

1.3.1 VALMISTEYHTEENVETO

1.3.1.1 Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektoitavaa liuosta sisältää 5 mg midatsolaamia (midatsolaamihydrokloridina)

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Aikuisilla:

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

- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

Lapsilla:

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

- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

4.2 Annostus ja antotapa

TAVANOMAINEN ANNOSTUS

Midatsolaami on voimakas sedatiivinen aine, joka vaatii titrausta ja hidasta antamista. Titrausta suositellaan vahvasti, jotta klinisen tarpeen, fyysisen tilan, iän ja muun lääkityksen mukainen haluttu sedaation taso saavutettaisiin turvallisesti. Yli 60-vuotiaalla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai pitkäaikaissairailta sekä lapsipotilailla annos tulee määrätä tarkoin, ja kunkin potilaan riskitekijät on otettava huomioon. Tavanomaiset annokset on annettu seuraavassa taulukossa 1 ja lisäohjeita on taulukkoa 1 seuraavassa tekstissä.

Taulukko 1: Midatsolaamin tavanomaiset annokset

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

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

SEDAATIOANNOS

Diagnostista tai kirurgista toimenpidettä edeltävää sedaatiota varten 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 pitkäaikaissairailta potilailla aloitusannosta on pienennettävä välille 0,5–1,0 mg ja se on annettava 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen alkamista. Uusia 0,5–1 mg:n annoksia voidaan antaa tarpeen mukaan. Koska näillä potilalla huippuvaikutus saavutetaan ehkä hitaammin, lisämidsolaami on titrattava hyvin hitaasti ja huolellisesti. 3,5 mg:aa suurempi kokonaisannos ei tavallisesti ole tarpeen.

Lapset

i.v. annostelu: Midatsolaami on titrattava hitaasti haluttuun kliiniseen vaikutukseen. 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 lisäseadaatiota tarvitaan, jatka titrausta pienin lisäyksin, kunnes sopiva sedaation taso on saavutettu. Vauvat ja alle 5-vuotiaat lapset saattavat tarvita huomattavasti suurempia annoksia (mg/kg) kuin vanhemmat lapset tai nuoret.

- Alle puolivuotiaat pediatriiset potilaat: alle puolivuotiaat ovat erityisen alttiita ilmäteiden ahtaautumiselle ja hypoventiloinnille. Siksi sedaatiota ei suositella alle puolivuotiailla.
- 0,5–5-vuotiaat pediatriiset potilaat: aloitusannos 0,05–0,1 mg/kg. Kokonaisannos 0,6 mg/kg:aan asti voi olla tarpeen halutun lopputuloksen saavuttamiseksi, mutta

kokonaisannos ei saisi olla suurempi kuin 6 mg. Suurempiin annoksiin saattaa liittyä pitkittynyt sedaatio ja hypoventiloinnin riski.

- 6–12-vuotiaat pediatriiset potilaat: aloitusannos 0,025–0,05 mg/kg. Kokonaisannos 0,4 mg/kg:aan (maksimi 10 mg) asti voi olla tarpeen. Suurempiin annoksiin voi liittyä pitkittynyt sedaatio ja hypoventiloinnin riski.
- 12–16-vuotiaat pediatriiset potilaat: annos sama kuin aikuisilla.

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

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

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

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

Annostelu anestesiassa

Esilääkitys

Vähän ennen toimepidettä annettu midatsolaamiesilääkitys 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, syväälle laajaan lihasmassaan 20–60 ennen anestesian induktiota, tai lapsilla mieluummin rektaalisesti (katso jäljempää tekstiä). Potilaiden huolellinen ja jatkuva seuranta esilääkityksen antamisen jälkeen on välttämätöntä, koska herkkyydessä on yksilöllistä vaihtelua ja yliannostus on mahdollinen.

Aikuiset

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

Pediatriiset potilaat

Vastasyntyneet ja alle puolivuotiaat lapset:

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

Yli puolivuotiaat lapset

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

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

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

INDUKTIO

Aikuiset

Käytettäessä 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 pitkäaikaissairailla 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 muuten heikko kunto, tarvitsevat tavallisesti vähemmän midatsolaamia induktioon. 0,15–0,25 mg/kg:n aloitusannos on yleensä riittävä.

