

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midazolam Hameln 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Midazolam Hameln 1 mg/ml injektio-estettä sisältää 1,11 mg midatsolaamihydrokloridia, vastaten 1 mg midatsolaamia.

Jokainen 2 ml:n, 5 ml:n, 10 ml:n ja 50 ml:n ampulli/injektiopullo sisältää 2 mg, 5 mg, 10 mg ja 50 mg midatsolaamia.

1 ml Midazolam Hameln 5 mg/ml injektio-estettä sisältää 5,56 mg midatsolaamihydrokloridia vastaten 5 mg midatsolaamia.

Jokainen 1 ml:n, 2 ml:n, 3 ml:n, 5 ml:n, 10 ml:n ja 18 ml:n ampulli sisältää 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg ja 90 mg midatsolaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml:n eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

pH 2,9 – 3,7

Osmolaliteetti 275 – 305 mOsmo/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Midazolam Hameln -injektioeste on lyhytvaikutteinen, unta antava lääke, joka on tarkoitettu käytettäväksi seuraavasti:

Aikuisilla

- KEVYEEN TAI KOHTALAISEEN SEDAATIOON (potilaan tajunta säilyy) ennen diagnostisia tai terapeuttisia toimenpiteitä sekä niiden aikana, paikallispuudutuksessa tai ilman.
- ANESTESIAAN
 - Esilääkityksenä ennen anestesian induktiota.
 - Anestesian induktiossa.
 - Sedatiivina yhdistelmäanestesiassa.
- SEDAATIOON TEHOHOIDOSSA

Lapsilla

- PERUSSEDAATIOON (kevyt tai kohtalainen sedaatio; potilaan tajunta säilyy) ennen diagnostisia tai terapeuttisia toimenpiteitä sekä niiden aikana, paikallispuudutuksessa tai ilman.
- ANESTESIAAN
 - Esilääkitys ennen anestesian induktiota.
- SEDAATIOON TEHOHOIDOSSA

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

NORMAALI ANNOSTUS

Midatsolaami on tehokas sedatiivi, joka on annettava hitaasti ja jonka annosta on titrattava. Titraus on erittäin suositeltavaa, jotta haluttu sedaatioaste saavutettaisiin turvallisesti potilaan klinisen tarpeen, yleistilan ja iän sekä muun samanaikaisen lääkityksen mukaan. Yli 60-vuotiaille, heikkokuntoisille tai kroonisesti sairaille potilaille ja pediatriisille potilaille annos tulisi määrittää varoen ja jokaisen potilaan kohdalla tulisi huomioida mahdolliset riskitekijät. Normaali annostus on esitetty seuraavassa taulukossa. Yksityiskohtaisia lisätietoja on taulukon jälkeisessä tekstissä.

Käyttöaihe	Aikuiset <60 v	Aikuiset ≥ 60 v / heikkokuntoiset tai kroonisesti sairaat	Lapset
Perussedaatio	i.v. Aloitusannos: 2-2,5 mg Titrausannos: 1 mg Kokonaisannos : 3,5-7,5 mg	i.v. Aloitusannos: 0,5-1 mg Titrausannos: 0,5-1 mg Kokonaisannos : <3,5 mg	i.v. potilaat 6 kk-5 v Aloitusannos: 0,05-0,1 mg/kg Kokonaisannos : <6 mg i.v. potilaat 6-12 v Aloitusannos: 0,025-0,05 mg/kg Kokonaisannos : <10 mg rektaalinen >6 kk 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 v. 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 ylöspäin titraus tarpeen mukaan i.m. 0,025-0,05 mg/kg	rektaalinen >6 kk 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 v. 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)	
Sedatiivina yhdistelmä-anestesiassa	i.v. jaksottaisia annoksia 0,03-0,1 mg/kg tai jatkuvana infuusiona 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. pienemmät annokset kuin <60-vuotiaille suositellut	

Sedaatio tehohoidossa	i.v. Kyllästysannos: 0,03-0,3 mg/kg, annosta lisätään 1-2,5 mg kerralla Ylläpitoannos: 0,03-0,2 mg/kg/h	i.v. vastasyntyneet <32 raskausviikon ikäiset 0,03 mg/kg/h i.v. vastasyntyneet >32 raskausviikon ikäiset ja vauvat alle 6 kk 0,06 mg/kg/h i.v. lapsipotilaat >6 kk Kyllästysannos: 0,05-0,2 mg/kg Ylläpitoannos: 0,06-0,12 mg/kg/h
--------------------------	---	---

Antotapa

ANNOSTUS PERUSSEDAATIOSSA:

Perussedaatioissa ennen diagnostisia tai terapeuttisia toimenpiteitä midatsolaamia annetaan laskimonsisäisesti (i.v.). Annos on määritettävä yksilöllisesti ja titrattava, eikä sitä saa antaa nopeana tai yksittäisenä bolusinjektiona. Sedaation alkaminen voi vaihdella yksilöllisesti riippuen potilaan fyysisestä kunnosta ja olosuhteista antohetkellä (esim. antonopeus, annoksen määrä). Tarvittaessa lisäannoksia voidaan antaa myöhemmin yksilöllisen tarpeen mukaan. Vaikutus alkaa noin 2 minuutin kuluttua injektion antamisesta. Maksimiteho saavutetaan noin 5-10 minuutissa.

Aikuiset

Laskimonsisäinen (i.v.) midatsolaami-injektio on annettava hitaasti, noin 1 mg/30 sek. Alle 60-vuotiaille aikuisille aloitusannos on 2-2,5 mg, joka annetaan 5-10 minuuttia ennen toimenpiteen aloittamista. Tarvittaessa voidaan antaa 1 mg:n lisäannoksia. Keskimääräinen kokonaisannos vaihtelee tavallisesti välillä 3,5-7,5 mg. Yli 5 mg:n kokonaisannosta ei yleensä tarvita. Yli 60-vuotiaille, heikkokuntoisille ja kroonisesti sairaille potilaille aloitusannos on pienennettävä 0,5-1,0 mg:aan ja annettava 5-10 minuuttia ennen toimenpiteen alkua. Tarvittaessa voidaan antaa 0,5-1 mg:n lisäannoksia. Koska midatsolaamin huippuvaikutuksen saavuttaminen näillä potilailla saattaa kestää kauemmin, on annostitus tehtävä hyvin hitaasti ja varovasti. Yli 3,5 mg:n kokonaisannosta ei yleensä tarvita.

Pediatriset potilaat

Laskimonsisäinen (i.v.) annostelu: midatsolaamiannosta titrataan hitaasti halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi. Midatsolaamin aloitusannos on annettava 2-3 minuutissa. Sedaation arvioimiseksi on vielä odotettava 2-5 minuuttia ennen toimenpiteen aloitusta tai annoksen uusimista. Jos lisäsedaatiota tarvitaan, titrausta jatketaan pienin lisäannoksina, kunnes riittävä sedaatioaste saavutetaan. Vauvat ja pienet, alle 5-vuotiaat lapset saattavat tarvita suhteellisesti suurempia annoksia (mg/kg) kuin vanhemmat lapset ja nuoret.

- Pediatriset potilaat, alle 6 kk: alle 6 kuukauden ikäiset pediatriset potilaat ovat erityisen herkkiä hengitystietukoksille ja hypoventilaatiolle. Siksi käyttöä perussedaatioissa alle 6 kuukauden ikäisille lapsille ei suositella.
- Pediatriset potilaat 6 kk -5 v.: aloitusannos 0,05–0,1 mg/kg. Kokonaisannos 0,6 mg:aan/kg asti voi olla tarpeellinen halutun sedaatioasteen saavuttamiseksi, mutta kokonaisannos ei saa ylittää 6 mg:aa. Suurempiin annoksiin voi liittyä pitkittynyt sedaatio ja hypoventilaation riski.
- Pediatriset potilaat, 6-12 v.: aloitusannos 0,025-0,05 mg/kg. Kokonaisannos 0,4 mg:aan/kg asti (maksimiannos 10 mg) voi olla tarpeen. Suurempiin annoksiin voi liittyä pitkittynyt sedaatio ja hypoventilaation riski.
- Pediatriset potilaat, 12-16 v.: annostelu kuten aikuisilla.

