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 injektionestettä 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 injektionestettä 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 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 -injektioneste 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 kliinisen tarpeen, yleistilan ja iän sekä muun samanaikaisen lääkityksen mukaan. Yli 60-vuotiaille, heikkokuntoisille tai kroonisesti sairaille potilaille ja pediatrisille 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:

Perussedaatiossa 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 annostitraus 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 lisäannoksin, 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 perussedaatiossa 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 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/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 kestävänä injektiona, ja jokaisen annoslisäyksen välillä pidetään 2 minuutin tauko.

- Alle 60-vuotiaille esilääkityksen saaneille aikuisille laskimonsisäinen 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 kestävänä laskimonsisäisenä (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
Laskimonsisäinen 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 hypotermisilla potilailla, sekä potilailla, joilla on vasokonstriktio, ylläpitoannosta tulee pienentää. Sedaatioaste tulee tarkistaa säännöllisesti. Pitkäaikaisessa sedaatiossa 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 ylläpitonopeudesta), 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/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 perussedaatiossa 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. Tälläiset henkeä uhkaavat tilanteet ilmenevät todennäköisemmin liian nopeasti annetun injektion tai suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Bentsodiatsepiineja ei suositella psykoottisten häiriöiden ensisijaiseksi hoidoksi.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hengitysvajauksesta kärsivien potilaiden perussedaatiossa.

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.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa midatsolaamia riskiryhmien potilaille:

- yli 60-vuotiaat
- kroonisesti sairaat tai heikkokuntoiset potilaat, esim.
  - potilaat, joilla on krooninen hengitysvajaus

- potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta
- potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta (bentsodiatsepiinit saattavat jouduttaa tai pahentaa enkefalopatiaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta)
- 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 -potilaalle.

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 lääkeaineriippuvutta. 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 puutuminen ja pistely, herkkyys 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), hyperaktiviteettia, 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. Tämäntyyppisiä 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.

Keskoset ja vastasyntyneet
Lisääntyneen apneariskin takia äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava keskosten ja keskosina syntyneiden intuboimattomien 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 pediatrisilla potilailla, joiden kardiovaskulaarinen tila on epävakaa. Siksi nopeaa laskimonsisäistä annostelua näille potilaille tulisi välttää.

Alle 6 kk:n ikäiset pediatriset 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 ’Keskoset 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 kotimatkalle.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml 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 sovitettava 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 ylemmässä 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 kestokin 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 rektaalisessa 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 viivästymiseen 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 kestävällä induktorihoidolla, lyhytaikaishoidolla) odotetaan olevan vähemmän ilmeisiä lääke-lääke-yhteisvaikutuksia (DDI) midatsolaamin kanssa. Voimakkaiden induktorien kohdalla ei kuitenkaan voida sulkea pois relevantin induktion mahdollisuutta lyhytaikaisenkaan hoidon jälkeen.

Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaa.

CYP3A:n estäjät

<u>Atsolisienilääkkeet</u>

- 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 annetu 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.

Midatsolaamiampulleja 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 sun kautta otetun midatsolaamin tasot 6-kertaisiksi.
- Roksitromysiini: Vaikka tietoja roksotromysiinin 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 laskimonsiäisen 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 ritonaviiritehosteen 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 atsolisienilääkkeitä/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 ohitussiirre, 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 efavirentsi ovat heikkoja midatsolaamin metabolian indusoijia, 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).

<u>*Kasvirohdosvalmisteet ja ruoka*</u>
- 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 mäkikuismauutetta 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 anksiolyytteinä/hypnootteina käytettävät bentsodiatsepiinit, barbituraatit, propofoli ja ketamiini; sedatiiviset masennuslääkkeet, vanhemmat H1 antihistamiinit ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat lääkkeet.

Alkoholi saattaa merkittävästi voimistaa midatsolaamin sedatiivista vaikutusta. Alkoholin käyttöä kehotetaan 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 (aspiraatioriski 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.

Imetys
Midatsolaamia kulkeutuu pieninä määrinä äidinmaitoon. Imettäviä äitejä kehotetaan 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	≥1/10
Yleinen	≥1/100, <1/10
Melko harvinainen	≥1/1 000, <1/100
Harvinainen	≥1/10 000, <1/1 000
Hyvin harvinainen	<1/10 000
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen sokki
Psyykkiset häiriöt	
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
Hermosto	
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
Sydän	
Tuntematon	Sydänpysähdys, bradykardia, Kounisin oireyhtymä****
Verisuonisto	
Tuntematon	Hypotension, vasodilaatio, tromboflebiitti, tromboosi

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Tuntematon	Hengityslama, apnea, hengityspysähdys, dyspnea, laryngospasmi, hikka
Ruoansulatuselimistö	
Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, kuiva suu
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Ihottuma, nokkosihottuma, kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Väsymys, pistokohdan punoitus, pistokohdan kipu
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteiden komplikaatiot	
Tuntematon	Kaatumiset, murtumat***
Sosiaaliset haitat	
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.
****/etenkin parenteraalisen jälkeen

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
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 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 vitaalitoimintoja ja annetaan tukihoitoa potilaan kliinisen tilan mukaan. Potilas saattaa erityisesti tarvita oireenmukaista hoitoa kardiorespiratorisiin tai keskushermoston oireisiin. Suun kautta otetun bentsodiatsepiinin yliannostuksessa lisäimeytyminen 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 valmisteyhteenvetoon 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 typpi imidatsobentsodiatsepiinirengassysteemin asemassa 2 mahdollistaa sen, että midatsolaamin vaikuttava aine muodostaa vesiliukoisia suoloja happojen kanssa, jolloin muodostuu stabiili ja hyvin siedetty injektioliuos. 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 Farmakokinetiikka

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 medatsolaamin annon jälkeen emoyhdisteen ja päämetaboliitin pitoisuus laskee yhtäaikaisesti. 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.-infuusion ja bolusinjektion eliminaatiokinetiikassa ei ole eroa. Toistuva midatsolaamin anto ei indusoi biotransformaatioon kuuluvia lääkettä metaboloivia entsyymejä.

<u>Farmakokinetiikka erityisryhmissä</u>

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 täysiaikaislla 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
Kirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla pitempi ja puhdistuma pienempi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin (ks. kohta 4.4).

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 epästabiili neutraaleissa tai emäksisissä liuoksissa. Jos midatsolaamia sekoitetaan albumiinin, amoksisilliininatriumin, ampisilliininatriumin, bumetanidin, deksametasoninatriumfosfaatin, dimenhydrinaatin, floksasilliininatriumin, furosemidin, hydrokortisoninatriumsuksinaatin, pentobarbitaalinatriumin, perfenatsiinin, proklooriperatsiiniedisilaatin, ranitidiinin tai tiopentaalinatriumin tai trimetopriimi-sulfametoksatsolin kanssa, muodostuu heti valkoinen saostuma.
Nafsilliininatriumin 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, metslosilliininatriumin, fenobarbitaalinatriumin, fenytoiininatriumin, kaliumkanrenoaatin, sulbaktaaminatriumin, teofylliinin, trometamolin tai urokinaasin kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus

4 vuotta

Kestoaika pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen

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

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Laimennosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 72 tuntia 25 °C:ssa (ks. kohta 6.6).
Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamis-/laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa.
Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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 liuokset 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).