SEDATIIVINEN KOMPONENTTI YHDISTELMÄANESTESIASSA

Aikuiset

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

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

SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

Haluttu sedaation taso saavutetaan asteittaisella 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 on ehkä pitänyt nostaa.

Vastasyntyneet ja alle puolivuotiaat lapset

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

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

Hengitystiheyttä ja happisaturaatiota tulee seurata huolellisesti.

Yli puolivuotiaat lapset

Intuboiduilla ja 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 0,06–0,12 mg/kg/h (1–2 µg/kg/min). Infuusinopeutta voidaan suurentaa tai pienentää (yleensä 25 %:lla aloitus- tai jatkoinfuusionopeudesta) tarpeen mukaan, tai lisää i.v. midatsolaamiannoksia voidaan antaa halutun vaikutuksen voimistamiseksi tai ylläpitämiseksi.

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

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

Käyttö erityisryhmissä

Heikentynyt munuaistoiminta

Potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), midatsolaamiin voi liittyä syvempi ja pidempikestoinen sedaatio ja mahdollisesti myös kliinisesti merkittävä hengityksen sekä sydämen ja verisuonten toiminnan lamaantuminen. Midatsolaamia on siksi annosteltava varoen tällä potilasryhmällä ja annos on titrattava haluttuun vaikutukseen (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 10ml/min) sitoutumattoman Midazolamin farmakokinetiikka yksittäisen laskimonsisäisen annoksen jälkeen on samankaltainen kuin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä todettu. Pidempikestoisessa infuusiosta tehohoitopotilailla kuitenkin keskimääräinen sedatiivinen vaikutus munuaisten toimintahäiriöryhmässä oli huomattavasti voimakkaampi todennäköisimmin 1'-hydroksimidatsolaamiglukuronidin kertymisen takia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Heikentynyt maksatoiminta

Heikentynyt maksatoiminta alentaa i.v. midatsolaamiin puhdistumaa ja pidentää terminaalista puoliintumisaikaa. Siksi kliiniset vaikutukset potilailla, joilla on heikentynyt maksatoiminta, saattavat olla voimakkaampia ja kestää pidempään. Tarvittavaa midatsolaamiannosta voidaan pienentää, ja vitaalitoimintoja tulee seurata huolella. (Ks. kohta 4.4).

Lapset

Katso ylläolevaa tekstiä ja kohtaa 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sedaatio 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, hengityksen ja/tai sydämen pysähtyminen. Tällaisia henkeä uhkaavia haittatapahtumia esiintyy todennäköisemmin, jos injektio annetaan liian nopeasti ja jos liian suuri annostellaan (ks. kohta 4.8).

Bentsodiatsepiineja ei suositella psykoottisen sairauden ensisijaiseksi hoidoksi.

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

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

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

Eryistä varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa midatsolaamia riskipotilaille:

- Yli 60-vuotiaat aikuiset
- pitkäaikaissairaat ja heikkokuntoiset potilaat.
- potilaat, joilla on krooninen hengityksen vajaatoiminta
- potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta
- potilaat, joilla on heikentynyt maksatoiminta (bentsodiatsepiinit saattavat laukaista enkefalopatian tai pahentaa sitä potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksatoiminta)
- potilaat, joilla on heikentynyt sydämen toiminta
- pediatriiset potilaat, erityisesti kardiovaskulaarisesta epästabiliudesta kärsivät.

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

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

Toleranssi

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 huumeiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.8).

Vieroitusoireet

Pidempikestoisen tehohoidossa tapahtuvan midatsolaamihoidon aikana voi kehittyä fyysinen riippuvuus. Siksi äkillistä hoidon lopetusta seuraa vieroitusoireet. Seuraavia oireita voi esiintyä: päänsärky, ripuli, lihaskipu, äärimmäinen ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys, unihäiriöt, mielialan muutokset, harhaisuus ja kouristukset. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä seuraavia oireita: depersonalisaatio, raajojen tunnottomuus ja kihelmöinti, yliherkkyys valolle, melulle ja fyysiselle kosketukselle. Koska vieroitusoireiden riski on suurempi äkillisen hoidon lopetuksen jälkeen, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

