

### 1.3.1 VALMISTEYHTEENVETO

#### 1.3.1.1 Valmisteyhteenveto

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

#### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektoitavaa liuosta sisältää 1 mg midatsolaamia (midatsolaamihydrokloridina)

Ampullin koko	5 ml
Midatsolaamin määrä	5 mg

Apuaine: Sisältää 3,53 mg natriumia (natriumkloridina) millilitrassa injektio- tai infuusionestettä. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

#### 3. LÄÄKEMUOTO

injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean kellertävä neste, pH 2,9–3,7 ja osmolariteetti 270–330 mOsm/kg.

#### 4. KLIINISET TIEDOT

##### 4.1 Käyttöaiheet

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

##### Aikuisilla:

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

##### Lapsilla:

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

##### 4.2 Annostus ja antotapa

##### TAVANOMAINEN ANNOSTUS

Midatsolaami on voimakas sedatiivinen aine, joka vaatii titrausta ja hidasta antamista. Titrausta suositellaan vahvasti, jotta klinisen tarpeen, fyysisen tilan, iän ja muun lääkityksen mukainen haluttu

sedaation taso saavutettaisiin turvallisesti. Yli 60-vuotiaalla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai kroonisesti sairailta sekä lapsipotilailla annos tulee määrätä tarkoin, ja kunkin potilaan riskitekijät on otettava huomioon. Tavanomaiset annokset on annettu seuraavassa taulukossa 1 ja lisäohjeita on taulukkoa 1 seuraavassa tekstissä.

**Taulukko 1: Midatsolaamin tavanomaiset annokset**

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

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

## SEDAATIOANNOS

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

### Aikuiset

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

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

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

### Lapset

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

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

*Rektaalinen annostelu:* Midatsolaamin kokonaisannos vaihtelee tavallisesti välillä 0,3–0,5 mg/kg. Ampullinesteen rektaalinen annostelu tehdään ruiskun kärkeen kiinnitetyn muoviannostelijan avulla. Jos annettu volyyymi on liian pieni, vettä voidaan lisätä 10 ml:n kokonaistilavuuden saavuttamiseksi. Kokonaisannos tulee antaa heti ja välttää uutta rektaalista annostelua. Käyttöä alle puolivuotiailla lapsilla ei suositella, koska saatavissa oleva tieto tästä ryhmästä on vähäistä.

*Syvä lihaksensisäinen annostelu:* käyetyt annokset vaihtelevat välillä 0,05–0,15 mg/kg. Yli 10,0 mg:aa suurempi annos ei tavallisesti ole tarpeen. Tätä antoreittiä tulee käyttää vain poikkeustapauksissa. Rektaalista annostelua tulee pitää ensisijaisena, koska injektio lihakseen on kivulias. Alle 15 kg painavilla lapsilla ei suositella käytettäväksi midatsolaamiliuoksia, joiden konsentraatio on korkeampi kuin 1 mg/ml. Suuremmat pitoisuudet tulee laimentaa pitoisuuteen 1 mg/ml.

*Annostelu anestesiassa*

### Esilääkitys

Vähän ennen toimepidettä annettu midatsolaamiesilääkitys aiheuttaa sedaation (uneliaisuuden tai raukeuden alkaminen ja tajunnan keventyminen) ja preoperatiivisen muistin heikkenemisen. Midatsolaamia voidaan antaa myös yhdessä antikolinergien kanssa. Tässä käyttötarkoituksessa midatsolaami on annettava laskimon- tai lihaksensisäisesti, syvälle laajaan lihasmassaan 20–60 ennen anestesian induktiota, tai lapsilla mieluummin rektaalista (katso jäljempää tekstiä). Potilaiden huolellinen ja jatkuva seuranta esilääkityksen antamisen jälkeen on välttämätöntä, koska herkkyydessä on yksilöllistä vaihtelua ja on mahdollinen.

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

*Vastasyntyneet ja alle puolivuotiaat lapset:*

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

*Yli puolivuotiaat lapset*

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

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

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

*Induktio*

## Aikuiset

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

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

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

Ei-esilääkityillä 60-vuotiailla aikuisilla annos voi olla suurempi (0,3–0,35 mg/kg i.v.). Jos induktion täydentämiseksi on tarpeen, noin 25 % potilaan aloitusannosta suurempia lisäyksiä voidaan käyttää. Induktio voidaan sen sijaan täydentää inhalaatioanesteeteilla. Resistenssitapauksissa enintään 0,6 mg/kg:n kokonaisannosta voidaan käyttää induktiossa, mutta tällaiset suuremmat annokset voivat pitkittää toipumista.