Rektaalinen annostelu: midatsolaamin kokonaisannos vaihtelee yleensä välillä 0,3–0,5 mg/kg. Ampullissa olevan liuoksen rektaalista annostelua varten ruiskun päähän kiinnitetään muovinen asetin. Jos annosteltava määrä on liian pieni, vettä voidaan lisätä, kunnes kokonaistilavuus on 10 ml. Koko annos annetaan kerralla ja rektaalisen annostelun uusimista tulisi välttää. Käyttöä alle 6 kuukauden ikäisille lapsille ei suositella, koska tutkimustietoa tästä potilasryhmästä ei ole saatavissa.

Lihaksensisäinen (i.m.) annostelu: käytetyt annokset vaihtelevat välillä 0,05 -0,15 mg/kg. Yli 10 mg:n kokonaisannosta ei yleensä tarvita. Tätä annostelutapaa tulisi käyttää vain poikkeustapauksissa. Koska lihakseen annettu injektio on kivulias, tulisi käyttää mieluummin rektaalista annostelua.

Alle 15 kg painaville lapsille ei suositella pitoisuudeltaan 1 mg/ml:aa vahvempaa midatsolaamiliuosta. Suuremmat pitoisuudet on laimennettava pitoisuuteen 1 mg/ml.

ANNOSTUS ANESTESIASSA

ESILÄÄKITYS

Juuri ennen toimenpidettä esilääkityksenä annettu midatsolaami rauhoittaa (aiheuttaa väsymystä ja uneliaisuutta sekä lievittää pelkoa) ja saa aikaan preoperatiivista amnesiaa. Midatsolaamia voidaan antaa myös yhdessä antikolinergien kanssa. Näin käytettynä midatsolaami on annettava i.m. syvälle suureen lihakseen 20-60 minuuttia ennen anestesian induktiota. Lapsille käytetään mieluummin rektaalista annostelua (ks. alempana). Esilääkityksen antamisen jälkeen potilaan jatkuva ja huolellinen monitorointi on ehdottoman tärkeää, koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee ja yliannostusoireita saattaa ilmetä.

Aikuiset

Preoperatiiviseen sedaatioon ja preoperatiivisen amnesian aikaansaamiseksi suositeltu annos aikuisille (alle 60-vuotiaat, ASA-riskiluokitus I & II) on 1-2 mg i.v., joka toistetaan tarvittaessa, tai 0,07-0,1 mg/kg lihakseen annettuna. Annosta on pienennettävä ja se on määritettävä potilaskohtaisesti, kun midatsolaamia annetaan yli 60-vuotiaille, heikkokuntoisille tai kroonisesti sairaille potilaille. Suositeltu laskimoon annettava (i.v.) aloitusannos on 0,5 mg, joka titrataan hitaasti ylöspäin tarpeen mukaan. Suositeltu lihakseen annettava (i.m.) annos on 0,025-0,05 mg/kg. Jos midatsolaamia annetaan samanaikaisesti nukutuslääkkeiden kanssa, on midatsolaamin annosta pienennettävä. Tavanomainen annos on 2-3 mg.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet ja alle 6 kk:n ikäiset lapset:

Valmisteen käyttöä alle 6 kk:n ikäisille lapsille ei suositella koska saatavilla on vain rajoitetusti tietoa.

Yli 6 kk:n ikäiset lapset

Rektaalinen annostelu: Midatsolaamin kokonaisannos, joka tavallisesti vaihtelee välillä 0,3-0,5 mg/kg, annetaan 15-30 minuuttia ennen anestesian induktiota. Ampullissa olevan liuoksen rektaalista annostelua varten ruiskun päähän kiinnitetään muovinen asetin. Jos annosteltava määrä on liian pieni, vettä voidaan lisätä, kunnes kokonaistilavuus on 10 ml.

Lihaksensisäinen (i.m.) annostelu: Koska lihakseen annettu injektio on kivulias, tätä annostelutapaa tulisi käyttää vain poikkeustapauksissa. Rektaalista annostelua tulisi suosia. Lihakseen annettu 0,08-0,2 mg/kg:n midatsolaamiannos on kuitenkin osoittautunut tehokkaaksi ja turvalliseksi. 1-15-vuotiaat lapset tarvitsevat painoonsa nähden suhteellisesti suurempia annoksia kuin aikuiset.

Alle 15 kg painaville lapsille ei suositella pitoisuudeltaan 1 mg:aa/ml vahvempaa midatsolaamiliuosta. Suuremmat pitoisuudet on laimennettava pitoisuuteen 1 mg/ml.

INDUKTIO

Aikuiset

Jos midatsolaamia käytetään anestesian induktiossa ennen kuin muita anesteetteja on annettu, yksilöllinen vaste vaihtelee. Annosta on titrattava haluttuun tehoon potilaan iän ja kliinisen statuksen mukaan. Kun midatsolaamia käytetään anestesian induktiossa ennen muiden laskimoon annettavien tai inhaloivien lääkkeiden antamista tai yhdessä niiden kanssa, jokaisen lääkkeen aloitusannosta on merkittävästi pienennettävä, joskus jopa 25 %:iin kunkin yksittäisen lääkkeen tavanomaisesta aloitusannoksesta. Haluttu anestesiataso saavutetaan asteittain titraamalla. Midatsolaamin laskimosisäinen aloitusannos tulisi antaa hitaasti annosta vähitellen lisäämällä. Kukin enintään 5 mg:n lisäannos annetaan 20-30 sekuntia kestäväinä injektiona, ja jokaisen annoslisäyksen välillä pidetään 2 minuutin tauko.

- Alle 60-vuotiaille esilääkityksen saaneille aikuisille laskimosisäinen annos 0,15-0,2 mg/kg on yleensä riittävä. Alle 60-vuotiaille aikuisille, joille ei ole annettu esilääkitystä, annos voi olla korkeampi (0,3-0,35 mg/kg i.v.). Tarvittaessa voidaan induktion ylläpitämiseksi käyttää annoslisäyksiä, jotka ovat noin 25 % potilaan alkuannoksesta. Induktiota voidaan ylläpitää vaihtoehtoisesti myös inhaloitavilla anesteeteilla. Resistenssitapauksissa vasteen puuttuessa kokonaisannosta voidaan induktiossa nostaa 0,6 mg/kg:aan asti. Tällaiset suuret annokset voivat kuitenkin pitkittää toipumista.
- Yli 60-vuotiaille esilääkityksen saaneille, heikkokuntoisille tai kroonisesti sairaille potilaille annosta on merkittävästi pienennettävä, esim. 0,05-0,15 mg:aan/kg, joka annetaan 20-30 sekuntia kestäväinä laskimosisäisenä (i.v.) injektiona, minkä jälkeen odotetaan 2 minuuttia lääkkeen vaikutuksen alkamista. Yli 60-vuotiaat, joille ei ole annettu esilääkitystä, tarvitsevat yleensä induktioon isomman midatsolaamiannoksen; näille potilaille suositeltu aloitusannos on 0,15- 0,3 mg/kg. Vaikeasti sairaat tai heikkokuntoiset potilaat, joille ei ole annettu esilääkitystä, tarvitsevat induktioon yleensä pienemmän midatsolaamiannoksen. 0,15-0,25 mg/kg:n aloitusannos on yleensä riittävä.