Amnesia

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä hoitoannoksilla. Sen riski suurenee suuremmilla annoksilla. (usein tämä vaikutus on toivottava ennen kirurgista ja diagnostista toimenpidettä tai sen aikana), jonka kesto on suoraan verrannollinen annokseen. Sen riski suurenee suuremmilla annoksilla. Pitkittynyt amnesia voi tuottaa ongelmia poliklinikkapotilaille, 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), yliaktiivisuutta, vihamielisyyttä, harhaluuloja, vihaa, aggressiivisuutta, ahdistuneisuutta, painajaisia, hallusinaatioita, psykooseja, asiatonta käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia, kiihtymys- ja väkivaltakohtauksia on raportoitu midatsolaamihoidon yhteydessä. Tällaisia reaktioita voi esiintyä, jos annokset ovat suuria ja/tai ne annetaan nopeasti. Eniten tällaisia reaktioita on raportoitu esiintyvän lapsilla ja vanhuksilla. Jos tällaisia tapahtumia ilmenee, lääkkeen käytön lopettamista on harkittava.

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

Midatsolaamiampulleja on käytettävä erittäin varoen uniapneaa sairastavien potilaiden hoidossa ja potilaita on tarkkailtava säännöllisesti.

Keskokset ja vastasyntyneet

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

Nopeaa injisointia tulee välttää vastasyntyneillä.

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

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

Alle puolivuotiaat pediatriiset potilaat:

Tässä ryhmässä midatsolaamin ainoa käyttöaihe on sedaatio tehohoidossa.

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

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, joka voi johtaa koomaan tai kuolemaan, tai kliinisesti merkittävän hengityslaman (ks. kohta 4.5).

Alkoholin tai huumeiden väärinkäyttö taustalla:

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 CYP3A4-entsyymien kautta.

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

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

Yksittäisen i.v. midatsolaamiannoksen 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 läsnäollessa.

CYP3A4-entsyymien midatsolaamin farmakokinetiikkaa moduloivasta vaikutuksesta rektaalisen ja intramuskulaarisen annostelun jälkeen ei ole käytettävissä tutkimuksia. On odotettavissa, että nämä yhteisvaikutukset eivät ole niin selviä rektaalisisäisessä kuin oraalisisäisessä

annostelussa, koska mahasuolikanava ohitetaan, kun taas intramuskulaarisessa annostelussa CYP3A4-modulaation vaikutukset eivät merkittävästi eroa laskimonsisäisestä annostelusta.

Annettaessa samanaikaisesti CYP3A4-estäjää midatsolaamin kliiniset vaikutukset voivat olla vahvempia tai kestää pidempään ja pienempi annos voi olla tarpeen. Eritoten suurten Midatsolaami-annosten tai pitkäkestoisten infuusioiden antaminen voimakkaita CYP3A4-estäjiä saaville potilaille esimerkiksi tehohoidon aikana voi aiheuttaa pitkään kestäviä hypnoottisia vaikutuksia ja hengityksen lamaantumista vaatiessa siten annoksen säätämistä. CYP3A4-estäjän ja midatsolaamin samanaikaisen käytön aikana on suositeltavaa seurata huolellisesti kliinisiä vaikutuksia ja elintoimintoja. Midatsolaamin ja CYP3A4:ää estävien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 2.

Midatsolaamin kliiniset vaikutukset voivat olla heikompia ja kestää vähemmän aikaa, kun sitä käytetään yhdessä CYP3A4:n indusoijan kanssa ja suurempi annos voi olla tarpeen. Midatsolaamin ja CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 3.

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 lyhytkestoisenkaan hoidon jälkeen ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokineetiikkaa.