Injektioliuos 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

25.11.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midazolam hameln 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Midazolam hameln 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Midazolam hameln 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
1 ml innehåller: midazolamhydroklorid 1,11 mg motsvarande 1 mg midazolam.
Varje ampull/injektionsflaska med 2 ml, 5 ml, 10 ml resp. 50 ml innehåller vardera 2 mg, 5 mg, 10 mg resp. 50 mg midazolam.

Midazolam hameln 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
1 ml innehåller: midazolamhydroklorid 5,56 mg motsvarande 5 mg midazolam. Varje ampull med 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml resp. 18 ml innehåller vardera 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg resp. 90 mg midazolam.

Hjälpämne med känd effekt:
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning
Läkemedlet består av en klar, färglös lösning.
pH 2,9 – 3,7
Osmolalitet 275 – 305 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam hameln är ett snabbverkande sömninducerande läkemedel med indikationerna:

Hos vuxna
- SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi.

- ANESTESI
  - Premedicinering före induktion av anestesi.
  - Induktion av anestesi.
  - Som en sedativ komponent i kombinerad anestesi.

- SEDERING I SAMBAND MED INTENSIVVÅRD

Hos barn
- SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi.

- ANESTESI

- Premedicinering före induktion av anestesi.

- SEDERING I SAMBAND MED INTENSIVVÅRD

4.2 Dosering och administretingssätt

Dosering

STANDARDDOSERING

Midazolam är ett potent sederande medel som kräver titrering och långsam administrering. Titrering rekommenderas starkt för att på ett säkert sätt kunna nå den önskade sederingsnivån som behovet kräver. Hänsyn måste tas till patientens fysiska status, ålder och samtidiga medicinering. Till vuxna över 60 år, till kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter samt barn skall doseringen avgöras efter att noggrann hänsyn tagits till riskfaktorerna hos den enskilde patienten. Standarddoseringar finns angivna i nedanstående tabell. Ytterligare detaljer ges i texten som följer efter tabellen.

Indikation	Vuxna < 60 år	Vuxna ≥ 60 år / svaga eller kroniskt sjuka	Barn
Sedering	***i.v.*** Initial dos: 2 - 2,5 mg Enskild dos vid titrering: 1 mg Totaldos: 3,5 - 7,5 mg	***i.v*** Initial dos: 0,5 - 1 mg Enskild dos vid titrering: 0,5 - 1 mg Totaldos: < 3,5 mg	***i.v. hos barn 6 mån-5 år*** Initial dos: 0,05 - 0,1 mg/kg Totaldos: < 6 mg ***i.v. hos barn 6-12 års*** Initial dos: 0,025 - 0,05 mg/kg Totaldos: < 10 mg ***rektal > 6 mån*** 0,3 - 0,5 mg/kg ***i.m. 1-15 år*** 0,05 - 0,15 mg/kg
Anestesi pre-medicinering	***i.v*** 1-2 mg upprepat ***i.m.*** 0,07 - 0,1 mg/kg	***i.v.*** Initialdos: 0,5 mg Långsam titrering enligt behov ***i.m.*** 0,025 - 0,05 mg/kg	***rektal > 6 mån*** 0,3 - 0,5 mg/kg ***i.m. 1 - 15 år*** 0,08 - 0,2 mg/kg
Anestesi induktion	***i.v***. 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 utan premedicinering)	***i.v.*** 0,05-0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 utan premedicinering)	
Sedativ komponent i kombinerad anestesi	***i.v***. intermittenta doser på 0,03 - 0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusion på 0,03 - 0,1 mg/kg/tim	***i.v.*** lägre doser än de som rekommenderas för vuxna < 60 år	
Sedering inom intensivvården	***i.v.*** Laddningsdos: 0,03 - 0,3 mg/kg med upprepad dos på 1 - 2,5 mg Underhållsdos: 0,03 - 0,2 mg/kg/tim		***i.v. hos nyfödda barn < 32 veckor gestationsålder*** 0,03 mg/kg/tim ***i.v. hos nyfödda barn > 32 veckor och barn upp till 6 mån*** 0,06 mg/kg/tim ***i.v. hos barn >6 mån gamla*** Laddningsdos: 0,05-0,2 mg/kg Underhållsdos: 0,06-0,12 mg/kg/tim

Administreringssätt

DOSERING VID SEDERING

För sedering inför diagnostiska eller kirurgiska ingrepp administreras midazolam intravenöst. Dosen skall vara individuellt anpassad och titrerad, inte ges som en fix engångsdos eller ges alltför snabbt. Insättandet av sederingen kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och de speciella omständigheterna vid doseringen (t.ex. hastighet vid administrering, dos). Om det är nödvändigt, så kan efterföljande doser administreras efter individuellt behov. Effekten sätter in omkring 2 minuter efter injektionen. Maximal effekt uppnås efter cirka 5 till 10 minuter.

Vuxna
Den intravenösa injektionen av midazolam ska ges långsamt med en hastighet på cirka 1 mg under 30 sekunder.
Hos vuxna under 60 års ålder är initialdosen 2 till 2,5 mg givet 5 till 10 minuter innan start av ingreppet. Ytterligare doser på 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Medelvärdet på den totala dosen har visat sig ligga mellan 3,5 till 7,5 mg. En totaldos större än 5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Hos vuxna över 60 års ålder, svaga eller kroniskt sjuka patienter måste initialdosen minskas till 0,5-1,0 mg och ges 5-10 minuter före start av ingreppet. Ytterligare doser på 0,5 till 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Eftersom den maximala effekten kan uppnås lite långsammare hos dessa patienter, måste ytterligare doser av midazolam titreras mycket långsamt och noggrant. En totaldos på mer än 3,5 mg är vanligtvis inte nödvändigt.

Pediatrisk population
Intravenös administrering: midazolam bör långsamt titreras till önskvärd klinisk effekt. Den initiala dosen av midazolam bör administreras under loppet av 2 till 3 minuter. Man måste vänta ytterligare i 2 till 5 minuter för att helt kunna utvärdera den sederande effekten, innan någon behandling startas eller ytterligare dos ges. Om ytterligare sedering är nödvändig, fortsätt titrera med upprepade, små doser tills lämplig sederingsnivå uppnåtts. Spädbarn och yngre barn, mindre än 5 år, kan behöva avsevärt högre doser (mg/kg) än äldre barn och ungdomar.

