla on vakava respiratorinen toiminnanvajausta tai akuutti hengityslama.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Midatsolaamia 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 tai jos liian suuri annos annostellaan (ks. kohta 4.8).

Bentsodiatsepiinejä ei suositella psykoottisen sairauden primaariseen hoitoon.

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

Kun midatsolaamia 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 midatsolaamia riskipotilaille:

- yli 60-vuotiaat aikuiset
- pitkäaikaissairaat ja heikkokuntoiset potilaat, esim.
- potilaat, joilla on krooninen hengityksen vajaatoiminta
- potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt maksatoiminta bentsodiatsepiinit saattavat jouduttaa tai pahentaa enkefalopatiaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta) tai heikentynyt sydämen toiminta
- pediatriset potilaat, erityisesti kardiovaskulaarisesta epästabiiludesta kärsivät.

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

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

Sietokyky

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

Riippuvuus

Kun midatsolaamia 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 midatsolaami-hoidon aikana voi kehittyä fyysinen riippuvuus. Siksi äkillistä hoidon lopetusta seuraa vieroitusoireet. Seuraavia oireita voi esiintyä: päänsärky, ripuli, lihaskipu, ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys, unettomuus, mielialan muutokset, harhaisuus ja kouristukset. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: depersonalisaatio, raajojen puuttuminen ja pistely, herkkyyys valolle, melulle ja fyysiselle kosketukselle. Koska vieroitusoireiden riski on suurempi äkillisen hoidon lopetuksen jälkeen, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

Amnesia

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

Paradoksaaliset reaktiot

Paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, kiihtymystä, ärtyneisyyttä, tahattomia liikkeitä (mukaan lukien toonis-klooniset kouristukset ja lihasvapina), hyperaktiviteettia, vihamielisyttä, harhaluuloja, vihamielisyttä, aggressiivisuutta, ahdistuneisuutta, painajaisia, hallusinaatioita, psykoosia, epäsiällistä käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia, kohtauksittain kiihtymystä ja pahoinpitelyä on esiintynyt midatsolaamin käytön yhteydessä. Tällaisia reaktioita voi esiintyä, jos annokset ovat suuria ja/tai ne annetaan nopeasti. Eniten tällaisia reaktioita on raportoitu esiintyvän lapsilla ja vanhuksilla.

Midatsolaamin muuttunut eliminaatio

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

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

Uniapnea

Midatsolaami-injektiota on käytettävä äärimmäisen varovaisesti potilaille, jotka sairastavat uniapnean oireyhtymää, ja näitä potilaita on seurattava säännöllisesti.

Alkoholin / keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö:

Midatsolaamin samanaikaista käyttöä alkoholin ja/tai keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden kanssa tulee välttää. Samanaikainen käyttö saattaa voimistaa midatsolaamin

kliinisiä vaikutuksia mahdollisesti aiheuttamalla vakavan sedaation tai kliinisesti merkittävän hengityslaman (ks. kohta 4.5).

Aikaisempi alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö:

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

Kotiuttamisedot

Midatsolaamin 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 sytokromi P450 3A4:n kautta (CYP3A4, CYP3A5).

CYP3A:n estäjät ja indusioijat saattavat nostaa tai alentaa plasmapitoisuuksia ja midatsolaamin vaikutuksia vaatiensa annoksen vastaavaa säätämistä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4-estäjien tai -indusioijien kanssa ovat selvempiä suun kautta tapahtuvan kuin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä erityisesti siksi, että CYP3A4-entsyymiä on myös mahasuolikanavassa. Tämä johtuu siitä, että oraaliosassa sekä systeemisen puhdistuma että käytettävyyden muuttuvat, kun taas parenteraalisessa vain systeemisen puhdistuma muutos aktivoituu.

Yksittäisen laskimonsisäisen midatsolaami-annoksen jälkeen CYP3A4-inhibition merkitys maksimaaliselle kliiniselle vaikutukselle on vähäinen, kun taas vaikutuksen kesto saattaa pitkittyä. Midatsolaamin pidempiaikaisen antamisen jälkeen kuitenkin sekä vaikutuksen suuruus että kesto nousevat CYP3A4-inhibition yhteydessä.

CYP3A4-entsyymin midatsolaamin farmakokinetiikkaa moduloivasta vaikutuksesta intramuskulaarisen annostelun jälkeen ei ole käytettävissä tutkimuksia. Intramuskulaarisessa annostelussa CYP3A4-modulaation vaikutukset eivät merkittävästi eroa laskimonsisäisestä annostelusta.

Siksi on suositeltavaa tarkkailla huolellisesti kliinisiä vaikutuksia ja vitaalitoimintoja midatsolaamin 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 midatsolaami-annosten tai pitkäkestoisten infusioiden antaminen voimakkaita CYP3A4-estäjiä saaville potilaille esimerkiksi tehohoidon aikana voi aiheuttaa pitkään kestäviä hypnoottisia vaikutuksia ja hengityksen lamaantumista vaatiensa 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 indusioijahoidossa lyhytkestoisen hoidon odotetaan tuottavan vähemmän ilmeisen yhteisvaikutuksen midatsolaamin kanssa. Voimakkailla indusioijilla relevanttia induktiota lyhytkestoisen hoidon jälkeen ei voida kuitenkaan sulkea pois. Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaa.

CYP3A-entsyymiä estävät lääkkeet:

Atsoli-sienilääkkeet:

- Ketokonatsoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 5-kertaisiksi, samalla kun terminaalinen puoliintumisaika piteni 3-kertaiseksi. Jos parenteraalista midatsolaamia 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 midatsolaamia. Sama suositus saattaa päteä myös muihin atsoli-sienilääkkeisiin (ks. jäljempänä), sillä voimistuneita sedatiivisia i.v. midatsolaamin vaikutuksia, vaikkakin vähemmän, on raportoitu.
- Vorikonatsoli lisäsi laskimonsisäisen midatsolaamin altistusta 3-kertaiseksi, kun taas sen eliminaatioaika piteni noin 3-kertaiseksi.
- Flukonatsoli ja itrakonatsoli nostivat molemmat i.v. midatsolaamin plasmapitoisuuksia 2–3-kertaisiksi sekä pidensi itrakonatsolin terminaalisen puoliintumisaajan 2,4-kertaiseksi ja flukonatsolin 1,5-kertaiseksi.
- Posakonatsoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin pitoisuuksia noin 2-kertaisiksi.

On muistettava, että jos midatsolaamia annetaan suun kautta, sen ekspositio on dramaattisesti suurempi kuin yllä mainitut, eritoten ketokonatsolin, itrakonatsolin ja vorikonatsolin kanssa.

Midatsolaami-injektioita ei ole tarkoitettu suun kautta annosteluun.

Makrolidiantibiootit

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

Lisätietoja oraalisesta midatsolaamasta

- Telitromysiini nosti oraalisen midatsolaamin plasmatasoja 6-kertaisesti.
- Roksitromysiini: Koska roksitromysiinistä i.v. midatsolaamin kanssa ei ole saatavissa tietoa, lievä vaikutus suun kautta otetun midatsolaami-tabletin terminaaliseen puoliintumisaikaan, joka piteni 30 %, osoittaa, että roksitromysiinin vaikutukset i.v. midatsolaamiin lienevät vähäisiä.

Laskimonsisäiset anesteetit

- i.v. propofoli muutti myös i.v. midatsolaamin dispositiota (AUC ja puoliintumisaika nousivat 1,6-kertaisesti).