SEDATIIVINA YHDISTELMÄANESTESIASSA

Aikuiset

Midatsolaamia voidaan antaa sedatiivina yhdistelmäanestesiassa joko useampana, jaksottaisena i.v. -annoksena (0,03-0,1 mg/kg) tai jatkuvana i.v. - infuusiona (0,03-0,1 mg/kg/h) yleensä analgeetteihin yhdistettynä. Annos ja annosvälit vaihtelevat potilaan yksilöllisestä reaktiosta riippuen.

Yli 60-vuotiaat, heikkokuntoiset ja kroonisesti sairaat potilaat tarvitsevat pienemmät ylläpitoannokset.

SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

Haluttu sedaatioaste saavutetaan midatsolaamia asteittain titraamalla, minkä jälkeen annostusta jatketaan jatkuvana infuusiona tai jaksoittaisena boluksena kliinisen tarpeen, yleiskunnon, iän ja muun samanaikaisen lääkityksen mukaan (ks. kohta 4.5).

Aikuiset

Laskimosisäinen kyllästysannos: 0,03-0,3 mg/kg annetaan hitaasti annosta vähitellen nostaen. Jokainen 1-2,5 mg:n annoslisä annetaan injektiona 20-30 sekunnin ajan, ja jokaisen lisäannoksen välillä pidetään 2 minuutin tauko. Hypovoleemisille ja hypotermisille potilaille, samoin kuin potilaille, joilla on vasokonstriktio, kyllästysannosta tulee pienentää tai se tulee jättää antamatta. Jos midatsolaamia annetaan tehokkaiden analgeettien kanssa, jälkimmäiset annetaan ensin, jotta midatsolaamin sedatiivista vaikutusta voidaan turvallisesti titrata analgeetin aiheuttaman sedaation jälkeen.

Laskimonsisäinen ylläpitoannos: annos voi vaihdella välillä 0,03-0,2 mg/kg/h. Hypovoleemisilla ja hypotermisillä potilailla, sekä potilailla, joilla on vasokonstriktio, ylläpitoannosta tulee pienentää. Sedaatioaste tulee tarkistaa säännöllisesti. Pitkäaikaisessa sedaatiassa voi kehittyä toleranssi, ja annosta voidaan joutua suurentamaan.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet ja alle 6 kk:n ikäiset lapset:

Midatsolaami annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona, alkaen 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) vastasyntyneille, joiden raskausviikkoikä on <32 viikkoa tai 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) vastasyntyneille, joiden raskausviikkoikä on >32 viikkoa sekä alle 6 kuukauden ikäisille lapsille.

Laskimonsisäisiä kyllästysannoksia ei suositella keskosille, vastasyntyneille eikä alle 6 kuukauden ikäisille lapsille. Terapeuttisten tasojen saavuttamiseksi plasmassa näille potilaille suositellaan sen sijaan nopeutettua infuusiota muutamien ensimmäisten tuntien aikana. Infuusionopeutta tulee tarkkailla huolellisesti ja toistuvasti, etenkin ensimmäisten 24 tunnin jälkeen pienimmän mahdollisen tehokkaan annoksen antamiseksi ja lääkkeen mahdollisen akkumulaation vähentämiseksi.

Hengitystaajuutta ja happisaturaatiota on seurattava tarkasti.

Yli 6 kuukauden ikäiset lapset:

Intuboiduilla lapsipotilailla, jotka ovat ventilaatiossa, kyllästysannos on 0,05-0,2 mg/kg laskimoon annettuna. Halutun kliinisen tehon saavuttamiseksi kyllästysannos on annettava hitaasti vähintään 2-3 minuutin ajan. Midatsolaamia ei saa antaa nopeana laskimonsisäisenä annoksena. Kyllästysannoksen jälkeen annostusta jatketaan jatkuvana i.v.-infuusiona annoksella 0,06-0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min). Infuusionopeutta voidaan tarvittaessa suurentaa tai pienentää (yleensä 25 %:lla infuusion alku- tai ylläpito nopeudesta), tai laskimonsisäisiä lisäannoksia voidaan antaa halutun tehon lisäämiseksi tai ylläpitämiseksi.

Kun midatsolaami-infuusio aloitetaan potilailla, joilla on riski saada hemodynaamisia ongelmia, normaali kyllästysannos on titrattava pienin lisäannoksin ja potilasta on seurattava hemodynaamisten oireiden (esim. hypotension) varalta. Nämä potilaat ovat myös alttiita midatsolaamin hengitystä lamaannuttavalle vaikutukselle ja siksi hengitystä ja happisaturaatiota on seurattava tarkasti.

Keskosille, vastasyntyneille ja alle 15 kg painaville lapsille ei suositella pitoisuudeltaan 1 mg:aa/ml vahvempaa midatsolaamiliuosta. Suuremmat pitoisuudet on laimennettava pitoisuuteen 1 mg/ml.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta:

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla potilailla midatsolaamia voi seurata selvempi ja pitkittynyt sedaatio, johon liittyy mahdollisesti kliinisesti merkittävä hengitys- tai kardiovaskulaarinen lama. Midatsolaami tulisi siksi annostella varoen tässä potilasryhmässä ja titrata halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi (ks. kohta 4.4). Sitoutumattoman midatsolaamin farmakokinetiikka laskimonsisäisesti annetun kerta-annoksen jälkeen on munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma <10 ml/min) samanlainen kuin terveillä vapaaehtoisilla. Kun midatsolaamia on annettu pitkäaikaisena infuusiona tehohoitopotilaille, sedatiivisen vaikutuksen keskimääräinen kesto munuaisten vajaatoimintapotilailla on kuitenkin huomattavasti pitempi, mikä todennäköisesti johtuu 1'-hydroksimidatsolaami-glukuronidin kertymisestä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta:

Maksan vajaatoiminnassa i.v.-midatsolaamin puhdistuma pienenee ja loppuvaiheen puoliintumisaika pitenee. Sen vuoksi kliiniset vaikutukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattavat voimistua ja pitkittyä. Tarvittavaa midatsolaamiannosta pitää ehkä pienentää ja elintoimintojen asianmukainen seuranta on aloitettava (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ks. yllä ja kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys bentsodiatsepiinit tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkkeen käyttö perussedaatiassa vaikeasta hengitysvajauksesta tai äkillisestä hengitysvaikeudesta kärsivillä potilailla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Midatsolaamia saavat antaa vain kokeneet lääkärit tiloissa, joissa on valmiudet verenkierron, sydämen toiminnan ja hengityksen tarkkailuun ja tukemiseen, sekä erityiskoulutuksen saaneet, odotettavissa olevien haittavaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon perehtyneet henkilöt, kardiopulmonaalinen elvytys mukaan lukien. Vakavia kardiorespiratorisia haittavaikutuksia on raportoitu. Näitä ovat olleet hengityslama, apnea ja hengityksen ja/tai sydämen pysähdys. Tällaiset henkeä uhkaavat tilanteet ilmenevät todennäköisemmin liian nopeasti annetun injektion tai suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Bentsodiatsepiineja ei suositella psykoottisten häiriöiden ensisijaiseksi hoidoksi.

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava hengitysvajauksesta kärsivien potilaiden perussedaatiassa.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapsipotilaat ovat erityisen alttiita hengitystietukoksille ja hypoventilaatiolle. Siksi on ensiarvoisen tärkeää, että annosta titrataan pienin lisäyksin kunnes kliininen teho saavutetaan ja että hengitystaajuutta ja happisaturaatiota monitoroidaan huolellisesti.

Kun midatsolaamia annetaan esilääkityksenä, potilasta on tarkkailtava hyvin, koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee ja yliannostusoireita saattaa ilmetä.

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa midatsolaamia riskiryhmien potilaille:

- yli 60-vuotiaat
- kroonisesti sairaat tai heikkokuntoiset potilaat, esim.
 - potilaat, joilla on krooninen hengitysvajaus
 - potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta (bentsodiatsepiinit saattavat jouduttaa tai pahentaa enkefalopatiaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta) tai
 - potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta
 - lapsipotilaat, erityisesti ne, joilla on merkittävä sydänsairaus.