- **Taulukko 2: Yhteisvaikutukset midatsolaamin ja CYP3A-entsyymiä estävien lääkkeiden välillä**

-

Lääke	Yhteisvaikutus laskimoon annetun Midazolam Accord -valmisteen kanssa ^a
Atsoli-sienilääkkeet^b	
Ketokonatsoli, vorikonatsoli	Ketokonatsoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 5-kertaisiksi ja vorikonatsoli 3–4-kertaisiksi, samalla kun terminaalinen puoliintumisaika piteni 3-kertaiseksi. Jos parenteraalista midatsolaamia annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP3A-estäjän kanssa, se tulee tehdä tehohoitoyksikössä tai vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa kliininen tarkkailu ja oikea lääkehoito mahdollisessa hengityslamassa ja/tai pitkittyneessä sedaatiassa 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, sillä voimistuneita sedatiivisia i.v. midatsolaamin vaikutuksia, vaikkakin vähemmän, on raportoitu.
Flukonatsoli, itrakonatsoli	Flukonatsoli ja itrakonatsoli nostivat molemmat laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 2–3-kertaisiksi, ja itrakonatsoli pidensi terminaalisen puoliintumisajan 2,4-kertaiseksi ja flukonatsoli 1,5-kertaiseksi.

<u>Posakonatsoli</u>	Posakonatsolinosti laskimonsisäisen midatsolaamin pitoisuuksia noin 2-kertaisiksi.
Makrolidiantibiootit	
Erytromysiini	Erytromysiini nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 1,6–2-kertaisiksi ja pidensi midatsolaamin terminaalisen puoliintumisajan 1,5–1,8-kertaiseksi.
Klaritromysiini	Klaritromysiini nosti midatsolaamin plasmapitoisuudet 2,5-kertaisiksi ja pidensi terminaalisen puoliintumisajan 1,5–2-kertaiseksi.
Telitromysiini, roksitromysiini	<u><i>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</i></u> Telitromysiini nosti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuudet 6-kertaisiksi. Koska roksitromysiinistä i.v. midatsolaamin kanssa ei ole saatavissa tietoa, lievä vaikutus suun kautta otetun midatsolaamitabletin terminaaliseen puoliintumisaikaan, joka piteni 30 %, osoittaa, että roksitromysiinin vaikutukset i.v. midatsolaamiin lienevät vähäisiä.
Laskimonsisäiset anesteetit	
Propofoli	Laskimonsisäinen propofoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuudet 1,6-kertaisiksi
Proteasain estäjät^c	
<u>Sakinaviiri ja muut HIV (ihmisen immuunivirus) -proteasain estäjät</u>	Proteasain estäjien samanaikainen antaminen voi aiheuttaa midatsolaamipitoisuuden suuren nousun. Annosteltaessa samanaikaisesti ritonaviiri-boosteria, lopinaviiria, laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuudet nousivat 5,4-kertaisiksi, ja terminaalisen puoliintumisajan piteneminen oli samanlainen. Jos parenteraalista midatsolaamia annetaan samanaikaisesti HIV-proteasain estäjien kanssa, hoidossa on noudatettava atsoli-sienilääkkeistä edellä annettuja ohjeita.
<u>Hepatiitti C-viruksen (HCV) proteasain estäjät</u>	Bosepreviiri ja telapreviiri pienentävät midatsolaamin puhdistumaa. Tämä vaikutus johtui midatsolaamin AUC-arvon suurenemisesta 3,4-kertaiseksi laskimonsisäisen annon jälkeen ja pidensi sen eliminaation puoliintumisajan 4-kertaiseksi.
Kalsiumkanavan salpaajat	
Diltiatseemi	Yksittäinen annos diltiatseemia sepelvaltimoiden ohitusleikkauksipotilaille nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 25 %:lla, ja terminaalinen puoliintumisaika piteni 43 %:lla. Tämä oli vähemmän kuin midatsolaamin oraalisen annon jälkeen havaittu 4-kertainen nousu.