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. midatsolaamin plasmapitoisuudet nousivat 5,4-kertaisiksi, ja terminaalisen puoliintumisaajan piteneminen oli samanlainen. Jos parenteraalista midatsolaamia annetaan samanaikaisesti HIV-proteaasin estäjien kanssa, hoidossa on noudatettava atsoli-sienilääkkeestä, ketokonatsolista edellä annettuja ohjeita.
- HCV-proteaasin estäjät: bosepreviiri ja telapreviiri vähentävät midatsolaamin puhdistumaa. Tämä vaikutus aikaansai 3,4-kertaisen nousun midatsolaamin AUC-arvossa i.v.-annon jälkeen ja pidensi sen eliminaation puoliintumisaikaa 4-kertaisesti.

Lisätietoja oraalisesta midatsolaamasta

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

Kalsiumkanavan estäjät

- Diltiatseemi: Yksittäinen annos diltiatseemia annettuna sepelvaltimon ohitusleikkauspotilaille nosti i.v. midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 25 %:lla, ja terminaalinen puoliintumisaika piteni 43 %:lla. Tämä oli pienempi kuin midatsolaamin oraalisen annon jälkeen havaittu 4-kertainen nousu.

Lisätietoja oraalisesta midatsolaamista

- Verapamiili/diltiatseemi nosti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 3-kertaisiksi. Midatsolaamin terminaalinen puoliintumisaika piteni 41 %:lla.

Muut lääkkeet/yrtit

- Atorvastatiini nosti i.v. midatsolaamin plasmapitoisuuksia 1,4-kertaisiksi kontrolliryhmään verrattuna.
- I.v. fentanyl on heikko midatsolaamin eliminaation estäjä: i.v. midatsolaamin AUC-arvo ja puoliintumisaika suurenevät 1,5-kertaisesti fentanyyliä käytettäessä.

Lisätietoja oraalisesta midatsolaamista

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

CYP3A-entsyymiä indusoivat lääkkeet

- Rifampisiini laski laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 60 %:lla 7 vuorokauden jälkeen 600 mg o.d. rifampisiinin antamisen jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika lyheni noin 50–60 %:lla.
- Tikagrelori on heikko CYP3A:n indusoija, ja sen vaikutukset i.v. midatsolaami- (-12 %) ja 4-hydoksi-midatsolaami- (-23 %) altistuksiin ovat vain vähäisiä.

Lisätietoja oraalisesta midatsolaamista

- Rifampisiini alensi oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 96 % terveillä henkilöillä, ja sen psykomotoriset vaikutukset hävisivät melkein kokonaan.
- Karbamatsepiini/fenytioini: Toistetut karbamatsepiini- ja fenytioiniannokset aiheuttivat jopa 90 prosentin laskun oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksissa ja lyhensivät terminaalista puoliintumisaikaa 60 %:lla.
- Hyvin voimakas CYP3A4-induktio, jota on tavattu mitotaanin ja entsalutamidin jälkeen, alensi voimakkaasti ja pitkäaikaisesti midatsolaamin pitoisuuksia syöpäpotilailla. Oraalisesti annettun midatsolaamin AUC-arvo aleni normaaliarvoista 5 %:lla mitotaanin ja 14 %:lla entsalutamidin kohdalla.
- Klobatsaami ja efiraventsi ovat heikkoja midatsolaamin metabolian indusioijia ja alentavat kanta-aineen AUC-arvoa noin 30 %:lla. Tuloksena on aktiivisen metaboliitin (α -hydroksimidatsolaamin) 4–5-kertainen nousu kanta-aineen suhteen, mutta tämän kliinistä merkitysevyyttä ei tunneta.
- Vemurafenibi moduloi CYP-isoentsyymejä ja se on heikko CYP3A4:n estäjä: Toistuvalla annolla aikaansaatii keskimääräinen 32 %:n vähentyminen oraalisessa midatsolaamialtistuksessa (enintään 80 %:lla potilaista).

Yrtit ja ruoka

- Mäkikuisma (St John's Wort), laski midatsolaamin plasmakonsentraatioita noin 20–40 %:lla ja lyhensi terminaalista puoliintumisaikaa noin 15–17 %:lla. Riippuen mäkikuisma-uutteen laadusta CYP3A4:a indusoiva vaikutus saattaa vaihdella.

Lisätietoja oraalisesta midatsolaamista

- Sekä kversetiiniin (jota myös Gingko Biloba sisältää) että Panax Ginsengin entsyymiä indusoivat vaikutukset ovat heikkoja ja ne vähensivät midatsolaamialtistusta midatsolaamin oraalisen annon jälkeen, enintään 20–30 %.

Akuutti proteiinin siirtyminen

- Valproaattihappo: Vapaan midatsolaamin pitoisuuden lisääntymistä valproaattihapon aiheuttaman plasman proteiinien siirtymän tuloksena plasman sitoutumiskohdista ei voida sulkea pois, vaikka tällaisen vaikutuksen kliinistä merkitysvyyttä ei tunneta.

Farmakodynaamiset ominaisuudet:

Farmakodynaamiset lääkkeiden yhteisvaikutukset (DDI):

midatsolaamin 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 (käytettiin niitä kipulääkkeinä, yskänärsytystä hillitsevinä lääkteinä tai korvaushoitona), psykoosilääkkeet, muut bentsodiatsepiinit ahdistus- ja unilääkkeinä käytettynä, barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti; sedatiiviset masennuslääkkeet, vanhemmat H1-antihistamiinit ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet.

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

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa midatsolaamin 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. Synnyttäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella on viitattu.

Suurten midatsolaami-annosten antaminen raskauden loppukolmanneksella, synnytyksen aikana tai sektioanestesian induktiossa on raportoitu äidin ja sikiön haittavaikutuksia (inhaloinnin riskiä 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. Midatsolaamia voidaan siis käyttää raskauden aikana, jos se on selvästi tarpeen, mutta on parempi välttää käyttämästä sitä sektiossa.

Vastasyntyneille koituva riski on otettava huomioon annettaessa midatsolaamia kirurgisen toimenpiteen yhteydessä lähellä laskettua aikaa.

Imetys

Midatsolaami erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Imettäviä äitejä tulee neuvoa olemaan imettämättä yksi vuorokausi midatsolaamin ottamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sedaatio, amnesia, tarkkaavaisuuden heikentyminen ja häiriintynyt lihastoiminta voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ennen midatsolaamin antamista potilasta tulee kehottaa välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes hän on täysin toipunut. Lääkäri

päätää, milloin nämä toiminnot voidaan aloittaa uudelleen. On suositeltavaa, että potilaalla on saattaja sairaalasta kotiin palatessa.

Riittämätön yöuni ja alkoholin nauttiminen saattavat lisätä heikentyneen tarkkaavaisuuden todennäköisyyttä.

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 $\geq 1/100 - < 1/10$;

Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Esiintymistiheys tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen sokki
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Sekavuus, desorientaatio, tunne- ja mielialahäiriöt, libidon muutokset 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 Vieroitukseen liittyvät kouristukset
<i>Sydän</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Sydämen pysähdys, bradykardia, Kounisin oireyhtymä****
<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 kudokset</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Ihottuma, nokkosihottuma, kutina

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Väsymys, 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 toimenpiteen lopussa ja muutamissa tapauksissa on raportoitu pitkittynyttä amnesiaa (ks. kohta 4.4).

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

*** Kaatumisten ja murtumien riski lisääntyi samanaikaisesti sedatiiveja (mukaan lukien alkoholijuomia) ottaneilla ja ikääntyneillä.