Näiden riskiryhmien potilaat tarvitsevat pienempiä annoksia (ks. kohta 4.2) ja heitä tulee tarkkailla jatkuvasti vitaalitoimintojen muutosten varalta.

Kuten kaikkien keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja/tai lihasrelaksanttien kohdalla, erityistä varovaisuutta tulisi noudattaa annettaessa midatsolaamia myasthenia gravis -potilaille.

Toleranssi

Tehon pientä vähenemistä on raportoitu, kun midatsolaamia käytettiin tehohoitopotilaiden pitkäaikaiseen sedaatioon.

Riippuvuus

Kun midatsolaamia käytetään tehohoitopotilaiden pitkäaikaiseen sedaatioon, on muistettava, että lääkeaineriippuvuutta midatsolaamille saattaa kehittyä. Riippuvuusriski kasvaa annoksen lisääntyessä ja hoidon jatkuessa; se on myös suurempi potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin ja/tai huumeiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.8).

Vieroitusoireet

Tehohoitopotilaiden pitkäaikaisen midatsolaamihoidon yhteydessä saattaa kehittyä lääkeaineriippuvuutta. Siksi lääkehoidon äkillisen lopettamisen jälkeen seuraa vieroitusoireita. Seuraavia oireita saattaa esiintyä: päänsärkyä, ripulia, lihaskipua, voimakasta ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä, levottomuutta, sekavuutta, ärtyneisyyttä, unihäiriöitä, mielialan vaihtelua, harha-aistimuksia ja kouristuksia. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: depersonalisaatio, raajojen puuttuminen ja pistely, herkkyyys valolle, melulle ja fyysiselle kosketukselle. Koska lääkityksen äkillinen lopettaminen lisää vieroitusoireiden mahdollisuutta, suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä.

Amnesia

Antegradista amnesiaa saattaa esiintyä terapeuttisilla annoksilla (tämä vaikutus on usein erittäin toivottu joissakin tilanteissa, esim. ennen kirurgisia ja diagnostisia toimenpiteitä sekä niiden aikana). Amnesian kesto on suoraan verrannollinen käytettyyn annokseen, ja riski lisääntyy suuremmilla annoksilla. Pitkittyneenä se voi aiheuttaa ongelmia potilaan kotiutumisvaiheessa. Parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia saaneet potilaat voidaan kotiuttaa sairaalasta tai vastaanotolta ainoastaan saattajan seurassa.

Paradoksaaliset reaktiot

Paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, kiihtymystä, ärtyneisyyttä, tahattomia liikkeitä (mukaan lukien toonis-klooniset kouristukset ja lihasvapina), hyperaktiiviteettia, vihamielisyyttä, harhaluuloja, vihamielisyyttä, aggressiivisuutta, ahdistuneisuutta, painajaisia, hallusinaatioita, psykoosia, epäasiallista käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia. Kohtauksittain kiihtymystä ja pahoinpitelyä on esiintynyt midatsolaamin käytön yhteydessä. Näitä reaktioita voi ilmetä suurten annosten yhteydessä ja/tai liian nopeasti annetun injektion yhteydessä. Tämänäyttöisiä reaktioita on raportoitu eniten lasten ja iäkkäiden potilaiden keskuudessa. Jos näitä haittavaikutuksia ilmaantuu, lääkityksen keskeyttämistä tulee harkita.

Muutokset midatsolaamin eliminaatiossa

Midatsolaamin eliminaatio voi muuttua, jos potilas saa sytokromi P4503A4 (CYP3A4) -isoentsyymiä estäviä tai indusoivia lääkkeitä ja midatsolaamin annosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

Midatsolaamin eliminaatio voi hidastua vastasyntyneillä sekä maksan vajaatoimintapotilailla, joilla on pieni sydämen minuuttitilavuus (ks. kohta 5.2).

Uniapnea

Midatsolaamia tulee käyttää hyvin varovasti potilailla, joilla on uniapneaoireyhtymä, ja potilaita tulee seurata säännöllisesti.

Keskokset ja vastasyntyneet

Lisääntyneen apneariskin takia äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava keskosten ja keskosina syntyneiden intuboitamattomien potilaiden sedaatiossa. Hengitystaajuutta ja happisaturaatiota on seurattava tarkasti. Nopean injektion antamista vastasyntyneille tulee välttää.

Vastasyntyneillä elinten toiminnot ovat heikommat ja/tai heidän elimistönsä ovat kehittymättömiä ja he ovat myös herkkiä midatsolaamin voimakkaille ja/tai pidentyneille vaikutuksille.

Hemodynaamisia haittavaikutuksia on raportoitu pediatriisilla potilailla, joiden kardiovaskulaarinen tila on epävakaa. Siksi nopeaa laskimonsisäistä annostelua näille potilaille tulisi välttää.

Alle 6 kk:n ikäiset pediatriiset potilaat:

Tässä ryhmässä midatsolaamia käytetään ainoastaan tehohoitosedaatioon.

Alle 6 kuukauden ikäiset lapsipotilaat ovat erityisen alttiita hengitystietukoksille ja hypoventilaatiolle.

Siksi on ensiarvoisen tärkeää, että annosta titrataan pienin lisäyksin kunnes kliininen teho saavutetaan ja että hengitystaajuutta ja happisaturaatiota monitoroidaan huolellisesti (ks. myös kohta 'Keskokset' ja 'vastasyntyneet' yllä).

Alkoholin / keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö:

Midatsolaamin samanaikaista käyttöä alkoholin ja/tai keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa tulee välttää. Niiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä midatsolaamin kliinisiä vaikutuksia, joita voivat olla voimakas sedaatio, joka voi johtaa koomaan tai kuolemaan, tai kliinisesti merkittävä hengityslama (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä:

Midatsolaamin, kuten muidenkin bentsodiatsepiinien käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä.

Samanaikaisen opioidien käytön riskit:

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

Kotiuttamiskriteerit

Midatsolaamia saaneet potilaat voidaan kotiuttaa sairaalasta tai vastaanotolta ainoastaan hoitavan lääkärin suosituksesta ja vain hoitajan saattamana. On suositeltavaa, että kotiutetulla potilaalla on saattaja kotimatalle.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml:n eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Midatsolaami metaboloituu CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä.

CYP3A4:n estäjät voivat lisätä ja CYP3A4:n induktorit vähentää midatsolaamin plasmapitoisuuksia ja siten myös midatsolaamin vaikutuksia, jolloin annosta on sovittava sen mukaisesti.

Suun kautta annetun midatsolaamin farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien ja induktorien kanssa ovat voimakkaampia kuin laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin, koska

CYP3A4:ä on läsnä myös yleisessä ruoansulatuskanavassa. Suun kautta tapahtuvan annostelun yhteydessä sekä systeeminen puhdistuma että hyötyosuus muuttuvat, kun taas parenteraalisen annostelun yhteydessä muutosvaikutus kohdistuu vain systeemiseen puhdistumaan.

Laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin kerta-annoksen jälkeinen CYP3A4:n eston vaikutus maksimaaliseen kliiniseen vaikutukseen on vähäistä, joskin vaikutuksen kesto saattaa pitkittyä. Midatsolaamin pitkäaikaisen annostelun jälkeen niin vaikutuksen voimakkuus kuin sen kestoikin lisääntyvät CYP3A4:n eston ansiosta.