- Barn, yngre än 6 månader: dessa barn är särskilt känsliga för luftvägsobstruktion och hypoventilation och därför rekommenderas inte denna typ av sedering till barn i denna åldersgrupp.
- Barn från 6 månader till 5 års ålder: initial dos på 0,05 till 0,1 mg/kg. En totaldos på upp till 0,6 mg/kg kan vara nödvändigt för att nå den önskvärda slutnivån, men den totala dosen bör inte överstiga 6 mg. Förlängd sedering och risk för hypoventilation kan uppstå i samband med de högre doserna.
- Barn från 6 till 12 års ålder: initial dos på 0,025 till 0,05 mg/kg. En totaldos på upp till 0,4 mg/kg till högst 10 mg kan vara nödvändig. Förlängd sedering och risk för hypoventilation kan uppstå i samband med de högre doserna.
- Barn från 12 till 16 års ålder: bör doseras som vuxna.

Rektal administrering: den totala dosen av midazolam ligger ofta inom intervallet 0,3 till 0,5 mg/kg. Rektal administrering av injektionslösningen sker med hjälp av en applikator i plast, fixerad vid sprutan. Om volymen som ska administreras är för liten, kan vatten tillsättas upp till en total volym på 10 ml. Den totala dosen bör administreras på en gång och upprepad rektal administration bör undvikas.
Användningen på barn yngre än 6 månader, rekommenderas ej då tillgängliga data är begränsade för denna patientgrupp.

Intramuskulär administrering: de använda doserna ligger inom intervallet 0,05 till 0,15 mg/kg. En totaldos på mer än 10,0 mg är vanligtvis inte nödvändig. Denna administreringsväg bör endast användas i sällsynta fall. Rektal administrering är att föredra eftersom intramuskulär injektion är smärtsam.

Hos barn med en kroppsvikt understigande 15 kg, rekommenderas inte midazolam injektionslösning i högre koncentrationer än 1mg/ml. Högre koncentrationer bör spädas till 1 mg/ml.

DOSERING VID ANESTESI

PREMEDICINERING

Premedicinering med midazolam, given strax innan ett ingrepp, framkallar sedering (induktion av sömnighet eller dåsighet samt minskad uppfattningsförmåga) och preoperativ försämring av minnet. Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. Vid denna indikation bör midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt, djupt in i en stor muskelmassa, 20 till 60 minuter före induktionen av anestesin eller helst rektalt hos barn (se nedan). Noggrann och fortgående observation av patienten efter administrering av premedicineringen är obligatorisk, eftersom den interindividuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Vuxna
För preoperativ sedering och för försämring av minnet av preoperativa händelser, är den rekommenderade dosen för vuxna med *ASA grupp I och II* och under 60 års ålder 1-2 mg intravenöst, upprepad efter behov, eller 0,07 till 0,1 mg/kg via intramuskulär administrering. Dosen måste

reduceras och individualiseras när midazolam ges till vuxna över 60 års ålder eller kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter. Den rekommenderade intravenösa initialdosen är 0,5 mg och den bör upptitreras långsamt enligt behov. En intramuskulär dos på 0,025 till 0,05 mg/kg rekommenderas. Om samtidig behandling med narkotika ges ska midazolamdosen reduceras. Den vanliga dosen är på 2 till 3 mg.

Pediatrisk population
Nyfödda och barn upp till 6 månaders ålder:
Användning på barn yngre än 6 månader rekommenderas inte då tillgängliga data är begränsade.

Barn över 6 månaders ålder
Rektal administrering: Den totala dosen midazolam, vanligen inom intervallet 0,3 till 0,5 mg/kg bör administreras 15 till 30 minuter före induktion av anestesin. Rektal administrering av injektionslösningen sker med hjälp av en applikator i plast, fixerad vid sprutan. Om volymen som ska administreras är för liten, kan vatten tillsättas upp till en total volym på 10 ml.

Intramuskulär administrering: Eftersom den intramuskulära injektionen är smärtsam, bör denna administreringsväg endast användas när samtliga andra metoder, inklusive den rektala, att tillföra läkemedlet ej bedöms som möjliga. En dosnivå på 0,08 till 0,2 mg/kg av intramuskulärt administrerat midazolam, har dock visat sig vara effektiv och säker. Hos barn i åldrarna 1 till 15 år, krävs i relation till kroppsvikten proportionellt högre doser än hos vuxna.

Hos barn med en kroppsvikt under 15 kg, rekommenderas inte midazolamlösningar i högre koncentrationer än 1 mg/ml. Högre koncentrationer bör spädas till 1 mg/ml.

INDUKTION

Vuxna
Om midazolam används vid induktion av anestesi före administrering av andra anestesimedel, kan det individuella svaret variera. Dosen bör titreras till önskad effekt, beroende på patientens ålder och kliniska status. När midazolam används före eller i kombination med andra intravenösa- eller inhalationspreparat för induktion av anestesi, bör initialdosen av varje preparat reduceras signifikant, ibland ända ner till 25 % av den normala initiala dosen av de enskilda preparaten. Den önskvärda effekten av anestesi nås genom stegvis titrering. Den intravenösa induktionsdosen av midazolam bör ges långsamt i upprepade doser. Varje upprepad dos, på högst 5 mg, bör injiceras under 20 till 30 sekunder, med 2 minuter mellan doserna.

- Hos premedicinerade vuxna under 60 års ålder, är det oftast tillräckligt med en intravenös dos på 0,15 till 0,2 mg/kg. Hos vuxna under 60 år som inte premedicinerats, kan dosen vara högre (0,3 till 0,35 mg/kg i.v.). Om det är nödvändigt för att kunna fullfölja induktionen, kan ytterligare mängder på ungefär 25 % av patientens initiala dos användas. Induktion kan istället fullföljas med inhalationsanestetikum. Vid fall av nedsatt känslighet för midazolam, kan en totaldos på upp till 0,6 mg/kg användas för induktion, men sådana större doser kan fördröja återhämtningen.
- Hos premedicinerade vuxna äldre än 60 år, eller kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter, bör dosen reduceras markant, t.ex. ned till 0,05-0,15 mg/kg administrerat intravenöst under 20-30 sekunder, och med 2 minuters avvaktan för effekten att inträda. Vuxna äldre än 60 år som inte premedicinerats, behöver vanligtvis mer midazolam för induktion; en initial dos på 0,15 till 0,3 mg/kg rekommenderas. Patienter med svår systemsjukdom eller på annat sätt försvagade som inte premedicinerats, behöver ofta mindre midazolam för induktion. En initial dos på 0,15 till 0,25 mg/kg är vanligtvis tillräckligt.

SEDATIV KOMPONENT I KOMBINERAD ANESTESI

Vuxna
Midazolam kan ges som en sedativ komponent i kombinerad anestesi genom antingen ytterligare små, intermittenta intravenösa doser (i intervallet 0,03 till 0,1 mg/kg) eller kontinuerlig infusion av intravenöst midazolam (i intervallet 0,03 till 0,1 mg/kg/tim) oftast i kombination med ett analgetikum. Dosen och intervallen mellan doserna varierar efter patientens individuella reaktion.
Hos vuxna äldre än 60 år, svaga eller kroniskt sjuka patienter, krävs lägre underhållsdoser.

SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Den önskade nivån på sederingen nås genom stegvis titrering av midazolam, följt av antingen kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusdoser, allt styrt efter kliniskt behov, fysisk status, ålder, samt annan samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Vuxna
Intravenös laddningsdos: 0,03 till 0,3 mg/kg bör ges långsamt i upprepade doser. Varje upprepad dos på 1 till 2,5 mg bör injiceras under 20 till 30 sekunder, med 2 minuter mellan doserna. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion, eller hypotermi bör laddningsdosen reduceras eller helt uteslutas. När midazolam ges tillsammans med potenta analgetika, bör dessa analgetika administreras först så att den sederande effekten av midazolam på ett säkert sätt kan titreras ovanpå en eventuell sedering orsakad av analgetikumet.

Intravenös underhållsdos: doserna kan variera mellan 0,03 till 0,2 mg/kg/tim. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion, eller hypotermi bör underhållsdosen reduceras. Sederingsnivån bör regelbundet utvärderas. Efter en längre tids sedering kan tolerans utvecklas och en ökning av dosen kan vara nödvändigt.

Pediatrisk population
Nyfödda barn och barn upp till 6 månaders ålder
Midazolam bör ges som en kontinuerlig intravenös infusion, med startdosen 0,03 mg/kg/tim (0,5 µg/kg/min) hos nyfödda barn med en gestationsålder < 32 veckor, eller 0,06 mg/kg/tim (1 µg/kg/min) hos nyfödda barn med en gestationsålder >32 veckor och barn upp till 6 månader.
Intravenösa laddningsdoser rekommenderas inte hos prematura barn, nyfödda barn och barn upp till 6 månader, utan infusionen kan hellre ske snabbare under de första timmarna för att uppnå terapeutiska plasmanivåer. Infusionshastigheten bör noggrant och med jämna mellanrum utvärderas, speciellt efter de första 24 timmarna. Lägsta möjliga effektiva dos ska administreras för att minska risken för ackumulering av läkemedlet.
Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad krävs.

Barn över 6 månaders ålder
Hos intuberade och respiratorbehandlade barn, bör en intravenös laddningsdos på 0,05 till 0,2 mg/kg långsamt administreras under minst 2 till 3 minuter för att uppnå den önskade kliniska effekten. Midazolam bör inte administreras som en snabb, intravenös dos. Laddningsdosen åtföljs av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,06 till 0,12 mg/kg/tim (1 till 2 mikrogram/kg/min). Infusionshastigheten kan ökas eller minskas (generellt med 25 % av den initiala eller den efterföljande infusionshastigheten) efter behov, eller kompletterande intravenösa doser av midazolam kan ges för att öka eller bibehålla sederingsnivån.

När en infusion med midazolam påbörjats hos hemodynamiskt nedsatta patienter, bör den vanliga laddningsdosen titreras i små, upprepade doser och patienten övervakas för hemodynamisk instabilitet, t.ex. hypotension. Dessa patienter är även känsliga för de andningsdepressiva effekterna av midazolam och kräver en noggrann övervakning av andningsfrekvensen och syremättnaden.

Hos prematura barn, nyfödda barn, samt barn med en kroppsvikt på mindre än 15 kg, rekommenderas inte midazolamlösningar i högre koncentrationer än 1 mg/ml. Högre koncentrationer bör spädas till 1 mg/ml.

Användning hos särskilda patientgrupper
<u>Nedsatt njurfunktion</u>
Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam medföra en mera uttalad och förlängd sedering som möjligen omfattar kliniskt relevant respiratorisk och kardiovaskulär depression. Midazolam ska därför doseras med försiktighet hos denna patientpopulation och titreras för önskad effekt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance <10 ml/min) är farmakokinetiken av obundet midazolam efter en singel intravenös dos liknande den som rapporterats hos friska försökspersoner. Efter förlängd infusion till patienter på intensivvårdsavdelning var emellertid medeldurationen av den sedativa effekten betydligt längre hos

populationen med njursvikt, troligtvis på grund av ackumulering av 1'-hydroximidazolamglukuronid (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Nedsatt leverfunktion minskar clearance av intravenöst midazolam och medför en ökning av den terminala halveringstiden. De kliniska effekterna hos patienter med nedsatt leverfunktion kan därför bli kraftigare och förlängda. Lägre doser av midazolam kan krävas och ordentlig övervakning av vitala funktioner bör etableras (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Se ovan och avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Sedering hos patienter med svår andningsinsufficiens eller akut andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

Midazolam bör endast administreras av erfarna läkare som har tillgång till full utrustning för att övervaka och stödja den respiratoriska och kardiovaskulära funktionen och av personer som är särskilt tränade i att känna igen och behandla förväntade biverkningar inklusive respiratorisk och kardiell återupplivning. Allvarliga kardiorespiratoriska biverkningar har rapporterats. Dessa har inkluderat andningsdepression, apné, andningsstillestånd och/eller hjärtstillestånd. Sådana livshotande incidenter inträffar med största sannolikhet vid för snabb injektion eller vid administrering av en hög dosering (se avsnitt 4.8).

Bensodiazepiner rekommenderas inte som primär behandling av psykotiska störningar.

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

Barn, yngre än 6 månader gamla, är särskilt känsliga för luftvägsobstruktion och hypoventilation. Därför är det nödvändigt att titrera med små, upprepade doser tills klinisk effekt uppnåtts, samt att noggrant övervaka andningsfrekvens och syremättnad.

När midazolam används som premedicinering, är en noggrann observation av patienten efter administreringen obligatoriskt eftersom den interindividuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Speciell försiktighet bör iakttas när midazolam ges till högriskpatienter.

- vuxna över 60 års ålder
- kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter, t.ex.
    - patienter med kronisk andningsinsufficient
    - patienter med kronisk njursvikt
    - patienter med nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan påskynda eller förvärra encefalopati hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion)
    - patienter med nedsatt hjärtfunktion
    - Pediatriska patienter, särskilt de med kardiovaskulär instabilitet.

Dessa högriskspatienter kräver lägre dosering (se avsnitt 4.2) och bör kontinuerligt övervakas med avseende på tidiga tecken på förändringar av vitala funktioner.

Liksom för alla substanser med CNS-depressiva och/eller muskelrelaxerande effekter, bör särskild försiktighet iakttas vid behandling av midazolam till patienter med myasthenia gravis.

Tolerans

Viss effektförlust har rapporterats när midazolam använts vid långtidssedering vid inom intensivvården.

Beroende
När midazolam används som långtidssedering vid intensivvård, bör det beaktas att ett fysiskt beroende av midazolam kan utvecklas. Risken för beroende ökar med ökad dos och behandlingstid; den är också större hos patienter som tidigare missbrukat alkohol och/eller droger (se avsnitt 4.8).

Abstinenssymtom
Under förlängd behandling med midazolam vid intensivvård, kan ett fysiskt beroende utvecklas. Därför kan ett abrupt avbrytande av behandlingen åtföljas av abstinenssymtom. Följande symtom kan uppstå: huvudvärk, diarré, muskelsmärta, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation, sömnstörningar, humörsvängningar, hallucinationer och konvulsioner. I svåra fall kan följande symtom uppträda: depersonalisering, nedsatt känsel och stickningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, oljud och fysisk kontakt. Eftersom risken för abstinenssymtom är större efter ett abrupt avbrott av behandlingen, rekommenderas en gradvis minskning av dosen.