****etenkin parenteraalisen annon jälkeen

Vakavia kardiovaskulaarisia häirtävaikutuksia 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 häirtävaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Kuten muutkin bentsodiatsepiinit, myös midatsolaami aiheuttaa usein uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmista. Midatsolaamin 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, lisääntyminen tulee estää sopivin menetelmin, esimerkiksi antamalla 1–2 tunnin kuluessa aktiivihäilyä. Käytettäessä aktiivihäilyä on uneliaiden 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 flumatseniilia saaneet potilaat tarvitsevat seurantaa sen vaikutuksen loputtua. Flumatseniilia tulee käyttää erittäin varoen sellaisten lääkeaineiden yhteydessä, jotka alentavat kohtauskynnystä (esimerkiksi trisykliset masennuslääkkeet). Katso flumatseniilin määräysohjeista lisätietoja tämän lääkeaineen oikeasta käytöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Midatsolaamilla on rauhoittavia ja sedatiivisiä vaikutuksia, joiden piirteitä ovat nopea vaikutuksen alkaminen ja lyhyt vaikutuksen kesto. Sillä on myös anksiolyyttisiä, antikonvulsantteja ja lihaksia relaksoivia vaikutuksia. Midatsolaamin heikentää psykomotorista toimintaa kerta-annoksen ja/tai useiden annosten jälkeen, mutta sen hemodynaamiset vaikutukset ovat vähäisiä.

Bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutukset välittyvät parantuneen GABAergisen hermovälityksen kautta inhiboivissa synapseissa. Bentsodiatsepiinien yhteydessä GABA-reseptorin affiniteetti hermovälitykselle paranee positiivisen allosterisen modulaation kautta ja tuloksena on vapautuneen GABA:n lisääntynyt vaikutus postsynaptiseen transmembraaniseen kloridi-ionin kulkuun.

Kemiallisesti midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiinien ryhmän johdannainen. Vaikka vapaa kanta-aine on lipofiilinen aine, joka liukenee veteen hitaasti, emästyyppi imidatsobentsodiatsepiinirenkkaan kohdassa 2 saa midatsolaamin vaikuttavan aineen muodostamaan happojen kanssa vesiliukoisia suoloja. Nämä aikaansaavat vakaan ja hyvin siedetyn injektionesteen. Nämä yhdessä nopean metabolisen aineenvaihdunnan kanssa ovat syynä nopeasti alkaville ja lyhytkestoisille vaikutuksille. Midatsolaamilla on alhaisen toksisuuden vuoksi laaja terapeuttinen kirjo.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Absorptio lihaksensisäisen injektion jälkeen

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

Jakautuminen:

Laskimonsisäisen midatsolaami-injektion jälkeen plasmakonsentraation aikakäyrästä erottuu yksi tai kaksi selvää jakautumisvaihetta. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,7-1,2 l/kg.

96-98 % midatsolaamista sitoutuu plasman proteiineihin. Suurin osa plasman proteiineihin sitoutumisesta johtuu albuminista. Midatsolaami pääsee hitaasti ja pieninä määrinä aivosekäydinnesteeseen. Ihmisillä on osoitettu, että midatsolaami läpäisee istukan ja pääsee sikiön verenkiertoon hitaasti. Pieniä määriä midatsolaamia on löydetty ihmisen rintamaidosta. Midatsolaami ei ole lääkekuljetusproteiinien substraatti.

Metabolia:

Midatsolaami kataboloituu lähes täysin biotransformaation kautta. On arvioitu, että 30-60 % annoksesta eliminoituu maksan kautta. Midatsolaami hydroksiloituu sytokromien P450 CYP3A4 ja CYP3A5 isoentsyymien avulla, ja päämetaboliitti virtsassa ja plasmassa on 1'-hydroksi-midatsolaami (tunnetaan myös nimellä alfa-hydroksimidatsolaami). 1'-hydroksi-midatsolaamin plasmapitoisuudet ovat 12 % emoyhdisteestä. 1'-hydroksi-midatsolaami on farmakologisesti aktiivinen mutta vastaa vain pienen osan (noin 10 %) laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin vaikutuksista.

Eliminaatio:

Terveillä koehenkilöillä midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on 1,5-2,5 tuntia. Metaboliitin eliminaation puoliintumisaika on alle 1 tuntia. Siksi midatsolaamin annon jälkeen kanta-aineen ja päämetaboliitin pitoisuudet vähenevät samanaikaisesti. Plasman puhdistuma on 300-500 ml/min. Midatsolaami eliminoituu ensisijaisesti munuaisten kautta (60-80 % injisoidusta annoksesta) ja erittyy glukuronidiin konjugoituneena alfa-hydroksi--midatsolaamina. Alle 1 % annoksesta pääsee muokkaamattomana aineena virtsaan.

Midatsolaamin eliminaatiokinetiikka on samankaltainen laskimonsisäisen infuusion kuin bolusinjektion jälkeen. Midatsolaamin toistuva anto ei indusoi lääkkeitä metaboloivia entsyymejä.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Iäkkäät

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

Lapset

Eliminaation puoliintumisaika laskimonsisäisessä annostelussa on lyhyempi 3-10-vuotiaalla lapsilla (1-1,5 tuntia) kuin aikuisilla. Ero vastaa kohonnutta metabolista puhdistumaa lapsilla.

Vastasyntyneet

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

Asfyksiaan liittyvää maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla vastasyntyneillä on odottamattoman suurien seerumin midatsolaamipitoisuuksien kehittymisen riski merkittävästi vähentyneen ja vaihtelevan puhdistuman vuoksi.

Lihavuus

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Sitoutumattoman midatsolaamin farmakokinetiikka kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on sama kuin terveillä koehenkilöillä. Farmakologisesti lievästi aktiivi midatsolaamin päämetaboliitti, 1'-hydroksimidatsolaamiglukuronidi, joka erittyy munuaisten kautta, kertyy vaikeaa

munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tämä kertyminen aikaansaa sedaation pidentymisen. Midatsolaami on sen vuoksi annettava varoen ja titrattava haluttuun vaikutukseen.

Erittäin sairaat potilaat

Erittäin sairailla potilailla midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika pitenee jopa kuusinkertaiseksi.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika potilailla, joilla on sydämen kongestiivinen 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 (liuottava aine ja pH:n säätö)

Natriumhydroksidi (pH:n säätö)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmistetta ei saa laimentaa 6-prosenttisella w/v-dekstraanilla (0,9-prosenttisella natriumkloridilla) glukosissa.

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmistetta ei saa sekoittaa emäksisten injektionesteiden kanssa. Midatsolaami saostuu vetykarbonaattia sisältävissä liuksissa.

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Laimennosten on osoitettu säilyttävän kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliutensa 24 tuntia huoneenlämmössä (15°C–25°C) tai 3 vuorokautta +2°C – +8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä laimennokset on käytettävä välittömästi. Jos niitä ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa olla enemmän kuin 24 tuntia +2 °C– +8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

5 ml:n kirkas, esitäytetty lasiruisku (0,1 ml:n asteikko), jossa on bromobutyylistä valmistettu männän tulppa, styreenibutadieeni-lateksinen ruiskunpään korkki ja polypropeeninen ruiskun mäntä. Lasinen esitäytetty ruisku on pakattu ulkoiseen pakkaukseen.

Pakkauskoost: 1 esitäytetty ruisku.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuos
- glukoosi 50 mg/ml (5 %) -liuos
- glukoosi 100 mg/ml (10 %) -liuos
- Fruktosi 50 mg/ml (5 %) -liuos
- Ringer-liuos
- Hartmannin liuos

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Ylimääräinen sisältö on hävitettävä. Tämän valmisteen käyttöä useita kertoja samalle tai eri potilaille ei suositella.

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 Accordpharma 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmiste voidaan laimentaa alueella 0,015-0,15 mg/ml jollakin edellä mainituista liuksista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36986

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.04.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 1 mg midazolam.