Verapamiili	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Verapamiili nosti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 3-kertaisiksi. Midatsolaamin terminaalinen puoliintumisaika piteni 41 %:lla
Histamiini H2 antagonistit	
Simetidiini	Simetidiini lisäsi midatsolaamin vakaan tilan pitoisuutta plasmassa 26 %.
<u>Muut lääkkeet/yrtit</u>	
Atorvastatiini	Atorvastatiini nosti i.v. midatsolaamin plasmapitoisuuksia 1,4-kertaisiksi kontrolliryhmään verrattuna.
Fentanyl	Laskimonsisäinen fentanyl on midatsolaamin eliminaation heikko estäjä. Laskimonsisäisen midatsolaamin AUC-arvo ja puoliintumisaika suurenevät 1,5-kertaisiksi fentanyylin käytössä.
Nefatsodoni	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Nefatsodoni nosti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 4,6-kertaisiksi ja sen terminaalinen puoliintumisaika piteni 1,6-kertaiseksi.
Tyrosiinikinaasin estäjät	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Tyrosiinikinaasin estäjien on osoitettu olevan voimakkaita CYP3A4-estäjiä <i>in vitro</i> (imatinibi) tai <i>in vivo</i> (idelalisibi). Idelalisibin samanaikaisen annon jälkeen oraalisen midatsolaamin altistus suureni keskimäärin 5,4-kertaiseksi.
NK1-reseptorin antagonistit	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> NK1-reseptorin antagonistit (aprepitantti, netupitantti, kasoprepitantti) nostivat annosriippuvaisesti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia jopa noin 2,5–3,5-kertaisiksi ja pidensivät terminaalisen puoliintumisajan noin 1,5–2-kertaiseksi.
<u>Muut</u>	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Useiden lääkkeiden ja rohdosten ja midatsolaamin eliminaation välillä havaittiin olevan heikko yhteisvaikutus, josta seurasi samanaikaisia muutoksia midatsolaamin altistuksessa (< 2-kertainen muutos AUC-arvossa) (everolimuusi, siklosporiini, simepreviiri, propiveriini). Näiden heikkojen yhteisvaikutusten odotetaan edelleen voimistuvan laskimonsisäisen annon jälkeen. Fluvoksamiini nosti hieman oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuden (28 %) ja kaksinkertaisti puoliintumisajan. Klortsoksatson vähentää CYP3A:n tuottaman metaboliitin 1-hydroksimidatsolaamin (tunnetaan myös nimellä alfa-hydroksimidatsolaami) suhdetta myös midatsolaamiin CYP3A: ta estävän vaikutuksensa vuoksi.

-
- ^a Joidenkin yhteisvaikutusten osalta on tarjolla lisätietoja suun kautta annetun midatsolaamin käytöstä. Yhteisvaikutukset CYP3A-estäjien kanssa ovat voimakkaampia oraalisen midatsolaamin

kuin i.v. midatsolaamin käytön yhteydessä. Midatsolaamiampulleja ei ole tarkoitettu oraaliseen antoon.

- ^b Jos midatsolaamia annetaan oraalisesti atsoli-sienilääkkeen kanssa (etenkin ketokonatsolin, itrakonatsolin tai vorikonatsolin kanssa), sen altistus on huomasti suurempi laskimonsisäiseen antoon verrattuna.
- ^c Muita CYP3A-estäjiä koskevien tietojen perusteella midatsolaamin plasmapitoisuuksien odotetaan olevan merkittävästi suurempia, kun midatsolaamia annetaan oraalisesti. Näin ollen proteaasin estäjiä ei pidä antaa samanaikaisesti oraalisesti annetun midatsolaamin kanssa.

• **Taulukko 3: Yhteisvaikutukset midatsolaamin ja CYP3A-entsyymiä indusoivien lääkkeiden välillä 3:**