Tutkimuksia CYP3A4:n moduloivasta vaikutuksesta midatsolaamin farmakokinetiikkaan rektaalisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen ei ole saatavilla. Näiden yhteisvaikutusten odotetaan olevan vähemmän voimakkaita rektaalisen annostelun kuin oraalisen annostelun yhteydessä, koska rektaalisisäisessä annostelussa ruoansulatuskanava ohitetaan. Sen sijaan CYP3A4:n moduloivassa vaikutuksessa lihaksensisäisen annostelun ja laskimonsisäisen annostelun jälkeen ei luultavasti ole suuriakaan eroja.

Kun midatsolaamia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjän kanssa, midatsolaamin kliiniset vaikutukset saattavat olla voimakkaampia ja kestää pidempään, jolloin pienempi annos on ehkä tarpeen. Kliinisten vaikutusten sekä elintoimintojen huolellinen seuranta on siksi suositeltavaa midatsolaamia käytettäessä, ottaen huomioon, että vaikutukset saattavat olla voimakkaampia ja kestää kauemmin CYP3A4:n estäjän samanaikaisen käytön yhteydessä, vaikka niitä annettaisiin vain kerran. Varsinkin suurten midatsolaamiannosten tai pitkäaikaisten midatsolaami-infuusioiden anto tehokkaita CYP3A4:n estäjiä saaville potilaille, esim. tehohoidossa, saattaa johtaa pitkäkestoisiin hypnoottisiin vaikutuksiin, toipumisen viivästyneeseen ja hengityslamaan, mikä vaatii annoksen säätämistä. Midatsolaamin vaikutus saattaa olla heikompia ja kestää lyhyempään, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP3A:n induktorin kanssa, jolloin suurempi annos voi olla tarpeen.

Mitä induktioon tulee, on otettava huomioon, että induktioprosessissa kestää useita päiviä ennen kuin lääkkeen huippuvaikutus saavutetaan ja myös useita päiviä ennen kuin sen vaikutus häviää. Toisin kuin useamman päivän kestäväällä induktorihoitolla, lyhytaikaishoidolla) odotetaan olevan vähemmän ilmeisiä lääke-lääke-yhteisvaikutuksia (DDI) midatsolaamin kanssa. Voimakkaiden induktorien kohdalla ei kuitenkaan voida sulkea pois relevantin induktion mahdollisuutta lyhytaikaisen hoidon jälkeen.

Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaa.

CYP3A:n estäjät

Atsolisienilääkkeet

- Ketokonatsoli kohotti laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin plasmapitoisuuden viisinkertaiseksi ja pidensi sen lopullisen puoliintumisajan noin kolminkertaiseksi. Jos parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa, tämä on tehtävä tehohoitoyksikössä tai muissa vastaavissa tiloissa, joissa on valmiudet kliiniseen monitorointiin ja asianmukaiseen lääkehoitoon hengityslaman ja tai pitkittyneen sedaation varalta. Annostuksen porrastusta ja annoksen säätöä tulisi harkita, varsinkin jos midatsolaamia annetaan useampi kuin yksi i.v.-annos. Samaa suositusta voidaan soveltaa myös muihin atsolisienilääkkeisiin (katso alla), koska laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin sedatiivisten vaikutusten lisääntymistä, joskin vähemmän selvää, on raportoitu.
-
- Vorikonatsoli lisäsi laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin altistuksen (plasmapitoisuuden) 3-kertaiseksi ja pidensi sen eliminaatiopuoliintumisajan noin 3-kertaiseksi.
-

- Sekä flukonatsoli että itrakonatsoli kohottivat laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin plasmapitoisuudet 2- tai 3-kertaisiksi, ja pidensivät itrakonatsolin lopullisen puoliintumisajan 2,4-kertaiseksi ja flukonatsolin lopullisen puoliintumisajan 1,5-kertaiseksi.
-
- Posakonatsoli kohotti laskimonsisäisesti annettu midatsolaamin plasmapitoisuudet noin 2-kertaisiksi.
- On syytä pitää mielessä, että suun kautta annetun midatsolaamin altistus tulee olemaan huomattavasti suurempi kuin edellä mainitut, varsinkin ketokonatsolin, itrakonatsolin ja vorikonatsolin kanssa.

Midatsolaamiapulleja ei ole tarkoitettu suun kautta annettavaksi.

Makrolidiantibiootit

- Erytromysiini kohotti laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin plasmapitoisuudet noin 1,6-2-kertaisiksi, ja pidensi midatsolaamin lopullisen puoliintumisajan 1,5-1,8-kertaiseksi.
- Klaritromysiini kohotti midatsolaamin plasmapitoisuudet jopa 2,5-kertaisiksi ja pidensi sen lopullisen puoliintumisajan 1,5-2-kertaiseksi.

Lisätietoja suun kautta annettavasta midatsolaamista

- Telitromysiini nosti suun kautta otetun midatsolaamin tasot 6-kertaisiksi.
- Roksitromysiini: Vaikka tietoja roksitromysiinin käytöstä laskimonsisäisesti annettavan midatsolaamin kanssa ei ole saatavilla, sen lievä vaikutus suun kautta annettavan midatsolaamitabletin lopulliseen puoliintumisaikaan (joka pitenee 30 %) viittaisi siihen, että roksitromysiinillä on vain vähäinen vaikutus laskimonsisäisesti annettavaan midatsolaamiin.

Laskimonsisäinen anestesia

Laskimoon annettu propofoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin AUC:tä ja puoliintumisaikaa 1,6-kertaiseksi.

Proteaasinestäjät

Sakinaviiri ja muut ihmisen immuunipuutosvirusten (HIV)proteaasinestäjät: Midatsolaamin yhteiskäyttö proteaasinestäjien kanssa saattaa kohottaa sen pitoisuutta huomattavasti. Kun laskimonsisäisesti annettavaa midatsolaamia annettiin yhdessä ritonaviriitehosteen lopinaviirin kanssa, laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin plasmapitoisuudet, samoin kuin sen lopullinen puoliintumisaika lisääntyivät 5,4-kertaisiksi. Jos parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia annetaan yhdessä HIV-proteaasinestäjien kanssa, hoitotilojen on oltava edellä atsolisieniläkkeitä/ ketokonatsolia käsittelevässä kohdassa kuvatun mukaiset.

Hepatiitti C viruksen (HCV) proteaasinestäjät: Bosepreviiri ja telapreviiri vähentävät midatsolaamin puhdistumaa. Tämä vaikutus johti 3,4-kertaiseen midatsolaamin AUC:n nousuun laskimonsisäisen annon jälkeen ja pidensi sen eliminaation puoliintumisajan 4-kertaiseksi.

Lisätietoja suun kautta annettavasta midatsolaamista

Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin plasmapitoisuuksien odotetaan olevan merkittävästi suuremmat midatsolaamia suun kautta annettaessa. Tämän vuoksi proteaasinestäjiä ei saa antaa yhdessä suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa.

Kalsiumkanavan salpaajat

- Diltiatseemi: Diltiatseemin kerta-annos annettuna potilaille, joilla oli sepelvaltimon ohitusreikä, lisäsi laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 25 %:lla ja pidensi

midatsolaamin lopullista puoliintumisaikaa 43 %:lla. Tämä alle 4-kertainen nousu nähtiin suun kautta tapahtuneen midatsolaamin annostelun jälkeen.

Lisätietoja suun kautta annettavasta midatsolaamista

- Verapamiili: Verapamiili kohotti suun kautta annettavan midatsolaamin plasmapitoisuudet 3-kertaisiksi. Midatsolaamin lopullinen puoliintumisaika piteni 41 %:lla verapamiilin vaikutuksesta.

Muut lääkkeet/kasvirohdosvalmisteet

- Atorvastatiini kohotti laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin plasmapitoisuudet 1,4-kertaisiksi verrokkiryhmään verrattuna.
- Laskimonsisäinen fentanyyli on heikko midatsolaamin eliminaation estäjä: laskimonsisäisen midatsolaamin AUC ja puoliintumisaika nousi 1,5-kertaiseksi fentanyylin läsnä ollessa.