En förfylld spruta om 5 ml innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 5 mg midazolam.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller 3,53 mg natrium (som natriumklorid) per ml injektions-/infusionsvätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta (gradering 0,1 ml)

Klar, färglös till ljusgul, partikelfri lösning, pH mellan 2,9 och 3,7 samt osmolalitet mellan 270 mOsm/kg och 330 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam Accordpharma är ett kortverkande sömninducerande läkemedel med följande indikationer:

Hos vuxna:

- VAKEN SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi
- ANESTESI
 - Premedicinering före induktion av anestesi
 - Induktion av anestesi
 - Som sedativ komponent i kombinerad anestesi
- SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Hos barn:

- *Vaken sedering* före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi
- *Anestesi*
 - Premedicinering före induktion av anestesi
- *Sedering vid intensivvård*

4.2 Dosering och administreringsätt

Midazolam Accordpharma bör administreras till vuxna och barn från 12 år.

Standarddosering

Midazolam är ett potent sederande medel som kräver titring och långsam administrering. Titring rekommenderas starkt för att på ett säkert sätt erhålla önskad sederingsgrad med hänsyn till patientens fysiska status, ålder och samtidig medicinering. Till vuxna över 60 år, till försvagade eller kroniskt sjuka patienter samt till barn ska doseringen avgöras efter att noggrann hänsyn tagits till riskfaktorerna hos den enskilde patienten. Standarddoseringar finns angivna i nedanstående tabell.

Ytterligare detaljer ges i texten som följer efter tabellen.

Indikation	Vuxna < 60 år	Vuxna ≥ 60 år/svaga eller kroniskt sjuka	Barn (≥ 12 år)
Vaken sedering	<i>iv</i> Initial dos: 2–2,5 mg Titringdosering: 1 mg Totaldos: 3,5–7,5 mg	<i>iv</i> Initial dos: 0,5–1 mg Titringdosering: 0,5–1 mg Totaldos: < 3,5 mg	<i>iv</i> <i>samma som hos vuxna</i> <i>im</i> 0,05–0,15 mg/kg
Premedicinering före induktion av anestesi	<i>iv</i> 1–2 mg upprepad dosering <i>im</i> 0,07–0,1 mg/kg	<i>iv</i> Initial dos: 0,5 mg Långsam upptitring efter behov <i>im</i> 0,025–0,05 mg/kg	<i>im</i> 0,07–0,1 mg/kg
Induktion av anestesi	<i>iv</i> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 utan premedicinering)	<i>iv</i> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 utan premedicinering)	
Som sedativ komponent i kombinerad anestesi	<i>iv</i> intermittenta doser om 0,03–0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusion av 0,03–0,1 mg/kg/tim	<i>iv</i> lägre doser än som rekommenderas för vuxna < 60 år	
Sedering vid intensivvård	<i>iv</i> Laddningsdos: 0,03–0,3 mg/kg i dossteg om 1–2,5 mg Underhållsdos: 0,03–0,2 mg/kg/tim		<i>iv</i> Laddningsdos: 0,05–0,2 mg/kg Underhållsdos: 0,03–0,12 mg/kg/tim

Dosering vid vaken sedering

Vid vaken sedering inför diagnostiska eller kirurgiska ingrepp administreras midazolam intravenöst. Dosen ska vara individuellt anpassad och titrerad, och bör inte ges som snabb injektion eller som engångs-bolusinjektion. Insättandet av sederingen kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och de specifika omständigheterna vid doseringen (t.ex. administreringshastighet, dos). Om det är nödvändigt kan efterföljande doser administreras utifrån individuellt behov. Effekten sätter in omkring 2 minuter efter injektionen. Maximal effekt uppnås efter cirka 5 till 10 minuter.

Vuxna:

Intravenös injektion av midazolam ska ges långsamt med en hastighet av cirka 1 mg per 30 sekunder. Till vuxna under 60 år är initialdosen 2 till 2,5 mg som ges 5 till 10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser om 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Den totala dosen har i genomsnitt visat sig ligga mellan 3,5 och 7,5 mg. Högre totaldos är 5 mg behövs vanligtvis inte.

Till vuxna över 60 år samt försvagade eller kroniskt sjuka patienter ska den initiala dosen minskas till 0,5–1,0 mg och ges 5–10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser om 0,5 till 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Eftersom den maximala effekten kan ta längre tid att uppnås hos dessa patienter

ska ytterligare doser av midazolam titreras mycket långsamt och försiktigt. Högre totaldos är 3,5 mg behövs vanligtvis inte.

Barn (≥ 12 år):

Intravenös administrering: Midazolam bör titreras långsamt till önskad klinisk effekt. Den initiala dosen midazolam bör administreras under loppet av 2 till 3 minuter. Man måste vänta i ytterligare 2 till 5 minuter för att helt kunna utvärdera den sederande effekten, innan någon behandling påbörjas eller ytterligare dos ges. Om ytterligare sedering är nödvändig, fortsatt titrera i små dossteg tills lämplig sederingsnivå uppnåtts.

- Barn från 12 år och över: Bör doseras som vuxna.

Intramuskulär administrering: De doser som används ligger inom intervallet 0,05 till 0,15 mg/kg. Högre totaldos är 10,0 mg behövs vanligtvis inte. Denna administreringsväg bör endast användas i undantagsfall.

Dosering vid anestesi

Premedicinering

Premedicinering med midazolam som ges strax före ett ingrepp framkallar sedering (induktion av sömnhet eller dåsigheit samt lindring av ångslan) och preoperativ minnesförsämring.

Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. För denna indikation bör midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt, djupt i en stor muskel, 20 till 60 minuter före induktionen av anestesi. *Noggrann och kontinuerlig övervakning av patienten* är obligatorisk efter administrering av premedicinering, eftersom den interindividuelle känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Vuxna:

För preoperativ sedering och för försämring av minnet av preoperativa händelser är den rekommenderade dosen till vuxna med fysisk status enligt ASA grupp I och II och under 60 år 1–2 mg som ges intravenöst och upprepas vid behov, eller 0,07 till 0,1 mg/kg som ges intramuskulärt. Dosen ska sänkas och individualiseras då midazolam ges till vuxna över 60 år samt till försvagade eller kroniskt sjuka patienter. *Den rekommenderade initiala intravenösa dosen är 0,5 mg och denna bör upptitreras långsamt efter behov.* En intramuskulär dos på 0,025 till 0,05 mg/kg rekommenderas. *Om samtidig behandling med narkotika ges ska midazolamdosen sänkas.* Den vanliga dosen är på 2 till 3 mg.

Barn över 12 år och äldre:

Intramuskulär administrering: Eftersom intramuskulär administrering är smärtsam ska denna administrering endast användas i undantagsfall. Ett dosintervall från 0,07 till 0,1 mg/kg midazolam administrerat intramuskulärt har visat sig vara effektivt och säkert.

Induktion

Vuxna:

Om midazolam används för induktion av anestesi före administrering av andra anestesimedel, så kan det individuella svaret variera. Dosen bör titreras till önskad effekt, beroende på patientens ålder och kliniska status. Vid användning av midazolam före eller i kombination med andra intravenösa preparat eller inhalationspreparat för induktion av anestesi, bör initialdosen av respektive preparat sänkas avsevärt, *ibland så mycket som ner till 25 % av den gängse initiala dosen för respektive preparat.* Den önskvärda anestesinivån nås genom stegvis titrering. Den intravenösa induktionsdosen av midazolam bör ges långsamt i stegvisa ökande doser. Varje dossteg om högst 5 mg bör injiceras under 20 till 30 sekunder, med 2 minuter mellan varje dossteg.

Till *premedicerade vuxna under 60 år* är en intravenös dos om 0,15 till 0,2 mg/kg vanligtvis tillräcklig.

- Till *vuxna under 60 år som inte premedicerats* kan dosen vara högre (0,3 till 0,35 mg/kg intravenöst). Om det är nödvändigt för att kunna fullfölja induktionen kan ytterligare dossteg

motsvarande ungefär 25 % av patientens initiala dos tillämpas. Induktionen kan istället fullföljas med ett inhalationsanestetikum. Till individer med nedsatt känslighet för midazolam kan en totaldos om upp till 0,6 mg/kg användas för induktion, men dessa högre doser kan fördröja återhämtningen.