Amnesi
Anterograd amnesi kan uppträda vid terapeutiska doser (oftast är den effekten mycket önskvärd i situationer såsom innan och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp), vars duration är direkt relaterad till den administrerade dosen, med ökad risk vid högre doser. Förlängd amnesi kan orsaka problem hos poliklinikpatienter, vilka beräknats gå hem efter ingreppet. Efter att ha fått midazolam parenteralt, bör patienter endast bli utskrivna från sjukhus eller mottagning ifall de åtföljs av någon.

Paradoxala reaktioner
Paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritation, ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor), hyperaktivitet, fientlighet, vanföreställningar, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra negativa uppträdandeeffekter, paroxysmal oro och våldsamhet har rapporterats inträffa med midazolam. Dessa reaktioner kan inträffa med höga doser och/eller vid snabb injektion. Den högsta förekomsten av sådana reaktioner har rapporterats bland barn och äldre. Om dessa reaktioner uppträder ska utsättning av läkemedlet övervägas.

Förändrad elimination av midazolam
Midazolams elimination kan vara förändrad hos patienter som får substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 och dosen av midazolam kan därför behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Eliminationen av midazolam kan också vara fördröjd hos patienter med försämrad leverfunktion, låg hjärtminutvolym och hos nyfödda barn (se avsnitt 5.2).

Sömnapné
Midazolam ska användas med extrem försiktighet hos patienter med sömnapnésyndrom och patienterna ska övervakas regelbundet.

Prematura barn och nyfödda barn
På grund av en ökad risk för apné, bör särskild försiktighet iakttas vid sedering av prematura barn och barn som varit prematura, vars trakea inte är intuberad. Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig.
Snabb injektion bör undvikas hos nyfödda barn. Nyfödda barn har reducerad och/eller outvecklad organfunktion och är även känsliga för djup och/eller förlängd effekt av midazolam på andningen. Hemodynamiska biverkningar har rapporterats hos barn med kardiovaskulär instabilitet; snabb intravenös administrering bör undvikas hos dessa patienter.

Barn under 6 månaders ålder
Hos barn under 6 månaders ålder är midazolam endast indicerat för sedering på intensivvårdsavdelning. Barn under 6 månaders ålder är särskilt känsliga för luftvägsobstruktion och hypoventilering. Därför är det viktigt att titrering sker i små steg för att uppnå klinisk effekt och noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig (se även avsnittet ”Prematura barn och nyfödda barn” ovan).

Samtidig användning av alkohol/centralt lugnande medel
Samtidig användning av midazolam med alkohol och/eller centralt lugnande medel ska undvikas. Sådana kombinationer kan öka de kliniska effekterna av midazolam, möjligen inkluderande svår sedering som kan leda till koma eller död, eller kliniskt betydelsefull andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Tidigare missbruk av alkohol eller droger
Liksom övriga bensodiazepiner ska midazolam undvikas hos patienter som tidigare missbrukat alkohol eller droger.

Risker med samtidig användning av opioider:
Samtidig användning av Midazolam hameln och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Midazolam hameln med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Midazolam hameln samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Utskrivningskriterier
Efter att patienter fått midazolam får de endast skrivas ut från sjukhus eller behandlingsrummet om behandlande läkare rekommenderat det och om patienten ledsagas. Det rekommenderas att patienten har en medföljare vid hemfärd efter utskrivning.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner
Midazolam metaboliseras via CYP3A4 och CYP3A5.
Hämmare och inducerare av CYP3A kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, vilket kräver dosanpassning därefter.

Farmakokinetiska interaktioner med hämmare eller inducerare av CYP3A4 är mer uttalade för oralt än för intravenöst administrerat midazolam, eftersom CYP3A4 också förekommer i det övre gastrointestinala systemet. Vid oral administrering förändras både systemisk clearance och biotillgänglighet, medan endast förändringen i systemisk clearance har betydelse vid parenteral administrering.

Maximal effekt efter en i.v. singeldos av midazolam påverkas endast i mindre utsträckning av hämning av CYP3A4, medan effektdurationen kan bli förlängd. Vid längre tids dosering av midazolam kommer dock både omfattningen och durationen av effekten att öka i närvaro av CYP3A-hämmare.
Det finns inga tillgängliga studier beträffande effekterna av CYP3A-modulering på farmakokinetiken av midazolam efter rektal och intramuskulär administrering. Interaktionerna förväntas vara mindre uttalade vid rektal än vid oral administrering, eftersom det gastrointestinala systemet kringgås vid rektal administrering. Efter intramuskulär administrering bör effekterna av CYP3A-modulering inte skilja sig påtagligt från det som setts efter intravenös administrering av midazolam.

Vid samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare kan de kliniska effekterna av midazolam vara starkare och även långvarigare och en lägre dos kan krävas. Därför rekommenderas noggrann övervakning av kliniska effekter och vitala funktioner, med hänsyn till att effekten kan vara både starkare och förlängd. Detta gäller även om hämmaren bara ges vid ett enda tillfälle. Särskilt administrering av höga doser eller långtidsinfusioner av midazolam till patienter som får starka

CYP3A4-hämmare, t ex under intensivvårdsbehandling kan resultera i långvariga hypnotiska effekter, fördröjt uppvaknande samt andningsdepression, och dosjustering kan vara nödvändig. Effekten av midazolam kan vara svagare och kortvarigare då det administreras med en CYP3A-inducerare och en högre dos kan krävas.

Beträffande induktion av CYP3A bör hänsyn tas till att den inducerande processen behöver flera dagar för att nå sin maximala effekt och också flera dagar för att försvinna. I motsats till behandling under flera dagar med en CYP3A-inducerare, förväntas korttidsbehandling resultera i mindre uppenbara läkemedelsinteraktioner med midazolam. Det kan dock inte uteslutas att starka inducerare kan ge relevant CYP3A-induktion även efter korttidsbehandling.

Midazolam är inte känt för att förändra farmakokinetiken av andra läkemedel.

Läkemedel som hämmar CYP3A:
Svampläkemedel av azoltyp

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt medan den terminala halveringstiden ökade ca 3-faldigt. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med den starka CYP3A-hämmaren ketokonazol, bör det göras på en intensivvårdsavdelning eller liknande avdelning som kan säkerställa noggrann klinisk övervakning och adekvat medicinskt omhändertagande vid fall av andningsdepression och/eller förlängd sedering. Utspridd dosering och dosjustering bör övervägas, särskilt om fler än en i.v. singeldos av midazolam administreras. Samma rekommendation kan också gälla för andra svampmedel av azoltyp (se nedan), eftersom ökad sedativ effekt av i.v. midazolam har rapporterats, om än mindre uttalad.
- Vorikonazol ökade exponeringen av intravenöst midazolam 3-faldigt medan halveringstiden för elimination ökade cirka 3-faldigt.
- Både itrakonazol och flukonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2- till 3-faldigt. Den terminala halveringstiden för midazolam ökade 2,4-faldigt respektive 1,5-faldigt vid samtidig administrering av itrakonazol respektive flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intraveöst midazolam cirka 2-faldigt.
- Det skall noteras att om midazolam ges oralt kommer exponeringen att vara signifikant högre än vad som anges ovan, särskilt tillsammans med ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol.