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

## SEDATIIVINEN KOMPONENTTI YHDISTELMÄANESTESIASSA

### Aikuiset

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

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

### *Sedaatio tehohoidossa*

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

### Aikuiset

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

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

i.v. ylläpitoannos: annokset voivat vaihdella välillä 0,03–0,2 mg/kg/h. Hypovoleemisilla, vasokonstriktiivisilla tai hypotermisillä potilailla ylläpitoannosta tulee pienentää. Sedaation tasoa tulee

arvioida säännöllisesti. Pitkäkestoisessa sedaatiossa voi kehittyä toleranssi ja annosta on ehkä pitänyt nostaa.

#### *Vastasyntyneet ja alle puolivuotiaat lapset*

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

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

Huolellinen hengitystihedden ja happisaturaation seuranta on välttämätöntä.

#### *Yli puolivuotiaat lapset*

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

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

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

#### *Käyttö erityisryhmissä*

##### Heikentynyt munuaistoiminta

Potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), midatsolaamiin voi liittyä syvempi ja pidempikestoisen sedaatio ja mahdollisesti myös kliinisesti merkittävä hengityksen sekä sydämen ja verisuonten toiminnan lamaantuminen. Midatsolaamia on siksi annosteltava varoen tällä potilasryhmällä ja annos on titrattava haluttuun vaikutukseen (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 10ml/min) sitoutumattoman Midazolamin farmakokinetiikka yksittäisen i.v. annoksen jälkeen on samankaltainen kuin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä todettu. Pidempikestoisessa infuusiossa tehohoitopotilailla kuitenkin keskimääräinen sedatiivinen vaikutus munuaisten toimintahäiriöryhmässä oli huomattavasti voimakkaampi todennäköisimmin 1'-hydroksimidatsolaamiglukuronidin kertymisen takia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### Heikentynyt maksatoiminta

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

##### Lapset

Katso ylläolevaa tekstiä ja kohtaa 4.4.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Bentsodiatsepiineja ei suositella psykoottisen sairauden ensisijaiseksi hoidoksi.

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

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

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

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa midatsolaamia riskipotilaille:

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

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

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

#### *Toleranssi*

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

#### *Riippuvuus*

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

#### *Vieroitusoireet*

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

#### *Amnesia*

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä hoitoannoksilla (usein tämä vaikutus on toivottava ennen kirurgista ja diagnostista toimenpidettä tai sen aikana), jonka kesto on suoraan verrannollinen annokseen. Sen riski suurenee suuremmilla annoksilla. Pitkittynyt amnesia voi tuottaa ongelmia poliklinikkapotilaille, jotka on suunniteltu kotiutettavaksi lääkkeenannon jälkeen. Kun midatsolaami on annettu parenteraalisesti, potilaat tulisi koituttaa sairaalasta tai vastaanotolta vain saattajan seurassa.

#### *Paradoksaaliset reaktiot*

Paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, kiihtymystä, ärtyneisyyttä, tahattomia liikkeitä (mukaan lukien toonis-klooniset kouristukset ja lihasvapina), yliaktiivisuutta, vihamielisyyttä, harhaluuloja, vihaa, aggressiivisuutta, ahdistuneisuutta, painajaisia, hallusinaatioita, psykooseja, asiattonta käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia, kiihtymys- ja väkivaltakohtauksia on raportoitu midatsolaamihoidon yhteydessä. Tällaisia reaktioita voi esiintyä, jos annokset ovat suuria ja/tai ne annetaan nopeasti. Eniten tällaisia reaktioita on raportoitu esiintyvän lapsilla ja vanhuksilla. Jos tällaisia tapahtumia ilmenee, lääkkeen käytön lopettamista on harkittava.

#### *Midazolamin muuttunut eliminaatio*

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

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

#### *Uniapnea*

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

#### *Keskoset ja vastasyntyneet*

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

Nopeaa injisointia tulee välttää vastasyntyneillä.

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

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

#### *Alle puolivuotiaat pediatriiset potilaat:*

Tässä ryhmässä midatsolaamin ainoa käyttöaihe on sedaatio tehohoidossa.

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

#### *Alkoholin / keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö:*



Midatsolaamin samanaikaista käyttöä alkoholin ja/tai keskushermostoon vaikuttavien masennuslääkkeiden kanssa tulee välttää. Samanaikainen käyttö saattaa voimistaa midatsolaamin kliinisiä vaikutuksia mahdollisesti aiheuttamalla vakavan sedaation, joka voi johtaa koomaan tai kuolemaan, tai kliinisesti merkittävän hengityslaman (ks. kohta 4.5).