- Till *premedicerade vuxna över 60 år samt försvagade eller kroniskt sjuka patienter* bör dosen sänkas avsevärt, t.ex. ner till 0,05–0,15 mg/kg som administreras intravenöst under 20–30 sekunder och med 2 minuters avvaktan för effekten att inträda.
- *Vuxna över 60 år som inte premedicerats* behöver vanligtvis mer midazolam för induktion; en initial dos om 0,15 till 0,3 mg/kg rekommenderas. Patienter med svår systemsjukdom eller som är på annat sätt försvagade och som inte premedicerats, behöver ofta mindre midazolam för induktion. En initial dos om 0,15 till 0,25 mg/kg är vanligtvis tillräckligt.

Som sedativ komponent i kombinerad anestesi

Vuxna:

Midazolam kan ges som en sedativ komponent i kombinerad anestesi i form av antingen ytterligare intermittenta, låga intravenösa doser (i intervallet 0,03 till 0,1 mg/kg) eller kontinuerlig infusion av intravenöst midazolam (i intervallet 0,03 till 0,1 mg/kg/tim) oftast i kombination med ett analgetikum. Dosen och dosintervallen varierar utifrån patientens individuella reaktion.

Till vuxna äldre än 60 år samt försvagade eller kroniskt sjuka patienter krävs lägre underhållsdoser.

Sedering vid intensivvård

Den önskade sederingsgraden nås med hjälp av stegvis titrering av midazolam, följt av antingen kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusdoser, allt enligt kliniskt behov, fysisk status, ålder och samtidig medicinering (se *avsnitt 4.5*).

Vuxna:

Intravenös laddningsdos: 0,03 till 0,3 mg/kg bör ges långsamt i upprepade doser. Varje dossteg om 1 till 2,5 mg bör injiceras under 20 till 30 sekunder, med 2 minuter mellan varje dos. Till patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi bör laddningsdosen minskas eller helt uteslutas.

Vid administrering av midazolam tillsammans med potenta analgetika bör dessa administreras först, så att den sederande effekten av midazolam på ett säkert sätt kan titreras ovanpå en eventuell sedering orsakad av analgetikumet.

Intravenös underhållsdos: Doserna kan variera mellan 0,03 och 0,2 mg/kg/tim. Till patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi bör underhållsdosen sänkas. Sederingsnivån bör bedömas kontinuerligt. Efter långvarig sedering kan tolerans utvecklas och en ökning av dosen kan vara nödvändig.

Barn 12 år och äldre:

Hos intuberade och ventilerade pediatrika patienter ska en intravenös laddningsdos på 0,05 till 0,2 mg/kg administreras långsamt under minst 2 till 3 minuter för att fastställa den önskade kliniska effekten. Midazolam ska inte administreras som en snabb intravenös dos. Laddningsdosen följs av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,03 till 0,12 mg/kg/tim (0,5 till 2 µg/kg/min).

Infusionshastigheten kan ökas eller minskas (generellt med 25 % av den initiala eller efterföljande infusionshastigheten) enligt behov, eller så kan ytterligare intravenösa doser av midazolam administreras för att öka eller bibehålla den önskade effekten.

Vid insättning av en infusion med midazolam hos hemodynamiskt komprometterade patienter ska den vanliga laddningsdosen titreras i små steg och patienten övervakas för hemodynamisk instabilitet, t.ex. hypotoni. Dessa patienter är också känsliga för andningsdepressiva effekter av midazolam och kräver noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad.

Användning till särskilda patientgrupper:

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion kan midazolam ge upphov till mer uttalad och långvarig sedering, möjligen också med kliniskt relevant respiratorisk och kardiovaskulär depression. Midazolam ska därför doseras med försiktighet till denna patientgrupp, och titreras till önskad effekt.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion minskar clearance av intravenöst midazolam och medför en förlängning av den terminala halveringstiden. De kliniska effekterna kan därför bli kraftigare och mer långvariga. Den dos midazolam som krävs kan sänkas, och grundlig övervakning av vitala funktioner bör initieras. (Se avsnitt 4.4.)

Pediatrik population

Midazolam Accordpharma ska inte ges till barn under 12 år, då den förfyllda sprutans gradmarkeringar inte är tillräckligt noggranna för att möjliggöra exakt dosering till denna patientgrupp. Dock tillhandahålls andra midazolambereidningar för användning till denna patientgrupp.

Om mängden läkemedel för injektion behöver justeras baserat på patientens kroppsvikt uppnås rätt volym genom att använda gradmarkeringarna på den förfyllda sprutan och kassera överflödigt läkemedel före intravenös eller intramuskulär injektion.

4.3 Kontraindikationer

Midazolam får inte användas till patienter med känd överkänslighet mot bensodiazepiner eller mot något *hjälpämne*.

Användning för vaken sedering till patienter med svår andningsinsufficiens eller akut andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

Midazolam ska endast administreras av erfarna läkare som har tillgång till full utrustning för respiratorisk och kardiovaskulär övervakning och stödbehandling, samt av personer med särskild kompetens inom igenkänning och behandling av förväntade biverkningar, inklusive hjärt-lungräddning. Allvarliga hjärt-lungbiverkningar har rapporterats. Dessa har inkluderat andningsdepression, apné, andningsstillestånd och/eller hjärtstillestånd. Livshotande händelser som dessa inträffar med större sannolikhet vid alltför snabb injektion eller vid administrering av höga doser (se avsnitt 4.8).

Bensodiazepiner rekommenderas inte som förstahandsbehandling vid psykotiska sjukdomstillstånd.

Särskild försiktighet ska iaktas vid sedering av patienter med nedsatt andningsfunktion.

Vid användning av midazolam som premedicinering är noggrann observation av patienten efter administreringen obligatorisk, eftersom den interindividuelle känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Särskild försiktighet bör iaktas då midazolam ges till högriskpatienter:

- vuxna över 60 år
- kroniskt sjuka eller försvagade patienter, t.ex.
- patienter med kronisk andningsinsufficiens
- patienter med kronisk njursvikt, nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan utlösa eller förvärra encefalopati hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion) eller hjärtsvikt.
- barn, i synnerhet individer med kardiovaskulär instabilitet.

Dessa högriskpatienter kräver lägre doser (se avsnitt 4.2) och ska kontinuerligt övervakas med avseende på tidiga tecken på förändringar i vitala funktioner. Liksom för alla substanser med CNS-depressiva och/eller muskelrelaxerande effekter, bör särskild försiktighet iaktas vid administrering av midazolam till patienter med myastenia gravis.

Tolerans

Viss effektförlust har rapporterats när midazolam använts för långtidssedering i samband med intensivvård.

Beroende

När midazolam används för långtidssedering i samband med intensivvård bör möjligheten till utveckling av fysiskt beroende av midazolam beaktas. Risken för beroende ökar med stigande dos och längre behandlingstid; den är också större hos patienter som tidigare missbrukat alkohol och/eller droger (se avsnitt 4.8).

Abstinenssymtom

Under långvarig behandling med midazolam i samband med intensivvård kan ett fysiskt beroende utvecklas. Ett abrupt avbrytande av behandlingen kan därför åtföljas av abstinenssymtom. Följande symtom kan uppstå: huvudvärk, diarré, muskelsmärta, svår ångest, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation, sömnstörningar, humörsvängningar, hallucinationer och kramper. I svåra fall kan följande symtom uppstå: depersonalisering, domningar och stickningar i extremiteterna, samt överkänslighet för ljus, ljud och/eller fysisk kontakt. Eftersom risken för abstinenssymtom är större efter abrupt utsättning av behandlingen rekommenderas en gradvis sänkning av dosen.