Lääke	Yhteisvaikutus laskimonsisäisen midatsolaamin kanssa ^a
Rifampisiini	Rifampisiini laskee laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 60 %:lla 7 vuorokauden jälkeen 600 mg o.d. rifampisiinin antamisen jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika lyheni noin 50–60 %:lla. <i>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</i> Rifampisiini alensi oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 96 % terveillä henkilöillä, ja sen psykomotoriset vaikutukset hävisivät melkein kokonaan.
Karbamatsepiini, fenytoiini	<i>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</i> Toistetut karbamatsepiini- ja fenytoiiniannokset aiheuttivat jopa 90 prosentin laskun oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksissa ja lyhensivät terminaalista puoliintumisaikaa 60 %:lla.
Mitotaani, entsalutamidi	<i>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</i> Mitotaanin tai entsalutamidin annon jälkeen todettu hyvin voimakas CYP3A4-entsyymin induktio johti midatsolaamipitoisuuksien merkittävään ja pitkäkestoiseen pienenemiseen syöpäpotilailla. Oraalisesti annetun midatsolaamin AUC-arvot vähenivät 5 %:iin ja 14 %:iin normaaleista arvoista.
Tikagrelori	Tikagrelori on heikko CYP3A4:n indusoija, ja sillä on vain vähäinen vaikutus laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin (-12 %) ja 4-hydroksimidatsolaamin (-23 %) altistuksiin.
Klobatsaami, efavirentsi	<i>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</i> Klobatsaami ja efavirentsi ovat midatsolaamin metabolian heikkoja indusoijia ja vähentävät kanta-aineen AUC-arvoa noin 30 %:lla. Tämä johtaa aktiivisen metaboliitin (1'-hydroksimidatsolaamin) ja kanta-aineen välisen suhteen suurenemiseen 4,5-kertaiseksi, mutta sen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Vemurafenibi	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Vemurafenibi moduloi CYP-isoentsyymejä ja indusoi CYP3A5-entsyymiä lievästi. Toistuvien annosten anto johti oraalisen midatsolaamin altistuksen suurenemiseen keskimäärin 39 %:lla (enintään 80 % yksittäisillä potilailla).
Yrtit ja ruoka	
Mäkikuisma	Mäkikuisma laskee midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 20–40 %:lla ja lyhensi terminaalista puoliintumisaikaa noin 15–17 %:lla. Riippuen tietyn mäkikuismauutteen laadusta CYP3A4:ää indusoiva vaikutus saattaa vaihdella.
Kversetiini	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Sekä kversetiinillä (jota myös neidonhiuspuu sisältää) että kiinanginsengillä on heikko entsyymiä indusoiva vaikutus, ja ne vähentävät oraalisesti annettua midatsolaamin altistusta noin 20–30 %:lla.
Echinacea purpurea	<u>Echinacea purpurea -uute vähentää midatsolaamin i.v. pitoisuudet plasmassa 20 % (AUC) ja puoliintumisajan 42 %.</u>

-
- ^a Joidenkin yhteisvaikutusten osalta on tarjolla lisätietoja suun kautta annetun midatsolaamin käytöstä. Yhteisvaikutukset CYP3A-estäjien kanssa ovat voimakkaampia oraalisen midatsolaamin kuin i.v. midatsolaamin käytön yhteydessä. Midatsolaamiampulleja ei ole tarkoitettu oraaliseen antoon.

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

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 Hedelmällisyys, 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. Bentsodiatsepiinien käyttöön raskauden ensimmäisellä kolmanneksella on esitetty liittyvän synnynäisten epämuodostumien suurentunut riski.

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

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

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

Vastasyntyneille koitava 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

Midatsolaami vaikuttaa suuresti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

Riittämätön uni ja alkoholin nauttiminen voivat suurentaa heikentyneen huomiokyvyn todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa 4 on yhteenveto haittavaikutuksista, joita on on raportoitu (esiintyvyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) injisoidun midatsolaamin yhteydessä:

Esiintymistiheys on seuraava:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$;

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 4: Yhteenveto haittavaikutuksista

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Esiintymistiheys tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen sokki
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Sekavuus, desorientaatio, tunne-elämän ja mielialan häiriöt, libidon muutokset, Fyysinen lääkeriippuvuus ja vieroitusoireyhtymä Väärinkäyttö Paradoksaaliset reaktiot, kuten levottomuus, kiihtymys, ärtyneisyys, hermostuneisuus, vihamielisyys, viha, aggressiivisuus, ahdistuneisuus, painajaiset, poikkeavat unet, hallusinaatiot, psykoosit, asiaton käyttäytyminen ja muut käyttäytymiseen liittyvät haittavaikutukset, kiihtymysoireet
<i>Hermosto</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Tahattomat liikkeet (mukaan lukien tooniset/klooniset liikkeet ja lihasten vapina)*, yliaktiivisuus* Sedaatio (pitkittynyt ja leikkauksen jälkeinen), tarkkaavaisuuden heikentyminen, uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, ataksia, anterogradinen amnesia**, jonka kesto on suoraan verrannollinen annettuun annokseen Kouristuksia on raportoitu keskosilla ja vastasyntyneillä Vieroitukseen liittyvät kouristukset
<i>Sydän</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Sydämen pysähdys, bradykardia
<i>Verisuonisto</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Hypotensio, vasodilataatio, laskimontukko-tulehdus, verisuonitukkeuma
<i>Hengityselimet</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 toimeenpiteen lopussa ja muutamissa tapauksissa on raportoitu pitkittyntä amnesiaa (ks. kohta 4.4).