Lisätietoja suun kautta annettavasta midatsolaamista

- Nefatsodoni kohotti suun kautta annettavan midatsolaamin plasmapitoisuudet 4,6-kertaisiksi ja pidensi midatsolaamin lopullisen puoliintumisajan 1,6-kertaiseksi.
- Aprepitantti kohotti annosriippuvaisesti suun kautta annettavan midatsolaamin plasmapitoisuudet 3,3-kertaisiksi, kun sitä annettiin 80 mg/vrk, ja pidensi midatsolaamin lopullisen puoliintumisajan noin 2-kertaiseksi.

CYP3A-entsyymejä indusoivat lääkkeet

- Rifampisiini vähensi laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 60 %:lla, kun rifampisiinia oli annettu 600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan. Lopullinen puoliintumisaika lyheni noin 50-60 %.
- Tikagrelori on heikko CYP3A:n indusoija, ja sillä on vain pieni vaikutus laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin (- 12 %) ja 4-hydroksimidatsolaamin (- 23 %) altistuksiin.
-

Lisätietoja suun kautta annettavasta midatsolaamista

- Rifampisiini vähensi suun kautta annetun midatsolaamin plasmapitoisuuksia 96 %:lla terveillä tutkittavilla eikä sillä ollut lähes lainkaan psykomotorisia vaikutuksia.
- Karbamatsepiini / fenytoiini: Toistetut karbamatsepiini- tai fenytoiiniannokset johtivat suun kautta annettavan midatsolaamin plasmapitoisuuksien pienenemiseen jopa 90 %:lla ja sen lopullisen puoliintumisajan lyhenemiseen 60 %:lla.
- Hyvin voimakas CYP3A4:n induktio, joka nähtiin mitotaanin ja entsalutamidin annon jälkeen, johti selvään ja pitkäkestoiseen midatsolaamitasojen laskuun syöpäpotilailla. Suun kautta annetun midatsolaamin AUC laski 5 %:lla ja 14 %:lla normaaliarvoista vastaavasti.
- Klobatsaami ja efavirensi ovat heikkoja midatsolaamin metabolian indusioijia, ja ne laskevat emoyhdisteen AUC:tä noin 30 %:lla. Tämä johtaa 4-5-kertaiseen nousuun aktiivisen metaboliitin (1'-hydroksimidatsolaami) suhteessa emoyhdisteeseen, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.
- Vermurafenibi moduloi CYP isotsyymejä ja indusoi CYP3A4:ä lievästi: toistuva annostelu aiheutti keskimäärin 32 %:n suun kautta annetun midatsolaamin altistuksen laskun (enintään 80 %:lla tutkittavista).

Kasvirohdosvalmisteet ja ruoka

- Mäkikuisma (*Hypericum*) vähensi midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 20-40 % ja lyhensi sen lopullista puoliintumisaikaa noin 15-17 %:lla. Mäkikuisman CYP3A4:ä indusoiva vaikutus saattaa vaihdella riippuen siitä, mitä erityistä mäkikuismautetta käytetään.

Lisätietoja suun kautta annettavasta midatsolaamista

Kversetiinilla (myös ginkgo biloban sisältämä) ja panax ginsengilla on molemmilla entsyymi-induktiovaikutuksia, ja ne vähensivät altistusta midatsolaamille sen oraalisen annostelun jälkeen 20-30 %:lla.

Akuutti proteiiniin sitoutumisen syrjäytys

- Valproehappo: vapaan midatsolaamin pitoisuusden kohoamista sen seurauksena, että valproehappo syrjäyttää plasman proteiinien sitoutumista, ei voi poissulkea. Tällaisen interaktion kliinistä merkitystä ei tunneta.

Farmakodynaamiset lääke-lääke -yhteisvaikutukset (DDI)

Midatsolaamin ja muiden sedatiivien / hypnoottisten lääkkeiden ja keskushermostoa lamaavien lääkkeiden (alkoholi mukaan lukien) samanaikainen käyttö johtaa todennäköisesti sedatiivisen vaikutuksen voimistumiseen ja sydän-hengityslamaan.

Tällaisia lääkkeitä ovat opiaattijohdannaiset (käytetäänpä niitä sitten kipulääkkeinä, yskänärsytystä lievittävinä lääkkeinä tai korvaavina lääkkeinä), psykoosilääkkeet, muut anksiolyyttinä/hypnooteina käytettävät bentsodiatsepiinit, barbituraatit, propofoli ja ketamiini; sedatiiviset masennuslääkkeet, vanhemmat H1 antihistamiinit ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat lääkkeet. Alkoholilla saattaa merkittävästi voimistaa midatsolaamin sedatiivista vaikutusta. Alkoholin käyttöä kehoitetaan voimakkaasti välttämään midatsolaamin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Midatsolaami pienentää inhalaatioanesteettien pienintä alveolaarista pitoisuutta (MAC-arvoa) .

Opioidit:

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Midatsolaamin turvallisesta käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet teratogeenistä vaikutusta, mutta sikiötoksisuutta on havaittu kuten muillakin bentsodiatsepaameilla.

Midatsolaamin käytöstä raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole saatavissa tutkimustuloksia. On esitetty, että bentsodiatsepiinien käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyy kohonnut synnynnäisten epämuodostumien riski.

Suurten midatsolaamiannosten antaminen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, synnytyksen aikana tai keisarileikkauksen induktiossa on aiheuttanut haittavaikutuksia synnyttävälle äidille tai sikiölle (aspiraatoriski äidille, sydämen lyöntien epätasaisuus sikiölle, hypotonia, imemisvaikeudet, hypotermia sekä hengityksen lamaantuminen vastasyntyneelle).

Lisäksi raskauden lopulla pitkäaikaisesti bentsodiatsepiinejä käyttävien äitien vauvoille saattaa kehittyä fyysinen riippuvuus, ja riski vieroitusoireiden esiintymiselle postnataalivaiheessa on olemassa.

Näin ollen midatsolaamia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei selkeää tarvetta ole. Sen käyttöä keisarileikkauksissa tulisi myös välttää.

Riski vastasyntyneelle tulisi myös ottaa huomioon annettaessa midatsolaamia leikkauksissa raskauden loppuvaiheessa.

ImetysMidatsolaamia kulkeutuu pieninä määrinä äidinmaitoon. Imettäviä äitejä kehoitetaan keskeyttämään imetys 24 tunnin ajaksi midatsolaamin käytön jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sedaatio, amnesia, alentunut keskittymiskyky ja heikentynyt lihastoiminta voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Ennen midatsolaamin käyttöä potilaalle tulee kertoa, ettei hän saa ajaa autoa eikä käyttää koneita, ennen kuin hän on täysin toipunut. Lääkäri päättää, milloin potilas on jälleen ajokunnossa. Suositus on, että potilas kotiutetaan vain saattajan seurassa.