Midazolam ampuller/injektionsflaskor skall inte användas för oral administrering.

Makrolidantibiotika

- Erytromycin resulterade i en 1,6-2-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam, förknippat med en 1,5-1,8-faldig ökning av midazolams terminala halveringstid.
- Klaritromycin ökade midazolams plasmakoncentrationer upp till 2,5-faldigt, förknippat med en 1,5-2-faldig ökning av den terminala halveringstiden.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Telitromycin ökade midazolams plasmanivåer 6-faldigt.
- Roxitromycin: Information om administrering av roxitromycin tillsammans med i.v. midazolam saknas. Roxitromycins måttliga effekt på den terminala halveringstiden för oralt givet midazolam, en ökning med 30 %, indikerar dock att roxitromycins effekter på intravenöst midazolam är försumbara.

Intravenösa anestetika

- Intravenöst propofol ökade AUC och halveringstiden för intravenöst midazolam 1,6-faldigt.

Proteashämmare

- Saquinavir och andra proteashämmare för humant immunbristvirus (HIV): Samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en stor ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig behandling med ritonavirboostrad lopinavir ökade midazolams plasmakoncentrationer 5,4-faldigt efter intravenös administrering, förknippat med en liknande ökning av terminal halveringstid. Om parenteralt midazolam ges tillsammans med HIV-proteashämmare, bör behandlingen följa beskrivningen i avsnittet ovan för svampläkemedel av azoltyp, ketokonazol.

- Hepatit C-virus (HCV)-proteashämmare: boceprevir och telaprevir minskar clearance av midazolam. Denna effekt resulterade i en 3,4-faldig ökning av midazolams AUC efter IV-administrering och förlängde dess halveringstid för eliminering 4-faldigt.

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

Kalciumblockare
- Diltiazem: En singeldos av diltiazem som gavs till patienter som genomgick koronar-bypass ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 25 % och den terminala halveringstiden förlängdes med ca 43 %. Detta var mindre än den 4-faldiga ökning som setts efter oral administrering av midazolam.

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

Andra läkemedel/naturläkemedel
- Atorvastatin visade en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av i.v. midazolam jämfört med kontrollgruppen.
- Intravenöst fentanyl är en svag hämmare av midazolameliminering: AUC och halveringstiden för intravenöst midazolam ökade 1,5-faldigt i närvaro av fentanyl.

Ytterligare information om oralt midazolam
- Nefazodon ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 4,6-faldigt med en 1,6-faldig ökning av den terminala halveringstiden.
- Aprepitant gav en dosberoende 3,3-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av oralt midazolam efter 80 mg/dag förknippat med en cirka 2-faldig ökning av den terminala halveringstiden.

Läkemedel som inducerar CYP3A
- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 60 % efter 7 dagars behandling med rifampicin 600 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden minskade med ca 50-60 %.
- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare och har endast små effekter på intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroximidazolam- (-23 %) exponeringar

Ytterligare information om oralt midazolam
- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med 96 % hos friska frivilliga och dess psykomotoriska effekter var nästan helt borta.
- Karbamazepin/fenytoin: Upprepad dosering av karbamazepin eller fenytoin resulterade i en minskning av plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med upp till 90 % och en förkortning av den terminala halveringstiden med 60 %.
- Den mycket starka CYP3A4-induktionen som setts efter mitotan eller enzalutamid ledde till en genomgripande och långvarig minskning av midazolamnivåer hos cancerpatienter. AUC för oralt administrerat midazolam minskade till 5 % respektive 14 % av de normala värdena.
- Clobazam och efavirenz är svaga inducerare av midazolammetabolism och minskar AUC för modersubstansen med cirka 30 %. Det finns en resulterande 4-5-faldig ökning av kvoten mellan den aktiva metaboliten (1’- hydroximidazolam) och modersubstansen, men den kliniska signifikansen av detta är okänd.
- Vermurafenib modulerar CYP-isozymer och inducerar CYP3A4 något: administrering av upprepade doser resulterade i en medelminskning av exponering för oralt midazolam på 32 % (upp till 80 % hos individer).

Naturläkemedel och föda

- Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med ca 20-40 % förknippat med en minskad terminal halveringstid om ca 15-17 %. Beroende på det specifika extraktet av Johannesört kan den CYP3A4-inducerande effekten variera.

Ytterligare information från oralt midazolam
Quercetin (som också finns i gingko biloba) och panax ginseng har båda svaga enzyminducerande effekter och reducerade exponeringen för midazolam efter oral administrering med cirka 20-30 %.

Akut proteinbortträngning
- Valproinsyra: en ökad koncentration av fritt midazolam på grund av bortträngning från bindningsställen på plasmaproteiner av valproinsyra kan inte uteslutas men den kliniska relevansen av sådan interaktion är okänd.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner
Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-dämpande substanser, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i ökad sedering och kardiorespiratorisk depression. Exempel inkluderar opiatderivat (när de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andra bensodiazepiner vid användning som ångestdämpande eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva, äldre H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

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

Midazolam sänker den alveolära minimikoncentrationen (MAC) av inhalationsanestetika.

Opioider
Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Midazolam hameln med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inte tillräckliga data för att kunna värdera midazolams säkerhet under graviditet. Djurstudier visar inte någon teratogen effekt, men fosterskador har observerats med andra bensodiazepineer.
Det finns inga data för exponering under graviditetens två första trimestrar. Det har antytts att användningen av bensodiazepiner under den första trimestern av graviditeten är förknippad med en ökad risk för kongenitala missbildningar.

Administrering av höga doser midazolam under den sista trimestern av graviditeten, under förlossning eller vid användning som ett inducerande medel för anestesi vid kejsarsnitt, har rapporterats ge maternella eller fosterskadande biverkningar (risk för aspiration hos modern, oregelbundenheter i fostrets hjärtfrekvens, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Vidare kan barn till mödrar som har tagit bensodiazepiner kontinuerligt under graviditetens senare period, ha utvecklat ett fysiskt beroende och kan vara i riskzonen för att utveckla abstinenssymtom i den postnatala perioden.

Därför bör inte midazolam användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Användningen vid kejsarsnitt bör undvikas.

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

Amning

Midazolam passerar över i modersmjölken i låga koncentrationer. Ammande mödrar bör rekommenderas att avbryta amningen i 24 timmar efter administrering av midazolam.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sedering, minnesförlust, försämrad uppmärksamhet och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Innan midazolam erhålls bör patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills fullständig återhämtning skett. Läkaren bör bestämma när dessa aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten följs av någon efter utskrivningen.