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

Heikentynyt munuaistoiminta: Haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Kuten muutkin bentsodiatsepiinit, myös midatsolaami aiheuttaa usein uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmusta. 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 keskushermosto vaikutuksiin.

Jos lääke on otettu suun kautta, lisääntyminen tulee estää sopivin menetelmin, esimerkiksi antamalla 1–2 tunnin kuluessa aktiivihiltä. Käytettäessä aktiivihiltä 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 flumatseniiliä saaneet potilaat tarvitsevat seurantaa sen vaikutuksen loputtua. Flumatseniiliä tulee käyttää erittäin varoen sellaisten lääkeaineiden läsnäollessa, jotka alentavat kohtauskynnystä (esimerkiksi trisykliset antidepressantit). Katso flumatseniilin määräysohjeista lisätietoja tämän lääkeaineen oikeasta käytöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

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

Vaikutustapa

Bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutukset välittyvät inhiboivien synapsien GABAergisen neurotransmission tehostumisen kautta. Bentsodiatsepiinit tehostavat GABA-reseptorin affiniteettiä neurotransmitteriin positiivisen allosteerisen modulaation myötä, mikä johtaa vapautuneen GABA:n vaikutusten voimistumiseen postsynaptisen kalvon kloridi-ionikanavassa.

Kemiallisesti midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiiniryhmän johdos. Emäksinen tyyppi imidatsobentsodiatsepiinirenkaan 2-asemassa mahdollistaa sen, että midatsolaamin aktiiviset aineosat muodostavat vesiliukoisia suoloja happojen kanssa muodostaen stabiilin ja hyvin siedetyn injektioneesten. Fysiologisessa pH:ssa diatsepiinirengas sulkeutuu ja muodostuu vapaa emäs saaden aikaan lipofiilisen aineen, jonka vaikutus alkaa nopeasti. Nopea metabolinen transformaatio ja uudelleen jakautuminen ovat merkittävimmät syyt vaikutuksen lyhyeen keston. Vapaa emäs on lipofiilinen aine, jolla on alhainen liukenevuus veteen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Midatsolaamilla on nukuttavia ja sedatiivisiä vaikutuksia, jotka alkavat nopeasti ja ovat lyhytkestoisia. Sillä on myös ahdistusta vähentäviä, kouristuksia ehkäiseviä ja lihaksia rentouttavia vaikutuksia. Midatsolaami heikentää psykomotorista toimintakykyä yhden ja/tai usean annoksen jälkeen mutta aiheuttaa vain vähäisiä hemodynaamisia muutoksia.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Absorptio lihaksensisäisen injektion jälkeen

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

Absorptio rektaalisen annostelun jälkeen

Rektaalisesti annosteltu midatsolaami absorboituu nopeasti. Maksimaalinen plasmapitoisuus saavutetaan noin 30 minuutin jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 50 %.

Jakautuminen

Laskimonsisäisesti injisoidun midatsolaamin plasmapitoisuuden aikakäyrässä on yksi tai kaksi selvää jakautumisvaihetta. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,7–1,2 l/kg. 96–98 % midatsolaamista sitoutuu plasman proteiineihin. Tärkein sitova proteiini on albumiini. Midatsolaami pääsee hitaasti ja pieninä määrinä aivoselkäydinnesteeseen. Ihmisillä midatsolaamin on osoitettu läpäisevän istukan hitaasti ja pääsevän sikiön verenkiertoon. Pieniä määriä midatsolaamia on löydetty ihmisen rintamaidosta. Midatsolaami ei ole minkään toistaiseksi testatun kuljettajaproteiinin substraatti (solun effluksikuljettajaproteiini: P-glykoproteiini; soluunoton kuljettajaproteiini: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 ja rOatp1b2, joita on havaittu vain rotilla).