Riittämätön uni tai alkoholinkäyttö lisää todennäköisyyttä heikentyneeseen valppauteen (ks. kohta 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu (erittäin harvoin) midatsolaami-injektion yhteydessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

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 arviointiin

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen sokki
<i>Psykkiset häiriöt</i>	
Tuntematon	Sekavuustila, disorientaatio, tunne-elämän ja mielialahäiriöt, libidon muutokset Fyysinen lääkeriippuvuus ja vieroitusoireyhtymä Väärinkäyttö Paradoksaaliset reaktiot* mm. seuraavat; levottomuus, kiihtymys, ärtymys, hermostuneisuus, vihamielisyys, viha, aggressiivisuus, ahdistuneisuus, painajaiset, epätavalliset unet, hallusinaatiot, psykoosit, epäasiallinen käytös ja muut käyttäytymiseen liittyvät haittavaikutukset, paroksysmaalinen kiihtymys
<i>Hermosto</i>	

Tuntematon	Tahattomat liikkeet (tooniset/klooniset liikkeet ja lihasvapina)*, yliaktiivisuus* Sedaatio (pitkittynyt tai postoperatiivinen), huomiokyvyn heikentyminen, uneliaisuus, päänsärky, huimaus, ataksia, anterogradinen amnesia**, jonka kesto on suoraan verrannollinen annettuun annokseen Kouristuksia on raportoitu ennenaikaisilla vastasyntyneillä ja vastasyntyneillä Lääkkeen ottoon liittyvät kouristukset
<i>Sydän</i>	
Tuntematon	Sydänpysähdys, bradykardia
<i>Verisuonisto</i>	
Tuntematon	Hypotension, vasodilaatio, tromboflebiitti, tromboosi
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Tuntematon	Hengityslama, apnea, hengityspysähdys, dyspnea, laryngospasmi, hikka
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, kuiva suu
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
Tuntematon	Ihottuma, nokkosihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Tuntematon	Väsytys, pistokohdan punoitus, pistokohdan kipu
<i>Vammat, myrkytykset ja toimenpiteiden komplikaatiot</i>	
Tuntematon	Kaatumiset, murtumat***
<i>Sosiaaliset haitat</i>	
Tuntematon	Väkivaltaisuus*

* Tällaisia paradoksaalisia lääkereaktioita on raportoitu erityisesti lapsilla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

** Anterogradista amnesiaa voi edelleen olla toimenpiteen lopussa, ja joissakin tapauksissa on raportoitu pitkittynyttä muistinmenetystä (ks. kohta 4.4).

*** Bentsodiatsepiinien käyttäjillä on raportoitu kaatumisia ja murtumia. Kaatumisten ja murtumien riski on suurentunut niillä henkilöillä, jotka käyttävät samanaikaisesti sedatiiveja (mm. alkoholituotteet) ja iäkkäillä.

Riippuvuus:

Midatsolaamin käyttö – jopa terapeuttisilla annoksilla – voi johtaa fyysisen riippuvuuden kehittymiseen. Pitkittyneen laskimonsisäisen annon jälkeen lääkkeen keskeyttäminen, erityisesti äkillinen, voi aiheuttaa vieroitusoireita, mm. kouristuksia (ks. kohta 4.4). Väärinkäytöstä on raportoitu.

Vaikeita sydän- ja hengitysoireita on esiintynyt. Henkeä uhkaavat tapahtumat ovat yleisempiä yli 60-vuotiailla ja henkilöillä, joilla on jo ennestään hengitysvajaus tai heikentynyt sydämen toiminta, erityisesti jos injektio annetaan liian nopeasti tai jos annettu annos on 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Midatsolaami, kuten muutkin bentsodiatsepiinit aiheuttavat yleensä uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmusta. Midatsolaamin yliannostus on harvoin henkeä uhkaava, jos lääkettä käytetään yksinään, mutta se voi aiheuttaa heijasteettomuutta, apneaa, hypotensiota, kardiorespiratorista depressiota ja harvoissa tapauksissa kooman. Kooma, jos sitä esiintyy, tavallisesti kestää muutamia tunteja, mutta erityisesti iäkkäillä potilailla se voi olla pitkittynyttä ja jaksottaista. Bentsodiatsepiinien hengitystä lamaavat vaikutukset ovat vakavampia potilailla, joilla on hengityselinsairaus. Bentsodiatsepiinit lisäävät muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden (mukaan lukien alkoholin) vaikutusta.

Hoito

Seurataan potilaan vitalitoimintoja ja annetaan tukihoitoa potilaan kliinisen tilan mukaan. Potilas saattaa erityisesti tarvita oireenmukaista hoitoa kardiorespiratorisiin tai keskushermoston oireisiin.

Suun kautta otetun bentsodiatsepiinin yliannostuksessa lisääntyminen tulee estää tarkoituksenmukaisella tavalla, esim. antamalla lääkehiiltä 1-2 tunnin sisällä. Jos lääkehiiltä annetaan uneliaille potilaille, hengitysteiden suojaus on tärkeää. Sekakäytössä mahahuuhtelua voidaan harkita, mutta ei suoriteta rutiinitoimenpiteenä.

Jos keskushermostolama on vakava, voidaan harkita flumatseniilin (bentsodiatsepiiniantagonisti) käyttöä. Sitä tulisi antaa vain huolellisesti monitoroiduissa olosuhteissa. Lyhyen puoliintumisajan takia (noin yksi tunti) flumatseniilia saanutta potilasta tulee seurata vaikutuksen häviämisen jälkeen. Flumatseniilia tulee käyttää erittäin varoen, jos yliannostuksessa on mukana jokin kohtauskynnystä laskeva lääke (esimerkiksi trisykliset masennuslääkkeet). Tutustu myös flumatseniilin valmisteyhtevetoon lisätietojen saamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hypnootit ja sedatiivit (bentsodiatsepiinijohdannaiset), ATC-koodi: N05CD08.

Vaikutusmekanismi

Bentsodiatsepiinien keskeiset vaikutukset välittyvät GABAergisen transmission parantumisesta inhibitorisissa synapseissa. Bentsodiatsepiini läsnä ollessa GABA-reseptorin affiniteetti hermovälittäjäaineisiin paranee positiivisen allosterisen modulaation ansiosta, jolloin vapautuneen GABA:n vaikutus postsynaptiseen transmembraaniseen kloridi-ioni-virtaan on voimakkaampi.

Kemiallisesti midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiini-ryhmän johdannainen. Vaikka vapaa emäs on heikosti veteen liukeneva lipofiilinen aine, emäksinen tyyppi imidatsobentsodiatsepiinirengassysteemin asemassa 2 mahdollistaa sen, että midatsolaamin vaikuttava aine muodostaa vesiliukoisia suoloja happojen kanssa, jolloin muodostuu stabiili ja hyvin siedetty injektio-liuos. Tämä yhdessä nopean metaboliatransformaation kanssa on vaikutusten nopean alkamisen ja lyhyen keston syy. Matalan toksisuutensa ansiosta midatsolaamilla on laaja terapeuttinen alue.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Midatsolaamilla on hypnoottisia ja sedatiivisia vaikutuksia, joille on luonteenomaista nopea alkaminen ja lyhyt kesto. Se myös aiheuttaa anksiolyyttisiä, antikonvulsanttisia ja lihaksia relaksoivia vaikutuksia. Midatsolaami heikentää psykomotorisia toimintoja kerta-annoksen tai usean annoksen jälkeen, mutta aiheuttaa vain vähäisiä hemodynaamisia muutoksia

Lihakseen tai laskimoon annetun injektion jälkeen esiintyy lyhytaikaista anterogradista amnesiaa (potilas ei muista mitä tapahtui silloin, kun lääkkeen vaikutus oli voimakkaimmillaan).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen lihaksensisäisen injektion jälkeen

Midatsolaami absorboituu lihaskudoksesta nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 30 minuutissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus lihakseen annetun injektion jälkeen on yli 90 %.

Imeytyminen rektaalisen annostelun jälkeen

Rektaalisen annostelun jälkeen midatsolaami absorboituu nopeasti. Plasman huippupitoisuus saavutetaan noin 30 minuutissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen midatsolaamin jakautuminen tapahtuu joko yhdessä tai kahdessa vaiheessa. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,7-1,2 l/kg. Midatsolaamista 96-98 % sitoutuu plasman proteiineihin. Midatsolaami sitoutuu plasmassa pääasiassa albumiiniin. Se kulkeutuu hitaasti ja vain vähäisessä määrin aivo-selkäydinnesteeseen. Ihmisillä midatsolaamin on todettu läpäisevän istukan hitaasti ja pääsevän sikiön verenkiertoon. Pieniä määriä midatsolaamia erittyy myös äidinmaitoon. Midatsolaami ei ole lääkekuljetusproteiinien substraatti.