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser, med ökande risk vid högre doser (oftast är denna effekt mycket önskvärd i situationer såsom före och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp) och med varaktigheten direkt relaterad till den administrerade dosen. Ihållande amnesi kan orsaka problem för poliklinikpatienter som planeras kunna gå hem efter ingreppet. Patienter som fått midazolam parenteralt bör endast skrivas ut från sjukhus eller mottagning med följeslagare.

Paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritation, ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor), hyperaktivitet, fientlighet, vanföreställningar, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, hallucinationer, psykostillstånd, olämpligt uppträdande och andra beteenderelaterade biverkningar, paroxysmal oro och våldsamhet har rapporterats i samband med midazolam. Dessa reaktioner kan inträffa vid höga doser och/eller vid snabb injektion. Den högsta förekomsten av reaktioner som dessa har rapporterats bland barn och äldre. Skulle så vara fallet bör utsättning av läkemedlet övervägas.

Förändrad eliminering av midazolam

Midazolams eliminering kan förändras hos patienter som behandlas med substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 och midazolamdosen kan därför behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Elimineringen av midazolam kan också vara fördröjd hos patienter med nedsatt leverfunktion, låg hjärtminutvolym samt hos nyfödda barn (se avsnitt 5.2).

Sömnapné

Midazolam för injektion ska användas med största försiktighet till patienter med sömnapné syndrom, och dessa patienter ska övervakas kontinuerligt.

Samtidig användning av alkohol/CNS-depressiva medel

Samtidig användning av midazolam med alkohol och/eller CNS-depressiva medel bör undvikas. Sådana kombinationer kan öka den kliniska effekten av midazolam, möjligen inkluderande svår sederer vilket kan leda till koma, dödsfall eller kliniskt relevant andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Anamnes på alkohol- eller drogmissbruk

Liksom andra bensodiazepiner bör midazolam undvikas till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen.

Utskrivningskriterier

Patienter som fått midazolam bör endast skrivas ut från sjukhuset eller mottagningen på behandlande läkares inrådan och med följeslagare. Patienten bör ha någon som följer honom/henne hem efter utskrivningen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Midazolam metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Hämmare och inducerare av CYP3A4 kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, varvid dosanpassning krävs.

Farmakokinetiska interaktioner med hämmare och inducerare av CYP3A4 är mer uttalade för oralt midazolam jämfört med intravenöst, särskilt då CYP3A4 också förekommer i den övre delen av magtarmkanalen. Detta beror på att både systemisk clearance och biotillgänglighet förändras vid oral administrering, medan det vid parenteral administrering endast är förändringen i systemisk clearance som har betydelse.

Efter intravenös singeldos av midazolam är inverkan av CYP3A4-hämning på den maximala kliniska effekten liten, medan effektdurationen kan vara förlängd. Efter långvarig dosering av midazolam kommer dock effektens storlek och duration att öka i närvaro av CYP3A4-hämmare.

Det finns inga tillgängliga studier avseende CYP3A4-modulering av farmakokinetiken hos midazolam efter intramuskulär administrering. Effekterna av CYP3A4-modulering efter intramuskulär administrering förväntas inte skilja sig påtagligt från vad som setts efter intravenös administrering av midazolam.

Noggrann övervakning av de kliniska effekterna och vitala funktioner rekommenderas därför vid användning av midazolam, med hänsyn till att dessa kan vara kraftigare och mer långvariga efter samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare, även om denna ges endast en gång. I synnerhet höga doser eller långtidsinfusion av midazolam till patienter som får starka CYP3A4-hämmare, t.ex. i samband med intensivvårdsbehandling, kan resultera i långvariga hypnotiska effekter, fördröjt uppvaknande samt andningsdepression, och dosjustering kan vara nödvändig.

När det gäller induktion bör hänsyn tas till att den inducerande processen behöver flera dagar för att nå sin maximala effekt, och tar också flera dagar att avklinga. Till skillnad från behandling med en inducerare under flera dagar förväntas korttidsbehandling resultera i mindre påtagliga läkemedelsinteraktioner med midazolam. För starka inducerare kan emellertid relevant induktion även efter korttidsbehandling inte uteslutas.

Midazolam anses inte påverka farmakokinetiken hos andra läkemedel.

Läkemedel som hämmar CYP3A4

Antimykotika av azoltyp:

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt, medan den terminala halveringstiden förlängdes cirka 3-faldigt. Samtidig administrering av parenteralt midazolam och ketokonazol, som är en stark CYP3A-hämmare, ska ske på intensivvårdsavdelning eller liknande där noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande i händelse av andningsdepression och/eller långvarig sedering kan säkerställas. Uppdelade doser och dosjustering bör övervägas, särskilt om fler än enstaka intravenösa doser av midazolam ska ges. Samma rekommendation kan också gälla för andra antimykotika av azoltyp (se nedan) eftersom kraftigare sedativ effekt av intravenöst midazolam har rapporterats, dock i mindre omfattning.
- Vorikonazol ökade exponeringen av intravenöst midazolam 3- till 4-faldigt, medan elimineringshalveringstiden förlängdes cirka 3-faldigt.
- Både flukonazol och itraconazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2- till 3-faldigt, vilket sågs tillsammans med en 2,4-faldig förlängning av den terminala halveringstiden för itraconazol respektive en 1,5-faldig förlängning för flukonazol.
- Posakonazol ökade cirka 2-faldigt plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam.

Det bör noteras att om midazolam ges oralt kommer exponeringen att vara drastiskt mycket högre än vad som anges ovan, särskilt för ketokonazol, itraconazol och vorikonazol.

Midazolam för injektion saknar indikation för oral administrering.

Makrolidantibiotika

- Erytromycin resulterade i en 1,6- till 2-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam, vilket sågs tillsammans med en 1,5- till 1,8-faldig förlängning av den terminala halveringstiden för midazolam.
- Klaritromycin ökade plasmakoncentrationerna av midazolam med upp till 2,5 gånger, vilket sågs tillsammans med en 1,5- till 2-faldig förlängning av den terminala halveringstiden.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Telitromycin ökade plasmanivåerna av oralt midazolam 6-faldigt.
- Roxitromycin: Information saknas om administrering av roxitromycin med intravenöst midazolam; dock tyder den svaga effekten på den terminala halveringstiden hos oralt administrerat midazolam – en förlängning med 30 % – på att roxitromycins påverkan på intravenöst midazolam är liten.

Intravenösa anestetika

- Farmakokinetiken hos intravenöst midazolam påverkades också av intravenöst propofol (1,6-faldig ökning av plasmakoncentrationer [AUC] och halveringstid).

Proteashämmare

- Sakvinavir och andra HIV-proteashämmare: Samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en kraftig ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig behandling med ritonavirbostrad lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av midazolam 5,4-faldigt efter intravenös administrering, vilket sågs tillsammans med en likartad förlängning av den terminala halveringstiden. Vid samtidig administrering av parenteralt midazolam och HIV-proteashämmare bör behandlingen ges som beskrivet ovan i avsnittet om antimykotika av azoltyp, ketokonazol.
- HCV-proteashämmare: Boceprevir och telaprevir minskar clearance av midazolam. Vid intravenös administrering av midazolam resulterade denna effekt i en 3,4-faldig ökning av plasmakoncentrationen (AUC) och en 4-faldig förlängning av elimineringshalveringstiden.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationen av midazolam bli signifikant högre då midazolam ges oralt. Därför ska proteashämmare inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam.

Kalciumantagonister

- Diltiazem: Hos patienter som genomgått koronarartär-bypass ökades plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 25 %, och den terminala halveringstiden förlängdes med ca 43 % efter en engångsdos av diltiazem. Denna ökning var mindre än den 4-faldiga ökning som setts efter oral administrering av midazolam.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Verapamil ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 3-faldigt. Den terminala halveringstiden för midazolam förlängdes med 41 %.