#### *Alkoholin tai huumeiden väärinkäyttö taustalla:*

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

#### *Kotiuttamisedhot*

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

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset*

Midatsolaami metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta.

CYP3A4:n estäjät ja indusioijat saattavat nostaa tai alentaa plasmapitoisuuksia ja midatsolaamin vaikutuksia vaatiensa annoksen vastaavaa säätämistä.

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

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

CYP3A4-entsyymien midatsolaamin farmakokinetiikkaa moduloivasta vaikutuksesta rektaalisen ja intramuskulaarisen annostelun jälkeen ei ole käytettävissä tutkimuksia. On odotettavissa, että nämä yhteisvaikutukset eivät ole niin selviä rektaaliosassa kuin oraaliosassa annostelussa, koska mahasuolikanava ohitetaan, kun taas intramuskulaarisessa annostelussa CYP3A4-modulaation vaikutukset eivät merkittävästi eroa laskimonsisäisestä annostelusta.

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

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

On huomattava, että indusoiva prosessi saavuttaa maksimivaikutuksensa vasta usean päivän kuluessa ja että sen häviäminen kestää myös useita päiviä. Toisin kuin usean päivän indusioijahoidossa lyhytkestoisen hoidon odotetaan tuottavan vähemmän ilmeisen yhteisvaikutuksen midatsolaamin

kanssa. Voimakkailla indusoijilla relevanttia induktiota lyhytkestoisenkaan hoidon jälkeen ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokineetiikkaa.

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

Lääke	Yhteisvaikutus laskimoon annetun Midazolam Accord -valmisteen kanssa <sup>a</sup>
<b>Atsoli-sienilääkkeet<sup>b</sup></b>	
Ketokonatsoli, vorikonatsoli	Ketokonatsoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 5-kertaisiksi ja vorikonatsoli 3–4-kertaisiksi, samalla kun terminaalinen puoliintumisaika piteni 3-kertaiseksi. Jos parenteraalista midatsolaamia annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP3A-estäjän kanssa, se tulee tehdä tehohoitoyksikössä tai vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa kliininen tarkkailu ja oikea lääkehoito mahdollisessa hengityslamassa ja/tai pitikittyneessä sedaatioissa on mahdollista. Porrastettua annostelua ja annoksen säätämistä tulee harkita erityisesti, jos annetaan useampi kuin yksi i.v. annos midatsolaamia. Sama suositus saattaa päteä myös muihin atsoli-sienilääkkeisiin, sillä voimistuneita sedatiivisia i.v. midatsolaamin vaikutuksia, vaikkakin vähemmän, on raportoitu.
Flukonatsoli, itrakonatsoli	Flukonatsoli ja itrakonatsoli nostivat molemmat laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 2–3-kertaisiksi, ja itrakonatsoli pidensi terminaalisen puoliintumisajan 2,4-kertaiseksi ja flukonatsoli 1,5-kertaiseksi.
<u>Posakonatsoli</u>	Posakonatsoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin pitoisuuksia noin 2-kertaisiksi.
<b>Makrolidiantibiootit</b>	
Erytromysiini	Erytromysiini nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 1,6–2-kertaisiksi ja pidensi midatsolaamin terminaalisen puoliintumisajan 1,5–1,8-kertaiseksi.
Klaritromysiini	Klaritromysiini nosti midatsolaamin plasmapitoisuudet 2,5-kertaisiksi ja pidensi terminaalisen puoliintumisajan 1,5–2-kertaiseksi.
Telitromysiini, roksitromysiini	<u><i>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</i></u> Telitromysiini nosti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuudet 6-kertaisiksi.  Koska roksitromysiinistä i.v. midatsolaamin kanssa ei ole saatavissa tietoa, lievä vaikutus suun kautta otetun midatsolaamitabletin terminaaliseen puoliintumisaikaan, joka piteni 30 %, osoittaa, että roksitromysiinin vaikutukset i.v. midatsolaamiin lienevät vähäisiä.
<b>Laskimonsisäiset anesteetit</b>	
Propofoli	Laskimonsisäinen propofoli nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuudet 1,6-kertaisiksi