Vid otillräcklig sömn eller konsumtion av alkohol, kan sannolikheten för nedsatt vakenhet öka (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats vid injektion av midazolam:

Biverkningarna delas in i följande kategorier efter klassificering av frekvens.

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock,
Psykiatriska störningar	
Ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, känslomässiga störningar och humörstörningar, förändringar i libido, fysiskt läkemedelsberoende och abstinenssymptom, missbruk Paradoxala reaktioner* inklusive: rastlöshet, agitation, lättretlighet, nervositet, fientlighet, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, avvikande drömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra oönskade beteendeeffekter, paroxysmal oro
Centrala och perifera nervsystemet	
Ingen känd frekvens	Ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/klonisk rörelser och muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedering (förlängd och postoperativ), minskad vakenhet, somnolens, huvudvärk, yrsel, ataxi, anterograd amnesi** vars durationer är direkt relaterade till den administrerade dosen Konvulsioner har rapporterats hos prematura barn och nyfödda barn. Konvulsioner på grund av utsättande av läkemedlet.
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, bradykardi, kounis syndrom****
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Hypotension, vasodilatation, tromboflebit, trombos
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	

Ingen känd frekvens	Andningsdepression, apné, andningsstillestånd, dyspné, laryngospasm, hicka
Magtarmkanlaen	
Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, förstoppning, torr mun
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Utslag, nässelutslag, klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Trötthet, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Fall, frakturer***
Sociala förhållanden	
Ingen känd frekvens	Attack*

* Sådana paradoxala läkemedelsreaktioner har rapporterats, speciellt bland barn och äldre (se avsnitt 4.4).
** Anterograd amnesi kan fortfarande finnas närvarande i slutet av förfarandet och i några fall har förlängd amnesi rapporterats (se avsnitt 4.4).
*** Det har funnits rapporter om fall och frakturer hos bensodiazepinanvändare. Risken för fall och frakturer ökar hos dem som tar samtidiga sedativa medel (inklusive alkoholdrycker) och hos äldre.
****speciellt efter parenteral administering

Beroende:
Användning av midazolam – även vid terapeutiska doser – kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Efter långvarig intravenös administrering kan utsättning, speciellt plötslig utsättning av produkten, åtföljas av abstinenssymtom inklusive abstinenskonvulsioner (se avsnitt 4.4). Missbruk har rapporterats.
Svåra kardiorespiratoriska biverkningar har uppträtt. Livshotande incidenter är mera sannolika hos vuxna över 60 års ålder och hos personer med preexisterande andningssvikt eller nedsatt hjärtfunktion, i synnerhet när injektionen ges för snabbt eller när en hög dos administreras (se avsnitt 4.4).

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

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

4.9 Överdosering

Symtom:
Liksom andra bensodiazepiner orsakar midazolam vanligtvis dåsighet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdosering av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall till koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i några timmar, men den kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Bensodiazepinernas andningsdepressiva effekter är mer allvarliga hos patienter med respiratorisk sjukdom. Bensodiazepiner ökar effekten av andra centralt lugnande medel, inklusive alkohol.

Behandling:

Patientens vitala funktioner ska övervakas och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan behöva symtomatisk behandling för effekter på hjärta, andningsvägar och CNS. Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras med lämplig metod, t ex behandling med aktivt kol inom 1-2 timmar. Om aktivt kol används är skydd av luftvägarna nödvändigt för dåsiga patienter. Vid blandförgiftning bör ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinmässigt.

Vid allvarlig CNS-hämning kan användning av flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Den ska endast administreras under strikt övervakning. Den har en kort halveringstid (ca 1 timme) och därför behöver patienter som får flumazenil övervakas efter det att effekterna klingat av. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som minskar kramptröskeln (t ex tricykliska antidepressiva). Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism
Bensodiazepinernas centrala verkan medieras genom en förbättring av den GABAerga neurotransmissionen vid hämmande synapser. I närvaro av bensodiazepiner förbättras Gaba-receptorns affinitet för neurotransmittorn genom positiv allosterisk modulering i en ökad verkan av frisatt GABA på det postsynaptiska transmembrana kloridjonflödet.

Kemiskt är midazolam ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Fastän den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten möjliggör det basiska kvävet i position 2 på imidazobensodiazepinringsystemet för den aktiva ingrediensen i midazolam att forma vattenlösliga salt tillsammans med olika syror. Detta ger en stabil och väl tolererad injektionslösning. Detta tillsammans med snabb metabol transformering är orsaken till snabb debut och kortvariga effekter. På grund av sin låga toxicitet har midazolam ett brett terapeutiskt område.

Farmakodynamiska effekter
Midazolam har hypnotisk och sederande effekt med snabb debut och kortvarig effekt. Det har även ångestdämpande, antikonvulsiv och muskelrelaxerande effekt. Midazolam nedsätter den psykomotoriska funktionen efter en och/eller flera doser, men orsakar minsta möjliga hemodynamiska förändringar.

Efter intramuskulär eller intravenös administrering kan en kortvarig antegrad amnesi uppstå (patienten kommer inte ihåg de händelser som inträffade medan substansen hade maximal effekt).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption
Absorption efter intramuskulär injektion
Midazolam absorberas snabbt och fullständigt i muskelvävnad. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 30 minuter. Den absoluta biotillgängligheten är mer än 90 % efter intramuskulär injektion.

Absorption efter rektal administrering
Midazolam absorberas snabbt efter rektal administrering. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom cirka 30 minuter. Den absoluta biotillgängligheten är omkring 50 %.

Distribution
När midazolam injiceras intravenöst, visar plasmakoncentrations-tidskurvan en eller två tydliga distributionsfaser. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7-1,2 l/kg. Midazolam är till 96-98 % bundet till plasmaproteiner, främst albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad över

till cerebrospinalvätska. Hos människa passerar midazolam långsamt över placenta in i fostrets blodcirkulation. Små mängder av midazolam har återfunnits i modersmjölk. Midazolam är inte ett substrat för läkemedelstransportörer

Metabolism
Midazolam elimineras nästan helt genom metabolism. Den fraktion av dosen som extraheras i levern har beräknats vara ungefär 30-60 %. Midazolam hydroxyleras av isoenzymerna CYP 3A4 och CYP3A5 i cytokrom P450-systemet och den huvudsakliga metaboliten i urin och plasma är 1´-hydroximidazolam (kallas även alfahydroximidazolam). Plasmakoncentrationerna av 1´-hydroximidazolam är 12 % av nivåerna hos modersubstansen. 1´-hydroximidazolam är farmakologiskt aktiv, men bidrar endast minimalt (omkring 10 %) till effekten av intravenöst midazolam.