Biotransformaatio

Midatsolaami eliminoituu lähes täysin biotransformaation kautta. Maksan kautta erittyvän annososan on arvioitu olevan 30–60 %. Midatsolaami hydroksyloituu sytokromi P450:n CYP3A4-isoentsyymin välityksellä ja päämetaboliitti virtsassa ja plasmassa on 1'-hydroksimidatsolaami (tunnetaan myös nimellä alfa-hydroksimidatsolaami). 1'-hydroksimidatsolaamin plasmapitoisuudet ovat 12 % kanta-aineesta. 1'-hydroksimidatsolaami on farmakologisesti aktiivinen mutta vastaa vain pienen osan (noin 10 %) laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin vaikutuksista.

Eliminaatio

Terveillä nuorilla koehenkilöillä midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on 1,5–2,5 tuntia. Metaboliitin eliminaation puoliintumisaika on alle yksi tunti; näin ollen midatsolaamin annon jälkeen kanta-aineen ja päämetaboliitin pitoisuudet pienenevät yhtäläisesti. Midatsolaamin lasmapuhdistuma on 300–500 ml/min. Midatsolaamin metaboliitit erittyvät ensisijaisesti munuaisten kautta (60–80 % injisoidusta annoksesta) glukuronidiin konjugoituneena 1'-hydroksimidatsolaamina. Alle 1 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Laskimonsisäisenä infuusiona annetun midatsolaamin eliminaatiokinetiikka ei eroa bolusinjektion jälkeisestä.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Vanhukset

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

Lapset

Rektaalinen absorptioopeus lapsilla on sama kuin aikuisilla, vaikka biokäytettävyys on alhaisempi (5–18 %). Eliminaation puoliintumisaika laskimonsisäisessä ja rektaalisisessä annostelussa on lyhyempi 3–10-vuotiaalla lapsilla (1–1,5 tuntia) kuin aikuisilla. Ero on yhdenmukainen suurentuneen metabolisen puhdistuman kanssa lapsilla.

Vastasyntyneet

Eliminaation puoliintumisaika vastasyntyneillä vaihtelee välillä 6–12 tuntia oletettavasti maksan epäkypsyyden takia; lisäksi puhdistuma on lyhyempi. Vastasyntyneillä, joilla on asfyksiaan liittyvä heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, on odottamattoman suurentuneen seerumin midatsolaamipitoisuuden riski, joka johtuu merkittävästi vähentyneestä ja vaihtelevasta puhdistumasta (ks. kohta 4.4).

Lihavuus

Keskimääräinen puoliintumisaika on pidempi lihavilla kuin ei-lihavilla (5,9 ja 2,3 tuntia). Tämä johtuu kehon kokonaispainolla korjatun jakautumistilavuuden suurenemisesta noin 50 %:lla. Puhdistumassa ei ole merkittävää eroa lihavilla ja ei-lihavilla henkilöillä.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla puhdistuma voi vähentyä ja eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä verrattuna terveisiin vapaaehtoihin (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Sitoutumattoman midatsolaamin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta. Farmakologisesti lievästi aktiivinen midatsolaamin päämetaboliitti 1'-hydroksimidatsolaamiglukuronidi, joka erittyy munuaisten kautta, kertyy potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta. Tämä kertyminen voi aiheuttaa sedaation pitkittymistä. Midatsolaamia on siksi annettava varovaisesti ja titrattava haluttuun vaikutukseen (ks. kohta 4.4).

Erittäin sairaat potilaat

Midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika pitenee jopa kuusinkertaiseksi erittäin sairailta potilailla.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen tietojen lisäksi ei ole muuta relevanttia prekliinistä tietoa lääkkeen määrääjälle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Midatsolaami-injektio- tai infuusionestettä ei saa laimentaa 6-prosenttisella w/v-dekstraanilla (0,9-prosenttisella natriumkloridilla) glukosissa.

Midatsolaami-injektio- tai infuusionestettä ei saa sekoittaa emäksisten injektionesteiden kanssa. Midatsolaami saostuu vetykarbonaattia sisältävissä liuoksissa.

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

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttöaika laimentamisen jälkeen

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

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi käyttää heti.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojassa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml,

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

3 ml,

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

10 ml,

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

Ampullit ovat saatavilla läpipainopakkauksessa/rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa

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

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

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 23840

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ

21.09.2021