<b>Proteaasin estäjät<sup>c</sup></b>	
<u>Sakinaviiri ja muut HIV (ihmisen immuuniviruksen) -proteaasin estäjät</u>	<p>Proteaasin estäjien samanaikainen antaminen voi aiheuttaa midatsolaamipitoisuuden suuren nousun.</p> <p>Annosteltaessa samanaikaisesti ritonaviiri-boosteria, lopinaviiria, laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuudet nousivat 5,4-kertaisiksi, ja terminaalisen puoliintumisajan piteneminen oli samanlainen.</p> <p>Jos parenteraalista midatsolaamia annetaan samanaikaisesti HIV-proteaasin estäjien kanssa, hoidossa on noudatettava atsolisienilääkkeistä edellä annettuja ohjeita.</p>
<u>Hepatiitti C -viruksen (HCV) proteaasin estäjät</u>	<p>Bosepreviiri ja telapreviiri pienentävät midatsolaamin puhdistumaa. Tämä vaikutus johtui midatsolaamin AUC-arvon suurenemisesta 3,4-kertaiseksi laskimonsisäisen annon jälkeen ja pidensi sen eliminaation puoliintumisajan 4-kertaiseksi.</p>
<b>Kalsiumkanavan salpaajat</b>	
Diltiatseemi	<p>Yksittäinen annos diltiatseemia sepelvaltimoiden ohitusleikkauspotilaille nosti laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 25 %:lla, ja terminaalinen puoliintumisaika piteni 43 %:lla. Tämä oli vähemmän kuin midatsolaamin oraalisen annon jälkeen havaittu 4-kertainen nousu.</p>
Verapamiili	<p><u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u></p> <p>Verapamiili nosti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 3-kertaisiksi. Midatsolaamin terminaalinen puoliintumisaika piteni 41 %:lla</p>
<b>Histamiini H2 antagonistit</b>	
Simetidiini	<p>Simetidiini lisäsi midatsolaamin vakaan tilan pitoisuutta plasmassa 26 %.</p>
<b><u>Muut lääkkeet/yrtilit</u></b>	
Atorvastatiini	<p>Atorvastatiini nosti i.v. midatsolaamin plasmapitoisuuksia 1,4-kertaisiksi kontrolliryhmään verrattuna.</p>
Fentanylili	<p>Laskimonsisäinen fentanylili on midatsolaamin eliminaation heikko estäjä. Laskimonsisäisen midatsolaamin AUC-arvo ja puoliintumisaika suurenivat 1,5-kertaisiksi fentanyylin käytössä.</p>
Nefatsodoni	<p><u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u></p> <p>Nefatsodoni nosti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 4,6-kertaisiksi ja sen terminaalinen puoliintumisaika piteni 1,6-kertaiseksi.</p>

Tyrosiinikinaasin estäjät	<p><u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u></p> <p>Tyrosiinikinaasin estäjien on osoitettu olevan voimakkaita CYP3A4-estäjiä <i>in vitro</i> (imatinibi) tai <i>in vivo</i> (idelalisibi). Idelalisibin samanaikaisen annon jälkeen oraalisen midatsolaamin altistus suureni keskimäärin 5,4-kertaiseksi.</p>
NK1-reseptorin antagonistit	<p><u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u></p> <p>NK1-reseptorin antagonistit (aprepitantti, netupitantti, kasoprepitantti) nostivat annosriippuvaisesti oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia jopa noin 2,5–3,5-kertaisiksi ja pidensivät terminaalisen puoliintumisajan noin 1,5–2-kertaiseksi.</p>
<u>Muut</u>	<p><u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u></p> <p>Useiden lääkkeiden ja rohdosten ja midatsolaamin eliminaation välillä havaittiin olevan heikko yhteisvaikutus, josta seurasi samanaikaisia muutoksia midatsolaamin altituksessa (&lt; 2-kertainen muutos AUC-arvossa) (everolimuusi, siklosporiini, simepreviiri, propiveriini). Näiden heikkojen yhteisvaikutusten odotetaan edelleen voimistuvan laskimonsisäisen annon jälkeen.</p> <p>Fluvoksamiini nosti hieman oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuden (28 %) ja kaksinkertaisti puoliintumisajan.</p> <p>Klortsoksatson vähentää CYP3A:n tuottaman metaboliitin 1-hydroksimidatsolaamin (tunnetaan myös nimellä alfa-hydroksimidatsolaami) suhdetta myös midatsolaamiin CYP3A:ta estävän vaikutuksensa vuoksi.</p>

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

<sup>b</sup> Jos midatsolaamia annetaan oraalisesti atsoli-sienilääkkeen kanssa (etenkin ketokonatsolin, itrakonatsolin tai vorikonatsolin kanssa), sen altistus on huomasti suurempi laskimonsisäiseen antoon verrattuna.