Diverse läkemedel/örtpreparat

- Atorvastatin ledde till en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam jämfört med kontrollgruppen.
- Intravenöst fentanyl ger svag hämning av elimineringen av midazolam: Plasmakoncentration (AUC) och halveringstid för intravenöst midazolam ökade 1,5-faldigt i närvaro av fentanyl.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Nefazodon ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 4,6-faldigt med en 1,6-faldig förlängning av den terminala halveringstiden.
- Aprepitant gav en dosberoende 3,3-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av oralt midazolam efter 80 mg dagligen, vilket sågs tillsammans med en cirka 2-faldig förlängning av den terminala halveringstiden.

Läkemedel som inducerar CYP3A

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 60 % efter 7 dagars behandling med rifampicin 600 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden förkortades med ca 50–60 %.
- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare, men har endast ringa effekt på exponeringen för intravenöst administrerat midazolam (–12 %) och 4-hydroximidazolam (–23 %).

Ytterligare information om oralt midazolam

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med 96 % hos friska frivilliga och dess psykomotoriska effekt försvann nästan helt.
- Karbamazepin/fenytoin: Upprepad dosering av karbamazepin alternativt fenytoin resulterade i sänkta plasmakoncentrationer av oralt midazolam med upp till 90 % och en förkortning av den terminala halveringstiden med 60 %.
- Den mycket starka CYP3A4-induktion som observerats för mitotan och enzalutamid ledde till kraftig och långvarig sänkning av midazolamnivåerna hos cancerpatienter. Plasmakoncentrationerna (AUC) av oralt administrerat midazolam sjönk till 5 % respektive 14 % av normalnivån.
- Klobazam och efavirenz är svaga metabola inducerare för midazolam och minskar plasmakoncentrationerna (AUC) av modersubstansen med cirka 30 %. Detta leder till en 4- till 5-faldig ökning av kvoten mellan den aktiva metaboliten (alfa-hydroximidazolam) och modersubstansen, men den kliniska betydelsen av detta är okänd.
- Vemurafenib modulerar CYP-isozymer och ger svag hämning av CYP3A4. Upprepad dosering ledde till en genomsnittlig sänkning av exponeringen för oralt administrerat midazolam med 32 % (upp till 80 % hos vissa individer).

Örter och föda

- Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med ca 20–40 %, vilket sågs tillsammans med cirka 15–17 % förkortning av den terminala halveringstiden. Den CYP3A4-inducerande effekten kan variera beroende på de specifika egenskaperna hos johannesörtextraktet.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Quercetin (som även finns i Ginkgo biloba) och Panax ginseng har båda svag enzyminducerande effekt och minskar exponeringen för midazolam efter oral administrering 20–30 %.

Akut bortträngning från bindningsställen på plasmaproteiner

- Valproinsyra: Ökade koncentrationer av fritt midazolam på grund av att valproinsyra tränger bort midazolam från bindningsställen på plasmaproteiner kan inte uteslutas; den kliniska betydelsen av denna interaktion är dock okänd.

Farmakodynamik

Läkemedelsinteraktioner:

Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-depressiva substanser, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i ökad sederande effekt samt kardiorespiratorisk depression. Exempel på detta kan vara opiatderivat (oavsett om de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andra bensodiazepiner för ångstdämpande eller hypnotiskt bruk, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva, äldre H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

Alkohol kan öka den sederande effekten av midazolam avsevärt. Intag av alkohol bör noggrant undvikas vid administrering av midazolam (se avsnitt 4.4).

Midazolam sänker den alveolära minimikoncentrationen (MAC) av inhalationsanestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data för att kunna bedöma midazolams säkerhet under graviditet. Djurstudier tyder inte på någon teratogen effekt, men fosterskador har observerats med andra bensodiazepiner. Det finns inga data rörande exponering under graviditetens två första trimestrar. En ökad risk för medfödda missbildningar har föreslagits i samband med användning av bensodiazepiner under graviditetens första trimester.

Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester, under förlossningen samt för att inducera anestesi inför kejsarsnitt har rapporterats ge maternella eller fosterskadande biverkningar (risk för aspiration hos modern, oregelbundenheter i fostrets hjärtfrekvens, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Vidare kan barn till mödrar som har tagit bensodiazepiner kontinuerligt under graviditetens senare period ha utvecklat ett fysiskt beroende, och löper en viss risk för att utveckla abstinenssymtom under den postnatale perioden. Därför kan midazolam användas under graviditet om det är absolut nödvändigt, men användning inför kejsarsnitt bör undvikas.

Vid kirurgiska ingrepp mot slutet av graviditeten bör risken för det nyfödda barnet tas under övervägande vid administrering av midazolam.

Amning

Midazolam utsöndras i bröstmjölken i låga koncentrationer. Ammande mödrar bör rekommenderas att avstå från amning under 24 timmar efter administrering av midazolam.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sederande, minnesförlust, minskad uppmärksamhet och försämrade muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Innan midazolam ges bör patienten avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills fullständig återhämtning skett. Läkaren bör avgöra när dessa aktiviteter kan återupptas. Patienten bör ha någon som följer honom/henne hem efter utskrivningen.

Otillräcklig sömnduration eller alkoholintag kan öka sannolikheten att uppmärksamheten försämras.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats (*ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data*) inträffa vid injektion av midazolam:

Frekvenskategorierna är som följer:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$;

Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$;

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Immunsystemet</i>	
ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock
<i>Psykiska störningar</i>	
ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, känslomässiga störningar och humörsvingningar, ändrad libido Agitation*, fientlighet*, ilska*, aggressivitet*, excitation* Fysiskt beroende och abstinenssymtom Missbruk
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
ingen känd frekvens	Ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedering (långvarig och postoperativ), minskad vakenhet, somnolens, huvudvärk, yrsel, ataxi, anterograd amnesi**, där durationen är direkt relaterad till den administrerade dosen Abstinenskramp
<i>Hjärtat</i>	
ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, bradykardi, Kounis syndrom****
<i>Blodkärl</i>	
ingen känd frekvens	Hypotension, vasodilatation, tromboflebit, trombos
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
ingen känd frekvens	Andningsdepression, apné, andningsstillestånd, dyspné, laryngospasm, hicka
<i>Magtarmkanalen</i>	
ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, förstoppning, muntorrhet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
ingen känd frekvens	Hudutslag, urtikaria, klåda
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
ingen känd frekvens	Trötthet, erytem och smärta vid injektionsstället
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
ingen känd frekvens	Fall, frakturer***

<i>Sociala förhållanden</i>	
ingen känd frekvens	Överfall*

* Paradoxala reaktioner som dessa har rapporterats i synnerhet bland barn och äldre (se avsnitt 4.4).

** Anterograd amnesi kan fortfarande förekomma i slutet av behandlingen och ihållande amnesi har rapporterats i enstaka fall (se avsnitt 4.4).

Beroende: Även vid terapeutiska doser kan användning av midazolam leda till utveckling av fysiskt beroende. Efter långvarig intravenös administrering kan utsättning, i synnerhet abrupt utsättning av läkemedlet, leda till abstinenssymtom inklusive abstinenskramper (se avsnitt 4.4). Fall av missbruk har rapporterats.

*** Risken för fall och frakturer är större hos patienter som samtidigt använder lugnande medel (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

**** speciellt efter parenteral administrering

Allvarliga hjärt- och andningsbiverkningar har inträffat. Livshotande incidenter inträffar med större sannolikhet hos vuxna patienter äldre än 60 år och individer med befintlig andningsinsufficiens eller nedsatt hjärtfunktion, speciellt om injektionen ges alltför snabbt eller vid administrering av en högre dos (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

I likhet med andra bensodiazepiner orsakar midazolam ofta dåsighet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i några timmar, men kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Den andningsdepressiva effekten av bensodiazepiner är mer allvarlig hos patienter med respiratorisk sjukdom.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra centralt lugnande medel, inklusive alkohol.