Eliminering
Hos unga friska frivilliga är eliminationshalveringstiden av midazolam mellan 1,5 – 2,5 timmar. Metabolitens elimineringshalveringstid är kortare än 1 timme. Därför minskar koncentrationen av modersubstansen och den huvudsakliga metaboliten parallellt efter administrering av midazolam. Plasmaclearance är inom intervallet 300-500 ml/min. Midazolams metaboliter utsöndras framförallt via njurarna (60-80 % av den injicerade dosen) och återfinns som glukuroniderad 1´-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. När midazolam ges via intravenös infusion, skiljer sig inte eliminationskinetiken från den som följer efter en bolusinjektion. Upprepade administreringar av midazolam inducerar inte läkemedelsmetaboliserande enzymer involverade i biotransformation.

Farmakokinetiken inom särskilda patientkategorier

Äldre
Hos vuxna över 60 års ålder kan eliminationshalveringstiden vara förlängd upp till fyra gånger.

Barn
Den rektala absorptionshastigheten hos barn liknar den hos vuxna, men biotillgängligheten är lägre (5-18 %). Eliminationshalveringstiden efter intravenös och rektal administrering är kortare hos barn som är 3-10 år (1-1,5 timmar) än hos vuxna. Skillnaden är i överensstämmelse med ett ökat metaboliskt clearance hos barn.

Nyfödda barn
Eliminationshalveringstiden hos prematura barn och nyfödda barn är i genomsnitt 6-12 timmar, förmodligen på grund av en outvecklad lever och ett minskat clearance. Nyfördda barn med asfyxi-relaterad nedsatt lever- och njurfunktion löper risk att oväntat generera hög midazolamkoncentration i serum på grund av en signifikant minskad och variabel clearance (se avsnitt 4.4).

Fetma
Medelhalveringstiden är större hos överviktiga patienter än hos icke-överviktiga patienter (5,9 mot 2,3 timmar). Detta beror på en ökning av distributionsvolymen med ungefär 50 % korrigerad för den totala kroppsvikten. Det är ingen signifikant skillnad i clearance mellan överviktiga och icke-överviktiga patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Patienter med levercirrhos kan ha en längre eliminationshalveringstid och ett minskat clearance jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken i obundet midazolam förändras inte hos patienter med svår njursvikt. Den farmakologiskt svagt aktiva huvudsakliga midazolammetaboliten, 1´ hydroximidazolamglukuronid, som utsöndras genom njurarna, ackumuleras hos patienter med svår njursvikt. Denna ackumulering producerar en långvarig sedering. Midazolam ska därför administreras försiktigt och titreras till den önskade effekten (se avsnitt 4.4).

Svårt sjuka patienter

Eliminationshalveringstiden för midazolam är förlängd upp till sex gånger hos svårt sjuka patienter.

Patienter med hjärtinsufficiens
Eliminationshalveringstiden är längre hos patienter med kronisk hjärtinsufficiens jämfört med den hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga tillgängliga relevanta prekliniska data som tillför något för förskrivaren, utöver det som redan finns beskrivet i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumklorid
Saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

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

Om andra läkemedel skall blandas med Midazolam hameln måste kompatibiliteten först kontrolleras.

Midazolam faller ut i lösningar som innehåller bikarbonat. Teoretiskt är midazolam injektionsvätska instabilt i neutrala och alkaliska lösningar. Om midazolam blandas med albumin, amoxicillinnatrium, ampicillinnatrium, bumetanid, dexametasonnatriumfosfat, dimenhydrinat, floxacillinnatrium, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, pentobarbitalnatrium, perfenazin, proklorperazinedisylat, ranitidin eller tiopentalnatrium eller trimetoprim-sulfametoxazol så bildas genast en vit fällning. En grumling, omedelbart följd av en vit fällning, bildas tillsammans med nafcillinnatrium. Med ceftazidim bildas en grumling.

Med metotrexatnatrium bildas en gul fällning. Med klonidinhydroklorid uppstår en orange missfärgning. Med omeprazolnatrium fås en brun missfärgning, vilken åtföljs av en brun fällning. Med foskarnetnatrium bildas en gas.
Dessutom skall midazolam inte blandas med aciklovir, albumin, alteplas, acetazolamdinatrium, diazepam, enoximon, flekainidacetat, fluorouracil, imipenem, mezlocillinnatrium, fenobarbitalnatrium, fenytoinnatrium, kaliumkanrenoat, sulbaktamnatrium, teofyllin, trometamol och urokinas.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före första öppnande
4 år

Hållbarhet efter första öppnande
Midazolam hameln injektions-/infusionsvätska, lösning är avsedd för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Hållbarhet efter spädning
Godtagbar kemisk och fysikalisk hållbarhet hos spädningar (se under punkt 6.6) har dokumenterats under 72 timmar vid 25ºC.
Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter spädning om inte öppnings- och utspädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring under användning på användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25°C.
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Midazolam hameln 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:
Ampuller av ofärgat glas typ 1 innehållande 2, 5 eller 10 ml lösning.
Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med:	5 amp. à 2 ml
	10 amp. à 2 ml
	25 amp. à 2 ml
	50 amp. à 2 ml
	100 amp. à 2 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 5 ml
	10 amp. à 5 ml
	25 amp. à 5 ml
	50 amp. à 5 ml
	100 amp. à 5 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 10 ml
	10 amp. à 10 ml
	25 amp. à 10 ml
	50 amp. à 10 ml
	100 amp. à 10 ml

Injektionsflaskor av ofärgat glas typ 1, förslutna med en bromobutylgummipropp, innehållande 50 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med:	1 injektionsflaska à 50 ml
	5 injektionsflaskor à 50 ml
	10 injektionsflaskor à 50 ml

Midazolam hameln 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:
Ampuller av ofärgat glas typ 1 innehållande 1, 2, 3, 5,10 eller 18 ml lösning.
Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med:	5 amp. à 1 ml
	10 amp. à 1 ml
	25 amp. à 1 ml
	50 amp. à 1 ml
	100 amp. à 1 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 2 ml
	10 amp. à 2 ml
	25 amp. à 2 ml
	50 amp. à 2 ml
	100 amp. à 2 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 3 ml
	10 amp. à 3 ml
	25 amp. à 3 ml
	50 amp. à 3 ml
	100 amp. à 3 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 5 ml
	10 amp. à 5 ml
	25 amp. à 5 ml
	50 amp. à 5 ml

	100 amp. à 5 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 10 ml
	10 amp. à 10 ml
	25 amp. à 10 ml
	50 amp. à 10 ml
	100 amp. à 10 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 18 ml
	10 amp. à 18 ml
	25 amp. à 18 ml
	50 amp. à 18 ml
	100 amp. à 18 ml

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Detta läkemedel är blandbart med följande infusionsvätskor:

– 0,9 % natriumkloridlösning
– 5 % dextroslösning
– 10 % dextroslösning
– Ringers lösning
Dessa lösningar är stabila i 3 dagar vid rumstemperatur.

För att undvika inkompatibilitet med andra lösningar får detta läkemedel inte blandas med några andra infusionslösningar än de som anges ovan (se avsnitt 6.2).

Injektionsvätskan ska inspekteras visuellt före administrering. Endast lösning utan synbara partiklar ska användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14718
14720

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för den senaste förnyelsen: 13. april 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.11.2025