<sup>c</sup> Muita CYP3A-estäjiä koskevien tietojen perusteella midatsolaamin plasmapitoisuuksien odotetaan olevan merkittävästi suurempia, kun midatsolaamia annetaan oraalisesti. Näin ollen proteaasin estäjiä ei pidä antaa samanaikaisesti oraalisesti annetun midatsolaamin kanssa.

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

Lääke	Yhteisvaikutus laskimonsisäisen midatsolaamin kanssa <sup>a</sup>
Rifampisiini	<p>Rifampisiini laskee laskimonsisäisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 60 %:lla 7 vuorokauden jälkeen 600 mg o.d. rifampisiinin antamisen jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika lyheni noin 50–60 %:lla.</p> <p><i>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</i></p>

	Rifampisiini alensi oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksia 96 % terveillä henkilöillä, ja sen psykomotoriset vaikutukset hävisivät melkein kokonaan.
Karbamatsepiini, fenytoiini	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Toistetut karbamatsepiini- ja fenytoiiniannokset aiheuttivat jopa 90 prosentin laskun oraalisen midatsolaamin plasmapitoisuuksissa ja lyhensivät terminaalista puoliintumisaikaa 60 %:lla.
Mitotaani, entsalutamidi	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Mitotaanin tai entsalutamidin annon jälkeen todettu hyvin voimakas CYP3A4-entsyymin induktio johti midatsolaamipitoisuuksien merkittävään ja pitkäkestoiseen pienenemiseen syöpäpotilailla. Oraalisesti annetun midatsolaamin AUC-arvot vähenivät 5 %:iin ja 14 %:iin normaaleista arvoista.
Tikagrelori	Tikagrelori on heikko CYP3A4:n indusoija, ja sillä on vain vähäinen vaikutus laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin (-12 %) ja 4-hydroksimidatsolaamin (-23 %) altistuksiin.
Klobatsaami, efavirentsi	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Klobatsaami ja efavirentsi ovat midatsolaamin metabolian heikkoja indusoijia ja vähentävät kanta-aineen AUC-arvoa noin 30 %:lla. Tämä johtaa aktiivisen metaboliitin (1'-hydroksimidatsolaamin) ja kanta-aineen välisen suhteen suurenemiseen 4,5-kertaiseksi, mutta sen kliinistä merkitystä ei tunneta.
Vemurafenibi	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Vemurafenibi moduloi CYP-isoentsyymejä ja indusoi CYP3A5-entsyymiä lievästi. Toistuvien annosten anto johti oraalisen midatsolaamin altistuksen suurenemiseen keskimäärin 39 %:lla (enintään 80 % yksittäisillä potilailla).
Yrtit ja ruoka	
Mäkikuisma	Mäkikuisma laskee midatsolaamin plasmapitoisuuksia noin 20–40 %:lla ja lyhensi terminaalista puoliintumisaikaa noin 15–17 %:lla. Riippuen tietyn mäkikuismauutteen laadusta CYP3A4:ää indusoiva vaikutus saattaa vaihdella.

Kversetiini	<u>Tietoja oraalisesta midatsolaamista</u> Sekä kversetiinillä (jota myös neidonhiuspuu sisältää) että kiinanginsengillä on heikko entsyymiä indusoiva vaikutus, ja ne vähentävät oraalisesti annetun midatsolaamin altistusta noin 20–30 %:lla.
Echinacea purpurea	<u>Echinacea purpurea -uute vähentään midatsolaamin i.v. pitoisuudet plasmassa 20 % (AUC) ja puoliintumisajan 42 %.</u>

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

#### *Farmakodynaamiset lääkkeiden yhteisvaikutukset (DDI)*

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

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

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

Midatsolaamialentaa inhaloitavien anesteettien minimipitoisuutta alveoleissa (MAC-arvoa).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Ei ole olemassa riittävästi tietoa midatsolaamin raskauden aikaisen käytön turvallisuuden arvioimiseen. Eläinkokeet eivät osoita teratogeenistä vaikutusta, mutta fetotoksisuutta on havaittu, kuten muillakin bentsodiatsepiineilla. Bentsodiatsepiinien käyttöön raskauden ensimmäisellä kolmanneksella on esitetty liittyvän synnynäisten epämuodostumien suurentunut riski.

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

Lisäksi raskauden loppuvaiheessa jatkuvasti bentsodiatsepiineja käyttäneiden äitien vauvoille saattoi olla kehittynyt fyysinen riippuvuus, ja heillä saattoi olla riski saada vieroitusoireita syntymän jälkeen. Midatsolaamia voidaan siis käyttää raskauden aikana, jos se on selvästi tarpeen, mutta on parempi välttää käyttämästä sitä sektiossa.