Behandling:

Patienternas vitala funktioner bör följas, och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan i synnerhet behöva symptomatisk behandling av effekter på hjärta och lungor och/eller centralhervös påverkan.

Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras på lämpligt sätt, t.ex. behandling med aktivt kol inom 1–2 timmar. Om aktivt kol används måste luftvägarna skyddas hos dåsiga patienter. Vid blandförgiftning kan ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinemässigt.

Vid allvarlig CNS-depression kan flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Denna ska endast administreras under strikt övervakning. Flumazenil har kort halveringstid (cirka en timme) och därför behöver patienter som får denna behandling övervakas efter att dess effekter klingat av. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva). Se förskrivningsinformationen för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel (bensodiazepinderivat), ATC-kod: N05CD08.

Midazolam har hypnotisk och sedativ verkan som kännetecknas av snabbt tillslag och kort varaktighet. Det har även ångestdämpande, antikonvulsiv och muskelrelaxerande effekt. Midazolam försämrar den psykomotoriska funktionen efter engångsdos och/eller flera doser, men orsakar minimal hemodynamisk påverkan.

Bensodiazepinernas centrala verkningar medieras genom förstärkt GABAerg signalöverföring i inhibitoriska synapser. I närvaro av en bensodiazepin förstärks affiniteten mellan GABA-receptorn och signalsubstansen genom positiv alloster modulering, vilket leder till ökad aktivitet av frisatt GABA på det postsynaptiska transmembrana kloridjonflödet.

Ur kemisk synpunkt är midazolam ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Den fria basen är en lipofil förening med låg vattenlöslighet; dock möjliggör det basiska kvävet i position 2 på imidazobensodiazepin-ringstrukturen bildning av vattenlösliga salter av den aktiva beståndsdelen midazolam i närvaro av syror. Detta ger en stabil och väl tolererad injektionslösning. I kombination med snabb metabol transformation ger detta också snabbt effekttillslag och kort effektduration. Midazolam har ett brett terapeutiskt intervall tack vare sin låga toxicitet.

Efter intramuskulär eller intravenös administrering uppstår en kortvarig anterograd amnesi (patienten minns inte de händelser som inträffat medan substansen hade maximal effekt).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption efter intramuskulär injektion

Midazolam absorberas snabbt och fullständigt i muskelfvävnad. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 30 minuter. Den absoluta biotillgängligheten överstiger 90 % efter intramuskulär injektion.

Distribution

Vid intravenös injektion av midazolam uppvisar plasmakoncentration-tidskurvan en eller två tydliga distributionsfaser. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7–1,2 l/kg. Midazolam är till 96–98 % bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen sker främst till albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad över till cerebrospinalvätska. Hos människa passerar midazolam långsamt över placenta in i fostrets blodcirkulation. Små mängder midazolam har återfunnits i bröstmjölk. Midazolam utgör inte ett substrat för läkemedelstransportörer.

Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformering. Den andel av dosen som extraheras i levern har beräknats till ungefär 30–60 %. Midazolam hydroxyleras av cytokrom P450-isoenzymen CYP3A4 och CYP3A5 och den huvudsakliga metaboliten i urin och plasma är 1'-hydroximidazolam (även kallad alfa-hydroximidazolam). Plasmakoncentrationerna av 1'-hydroximidazolam är 12 % av nivåerna av modersubstansen. 1'-hydroximidazolam är farmakologiskt aktiv, men bidrar endast minimalt (omkring 10 %) till effekten av intravenöst midazolam.

Eliminering

Hos unga friska frivilliga är elimineringshalveringstiden för midazolam mellan 1,5 och 2,5 timmar. Elimineringshalveringstiden för metaboliten är mindre än 1 timme; efter administrering av midazolam avklingar därmed plasmakoncentrationen av modersubstansen och huvudmetaboliten i samma takt. Plasmaclearance för midazolam ligger i området 300–500 ml/min. Midazolams metaboliter utsöndras framför allt via njurarna: 60–80 % av dosen utsöndras i urin som glukuroniderad 1'-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i oförändrad form i urinen.

Elimineringskinetiken efter intravenös infusion av midazolam skiljer sig inte från efter en bolusinjektion. Upprepad administrering av midazolam leder inte till induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Äldre

Hos vuxna över 60 år kan elimineringshalveringstiden vara upp till fyra gånger längre.

Barn

Elimineringshalveringstiden efter intravenös administrering är kortare hos barn i åldern 3–10 år (1–1,5 tim) än hos vuxna. Denna skillnad överensstämmer med ett ökat metaboliskt clearance hos barn.

Nyfödda barn

Elimineringshalveringstiden hos nyfödda barn är i genomsnitt 6–12 timmar, förmodligen på grund av outvecklad leverfunktion och minskat clearance (se avsnitt 4.4). Hos nyfödda barn med nedsatt lever- och njurfunktion till följd av asfyxi finns risk för oväntat höga serumkoncentrationer av midazolam på grund av ett avsevärt minskat och varierande clearance.

Fetma

Medelhalveringstiden är längre hos obesa patienter än hos icke-obesa patienter (5,9 jämfört med 2,3 timmar). Detta beror på att distributionsvolymen ökar med ungefär 50 %, korrigerat för den totala kroppsvikten. Det föreligger ingen signifikant skillnad i clearance mellan obesa och icke-obesa patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Patienter med levercirrhos kan ha minskat clearance och längre elimineringshalveringstid jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för obundet midazolam är oförändrad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Huvudmetaboliten 1'-hydroximidazolamglukuronid, som har låg farmakologisk aktivitet och som utsöndras via njurarna, ackumuleras hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Denna ackumulering ger upphov till långvarig sedering. Midazolam ska därför administreras med försiktighet och titreras till önskad effekt.

Svårt sjuka patienter

Elimineringshalveringstiden för midazolam är upp till sex gånger längre hos svårt sjuka patienter.

Patienter med hjärtsvikt

Elimineringshalveringstiden är längre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än hos friska försökspersoner (se **avsnitt 4.4**).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver det som redan finns återgivet i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Koncentrerad saltsyra (som solubiliseringsmedel och för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Midazolam Accordpharma får inte spädas i 6 % w/v dextran (med 0,9 % natriumklorid) i glukos.

Midazolam Accordpharma får inte blandas med basiska injektionslösningar. Midazolam faller ut i lösningar som innehåller vätekarbonat.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter spädning

Den spädda lösningen är kemiskt och fysikaliskt stabil i 24 timmar vid rumstemperatur (15–25 °C), eller i 3 dagar vid +2 till +8 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende ska spädningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid +2 till +8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml förfylld spruta i klarglas med gradmarkering (0,1 ml gradering) med bromobutylgummiprop, nålskydd i styrenbutadienplast och polypropenkolv. Den förfyllda glassprutan är förpackad i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: 1 förfylld spruta

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Kompatibel med följande infusionslösningar:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Glukos 50 mg/ml (5 %)
- Glukos 100 mg/ml (10 %)
- Fruktos 50 mg/ml (5 %)
- Ringers lösning
- Hartmanns lösning

Midazolam Accordpharma är endast avsett för engångsbruk. Kassera allt eventuellt överskott. Användning av denna beredning för att administrera upprepade doser till en eller flera patienter rekommenderas inte.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

För kontinuerlig intravenös infusion får Midazolam Accordpharma endast spädas till koncentrationer mellan 0,015 och 0,15 mg per ml, i någon av ovanstående lösningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36986

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.04.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.07.2023