Biotransformaatio

Midatsolaami eliminoituu pääasiassa biotransformaation kautta. Maksan kautta annoksesta on arvioitu erittyvän noin 30-60 %. Midatsolaami hydroksyloituu sytokromi P450 CYP3A4 ja CYP3A5 -isoentsyymien välityksellä. Virtsassa ja plasmassa esiintyvä päämetaboliitti on 1'-hydroksimidatsolaami (tunnetaan myös nimellä alfa-hydroksimidatsolaami), jonka pitoisuudet plasmassa ovat 12 % midatsolaamin pitoisuuksista. 1'-hydroksimidatsolaami on farmakologisesti aktiivinen, mutta sen merkitys on vähäinen (noin 10 %) suhteessa laskimoon annetun midatsolaamin vaikutukseen.

Eliminaatio

Terveillä nuorilla vapaaehtoisilla midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on 1,5-2,5 tuntia. Metaboliitin elimination puoliintumisaika on alle 1 tunti; siksi midatsolaamin annon jälkeen emoyhdisteen ja päämetaboliitin pitoisuus laskee yhtäaikaaisesti. Plasmapuhdistuma on 300-500 ml/min. Midatsolaami erittyy pääasiassa munuaisten kautta (60-80 % injektoidusta annoksesta) glukurokonjugoituna 1'-hydroksimidatsolaamina. Alle 1 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Midatsolaamin i.v.-infusion ja bolusinjektion eliminaatiokinetiikassa ei ole eroa. Toistuva midatsolaamin anto ei indusoi biotransformaation kuuluvia lääkettä metaboloivia entsyymejä.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät potilaat

Yli 60-vuotiailla eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä jopa nelinkertaiseksi.

Lapset

Imeytyminen rektaalisen annostelun jälkeen on lapsilla samanlainen kuin aikuisilla, mutta biologinen hyötyosuus on pienempi (5-18 %). Eliminaation puoliintumisaika laskimonsisäisen ja rektaalisen annostelun jälkeen on 3-10-vuotiailla lapsilla lyhyempi (1-1,5 tuntia) kuin aikuisilla. Ero johtuu lasten suuremmasta metabolisesta puhdistumasta.

Vastasyntyneet

Eliminaation puoliintumisaika ennenaikaisilla tai täysiaikaisilla vastasyntyneillä on keskimäärin 6-12 tuntia, mikä johtuu todennäköisesti maksan epäkypsyydestä. Puhdistuma on pienempi. Vastasyntyneillä, joilla on asfyksiaan liittyvä maksan tai munuaisten vajaatoiminta, on riski, että seerumin midatsolaamipitoisuus nousee odottamattoman korkealle merkittävästi alentuneen ja vaihtelevan puhdistuman takia (ks. kohta 4.4).

Ylipainoiset

Keskimääräinen puoliintumisaika on ylipainoisilla pitempi kuin normaalipainoisilla (5,9 vs 2,3 tuntia). Korkeamman painon takia jakautumistilavuus on noin 50 % suurempi. Puhdistumassa ei ole merkittävää eroa ylipainoisilla ja normaalipainoisilla potilailla.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kirrospotilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla pitempi ja puhdistuma pienempi verrattuna terveisiin vapaaehtoisin (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Sitoutumattoman midatsolaamin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Farmakologisesti lievästi aktiivinen midatsolaamin metaboliitti, 1'-hydroksimidatsolaamiglukuronidi, joka erittyy munuaisten kautta, kumuloituu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tämä kumuloituminen aiheuttaa sedation pitkittymisen. Siksi midatsolaamia on annosteltava varovasti, ja se on titrattava haluttuun vaikutukseen (ks. kohta 4.4).

Kriittisesti sairaat potilaat

Näillä potilailla midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on jopa kuusi kertaa pitempi.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Eliminaation puoliintumisaika sydämen vajaatoimintapotilailla on pitempi kuin terveillä (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitettyjen prekliinisten tietojen lisäksi ei ole saatavissa muita, lääkäreille oleellisia, prekliinisiä tutkimustuloksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopivuus on varmistettava ennen käyttöä, jos valmiste aiotaan sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

Midatsolaami saostuu bikarbonaattia sisältävissä liuoksissa. Teoriassa midatsolaami-injektioneste on todennäköisesti epästabili neutraaleissa tai emäksisissä liuoksissa. Jos midatsolaamia sekoitetaan albumiinin, amoksisilliinatriumin, ampisilliinatriumin, bumetanidin, deksametasoninatriumfosfaatin, dimenhydrinaatin, floksasilliinatriumin, furosemidin, hydrokortisoninatriumsuksinaatin, pentobarbitaalinatriumin, perfenatsiinin, proklooriperatsiiniedisilaatin, ranitidiinin tai tiopentaalinatriumin tai trimetopriimi-sulfametoksatsolin kanssa, muodostuu heti valkoinen saostuma.

Nafsilliinatriumin kanssa muodostuu heti samentuma, ja sen jälkeen valkoinen saostuma.

Keftatsidiimin kanssa muodostuu samentuma.

Metotreksaattinatriumiin sekoitettuna muodostuu keltainen saostuma. Klonidiinihydrokloridiin sekoitus tuottaa oranssin värin. Omepratsolinatriumiin sekoitus tuottaa ruskean värin, jonka jälkeen muodostuu ruskea saostuma. Foskarneettinatriumin kanssa muodostuu kaasua.

Midatsolaamia ei myöskään saa sekoittaa asikloviirin, albumiinin, alteplaasin, asetatsolaamidinatriumin, diatsepaamin, enoksimoonin, flekainidiasetaatin, fluorourasiilin, imipeneemin, metslosilliinatriumin, fenobarbitaalinatriumin, fenytoiinatriumin, kaliumkanrenoaatin, sulbaktaminatriumin, teofylliinin, trometamoln tai urokinaasin kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus

3 vuotta

Kesto aika pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen

Midazolam Hameln 1 mg/ml, 2 mg/ml tai 5 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Laimennosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 72 tuntia 25 °C:ssa (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi kuitenkin käyttää välittömästi.

Jos niitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa.

Säilytä alle 25°C.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Midazolam Hameln 1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

Värittömät lasiampullit (tyyppi I lasia), jotka sisältävät joko 2, 5 tai 10 ml liuosta.

Pakkauskoot: 5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 2 ml/ampulli
5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 5 ml/ampulli
5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 10 ml/ampulli

Värittömät lasiset injektiopullot (tyyppi I lasia), jotka suljettu bromobutyyli kumitulpalla, Injektiopullo sisältää 50 ml liuosta.

Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 injektiopullon pakkauksissa, 50 ml/injektiopullo

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

Värittömät lasiampullit (tyyppi I lasia), jotka sisältävät joko 1, 2, 3, 5, 10 tai 18 ml liuosta.

Pakkauskoot: 5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 1 ml/ampulli
5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 2 ml/ampulli
5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 3 ml/ampulli
5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 5 ml/ampulli
5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 10 ml/ampulli
5, 10, 25, 50 ja 100 ampullin pakkaukset, 18 ml/ampulli

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopiva seuraavien infuusioliuosten kanssa

- 0,9 % natriumkloridiliuos
- 5 % dekstroosiliuos
- 10 % dekstroosiliuos
- Ringerin liuos

Nämä liukset pysyvät stabiileina 3 päivää huoneenlämmössä.

Yhteensopimattomuuksien välttämiseksi muiden liuosten kanssa Midazolam 1 mg/ml tai 5 mg/ml injektio-/infuusioliuosta tai rektaaliliuosta ei saa sekoittaa muihin kuin yllä mainittuihin infuusioliuoksiin (ks. kohta 6.2).

Injektioiliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

14718
14720

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 13. huhtikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.07.2020