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

### **Imetys**

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Midatsolaami vaikuttaa suuresti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintymistiheys on seuraava:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$ ;

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 4: Yhteenveto haittavaikutuksista

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Esiintymistiheys tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen sokki
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Sekavuus, desorientaatio, tunne-elämän ja mielialan häiriöt, libidon muutokset, Fyysinen lääkeriippuvuus ja vieroitusoireyhtymä Väärinkäyttö Paradoksaaliset reaktiot, kuten levottomuus, kiihtymys, ärtyneisyys, hermostuneisuus, vihamielisyys, viha, aggressiivisuus, ahdistuneisuus, painajaiset, poikkeavat unet, hallusinaatiot, psykoosit, asiaton käyttäytyminen ja muut käyttäytymiseen liittyvät haittavaikutukset, kiihtymiskohtaukset
<i>Hermosto</i>	
esiintymistiheys tuntematon	Tahattomat liikkeet (mukaan lukien tooniset/klooniset liikkeet ja lihasten vapina)*, yliaktiivisuus*  Sedaatio (pitkittynyt ja leikkauksen jälkeinen), tarkkaavaisuuden heikentyminen, uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, ataksia, anterogradinen

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

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

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

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

\*\*\*\*etenkin parenteraalisen annon jälkeen.

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:



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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet*

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

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

### *Hoito*

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutustapa

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

Kemiallisesti midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiiniryhmän johdos. Emäksinen tyyppi imidatsobentsodiatsepiinirenkään 2-asemassa mahdollistaa sen, että midatsolaamin aktiiviset aineosat

muodostavat vesiliukoisia suoloja happojen kanssa muodostaen stabiilin ja hyvin siedetyn injektionesteen. Fysiologisessa pH:ssa diatsepiinirengas sulkeutuu ja muodostuu vapaa emäs saaden aikaan lipofiilisen aineen, jonka vaikutus alkaa nopeasti. Nopea metabolinen transformaatio ja uudelleen jakautuminen ovat merkittävimmät syyt vaikutuksen lyhyeen kestoan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

#### Absorptio lihaksensisäisen injektion jälkeen

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

#### Absorptio rektaalisen annostelun jälkeen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

Laskimonsisäisenä infuusiona annetun midatsolaamin eliminaatiokinetiikka ei eroa bolusinjektion jälkeisestä.

### *Farmakokinetiikka erityispopulasryhmillä*

#### *Vanhukset*

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

#### *Lapset*

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

#### *Vastasyntyneet*

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

#### *Lihavuus*

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

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Erittäin sairaat potilaat*

Midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika pitenee jopa kuusinkertaiseksi erittäin sairilla potilailla.

#### *Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätö)

Natriumhydroksidi (pH:n säätö)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

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

## 6.3 Kesto aika

4 vuotta.

### Käyttöaika laimentamisen jälkeen

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

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi käyttää välittömästi.

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

## 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojassa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

Ampullit ovat saatavilla läpipainopakkauksessa/rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopiva seuraavien infuusionesteiden kanssa

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

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

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

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 23839

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.12.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ**

07.07.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midazolam Accord 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektions-/infusionsvätska innehåller 1 mg midazolam (som midazolamhydroklorid)

Förpackningsstorlek	5 ml
Mängd midazolam	5 mg

Hjälpämne: innehåller 3,53 mg natrium (som natriumklorid) per ml injektions-/infusionsvätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam Accord är ett kortverkande sömninducerande läkemedel med följande indikationer:

#### 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 VID INTENSIVVÅRD

#### Hos barn

- SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi.
- ANESTESI
  - Premedicinering före induktion av anestesi.

- SEDERING VID INTENSIVVÅRD

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### STANDARDDOSERING

Midazolam är ett potent sederande medel som kräver titrering och långsam administrering. Titrering rekommenderas starkt för att på ett säkert sätt erhålla önskad grad av sedering med hänsyn till patientens fysiska status, ålder och samtidig 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 tabell 1 och ytterligare detaljer ges i texten som följer efter tabell 1.

**Tabell 1: Standarddoseringar av midazolam**

Indikation	Vuxna <60 år	Vuxna ≥60 år / svaga eller kroniskt sjuka	Barn
Sedering	<b>i.v.</b> Initial dos: 2-2,5 mg Enskild dos vid titrering: 1 mg Totaldos: 3,5-7,5 mg	<b>i.v.</b> Initial dos: 0,5-1 mg Enskild dos vid titrering: 0,5-1 mg Totaldos: <3,5 mg	<b>i v till patienter 6 månader – 5 år</b> Initial dos: 0,05-0,1 mg/kg Totaldos: <6 mg <b>i.v. hos barn 6-12 år</b> Initial dos: 0,025-0,05 mg/kg Totaldos: <10 mg <b>rektal &gt;6 mån</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>i.m. 1-15 år</b> 0,05-0,15 mg/kg
Anestesi pre-medicinering	<b>i.v.</b> 1-2 mg upprepat <b>i.m.</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Initial dos: 0,5 mg långsam upptitrering efter behov <b>i.m.</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>rektal &gt;6 mån</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>i.m. 1-15 år</b> 0,08-0,2 mg/kg
Anestesi induktion	<b>i.v.</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 utan premedicinering)	<b>i.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 utan premedicinering)	
Sedativ komponent i kombinerad anestesi	<b>i.v.</b> intermittenta doser på 0,03-0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusion på 0,03-0,1 mg/kg/tim	<b>i.v.</b> lägre doser än de som rekommenderas för vuxna <60 år	

Sedering inom intensivvården	<b>i.v.</b> Laddningsdos: 0,03-0,3 mg/kg med upprepad dos på 1-2,5 mg Underhållsdos: 0,03-0,2 mg/kg/tim	<b>i.v. hos nyfödda barn ≤32 veckor gestationsålder</b> 0,03 mg/kg/tim <b>i.v. hos nyfödda barn &gt; 32 veckor och barn upp till 6 mån</b> 0,06 mg/kg/tim <b>i.v. hos barn &gt;6 mån gamla</b> Laddningsdos: 0,05-0,2 mg/kg Underhållsdos: 0,06-0,12 mg/kg/tim
------------------------------	---	--

## 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 den initiala dosen minskas till 0,5-1,0 mg och ges 5-10 minuter innan start av ingreppet. Ytterligare doser på 0,5 till 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Eftersom den maximala effekten kan komma att nå långsammare hos dessa patienter ska ytterligare doser av midazolam titreras mycket långsamt och noggrant. En totaldos på mer än 3,5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

### Barn

*Intravenös administrering:* midazolam bör långsamt titreras till önskad 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, fortsatt titrera med upprepade, små doser tills lämplig sederingsnivå uppnåts. Spädbarn och yngre barn under 5 år kan behöva avsevärt högre doser (mg/kg) än äldre barn och ungdomar.

- Barn yngre än 6 månader: Barn yngre än 6 månader är särskilt känsliga för luftvägsobstruktion och hypoventilation. 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 undantagsfall. Rektal administrering är att föredra eftersom intramuskulär injektion är smärtsam. Hos barn med en kroppsvikt understigande 15 kg, rekommenderas inte midazolamlösningar i högre koncentrationer än 1 mg/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 sömnhet eller dåsiget samt lindring av ångslan) och preoperativ försämring av minnet.

Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. Vid denna indikation bör midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt, djupt i en stor muskel, 20 till 60 minuter före induktionen av anestesin eller helst rektalt hos barn (se nedan). Noggrann och kontinuerlig övervakning av patienterna efter administrering av premedicineringen är obligatorisk, eftersom den interindividuelle känsligheten varierar och symptom 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 fysisk status och under 60 års ålder, 1-2 mg intravenöst upprepat efter behov eller 0,07 till 0,1 mg/kg via i.m.-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 initiala intravenösa dosen är 0,5 mg och bör titreras upp långsamt efter 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.

### Barn

#### *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 i undantagsfall. Rektal administrering är att föredra. 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 proportionellt högre doser i relation till kroppsvikten än hos vuxna.

Hos barn med en kroppsvikt understigande 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 med så mycket som ner till 25% av den vanliga 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 premedicerade 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 premedicerats, 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 premedicerade vuxna äldre än 60 år, eller kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter

Hos premedicerade vuxna äldre än 60 år, eller kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter, ska dosen reduceras markant, t ex ner till 0,05-0,15 mg/kg. Dosen administreras intravenöst under 20-30 sekunder, följt av 2 minuters avvaktan för effekten att inträda.

Vuxna äldre än 60 år som inte premedicerats, 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 premedicerats, 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.

#### *Nyfödda och barn upp till 6 månaders ålder*

Midazolam bör ges som en kontinuerlig intravenös infusion, initialt med 0,03 mg/kg/tim (0,5 mikrogram/kg/min) hos nyfödda barn med en gestationsålder på  $\leq 32$  veckor eller 0,06 mg/kg/tim (1 mikrogram/kg/min) hos nyfödda barn med en gestationsålder på  $>32$  veckor och barn upp till 6 månaders ålder.

Intravenösa laddningsdoser rekommenderas inte till nyfödda barn och barn upp till 6 månaders ålder, utan infusionen kan hellre ske snabbare de första timmarna för att uppnå terapeutiska plasmanivåer. Infusionshastigheten bör noggrant och med jämna mellanrum utvärderas, speciellt efter de första 24 timmarna, för att administrera lägsta möjliga effektiva dos och minska risken för att läkemedlet ackumuleras.

Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig.

#### *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 med avseende på 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 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:*

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam åtföljas av en mer uttalad och förlängd sedering som eventuellt inkluderar kliniskt relevant andningsdepression och kardiovaskulär depression. Midazolam ska därför doseras med försiktighet till denna patientpopulation och titreras till önskad effekt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance  $<10$  ml/min) är farmakokinetiken av obundet midazolam efter en intravenös engångsdos, liknande den som rapporterats hos friska försökspersoner. Efter förlängd infusion till patienter på intensivvårdsavdelning var dock medeldurationen för den sedativa effekten hos populationen med njursvikt betydligt längre, 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. Dosen av midazolam kan behöva reduceras och vitala funktioner ska noggrant övervakas (se avsnitt 4.4).

### Barn

Se ovan och avsnitt 4.4.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, 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 respiratoriska och kardiovaskulära funktioner, 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 större sannolikhet vid för snabb injektion eller vid administrering av hög dos (se avsnitt 4.8).

Bensodiazepiner rekommenderas inte för primär behandling av psykotisk sjukdom.

Särskild försiktighet ska iaktas 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 obligatorisk, eftersom den interindividuelle känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Speciell försiktighet bör iaktas när midazolam ges till högriskpatienter:

- vuxna över 60 års ålder
- kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter.
- patienter med kronisk andningsinsufficiens
- patienter med kronisk njursvikt
- patienter nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan påskynda eller försämra encefalopati hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion)
- patienter med nedsatt hjärtfunktion
- barn, särskilt de med kardiovaskulär instabilitet.

Dessa högriskpatienter 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 iaktas vid behandling av midazolam till patienter med myasthenia gravis.

#### *Tolerans*

Viss effektförlust har rapporterats när midazolam använts vid långtidssedering vid intensivvård.

#### *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, sömnrörningar, humörsvängningar, hallucinationer och konvulsioner. I svåra fall kan följande symtom uppkomma: depersonalisering, domningar och stickningar i extremiteter, överkänslighet mot ljus, ljud 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 uppkomma 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, irritabilitet, ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor), hyperaktivitet, fientlighet, vanföreställning, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra negativa beteendeffekter, paroxysmal oro och våldsamt, 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 uppkommer ska utsättning av läkemedlet övervägas.

#### *Förändrad eliminering av midazolam*

Midazolams eliminering 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).

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

#### *Sömnapné*

Midazolam ampuller ska användas med extrem försiktighet hos patienter med sömnapné syndrom och patienterna ska övervakas regelbundet.

#### *Prematura barn och nyfödda barn*

På grund av en ökad risk för apné, bör särskild försiktighet iaktas 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:*

I denna population 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 / CNS-depressiva medel:*

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

#### *Tidigare missbruk av alkohol eller droger:*

Liksom för andra bensodiazepiner ska midazolam undvikas hos patienter som tidigare missbrukat alkohol eller droger.

#### *Utskrivningskriterier*

Patienter som erhållit midazolam får endast skrivas ut från sjukhuset eller behandlingsrummet om behandlande läkare rekommenderat det och om patienten ledsagas. Det rekommenderas att patienten ledsagas av någon efter utskrivningen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är nästintill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner*

Midazolam metaboliseras via CYP3A4.

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

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

Efter i.v. singeldos av midazolam är betydelsen av den maximala kliniska effekten på grund av hämning av CYP3A4 mindre, medan effektdurationen kan vara förlängd. Efter upprepad dosering av midazolam kommer dock omfattningen och durationen av effekten att vara ökad vid närvaro av CYP3A4-hämmare.

Det finns inga tillgängliga studier beträffande CYP3A4-modulering på farmakokinetiken av midazolam efter rektal och intramuskulär administrering. Det förväntas att dessa interaktioner är mindre uttalade vid rektal administrering än vid oral administrering, eftersom det gastrointestinala systemet kringgås. Efter i.m. administrering bör dock effekterna av CYP3A4-modulering inte skilja sig påtagligt från de som setts efter i.v. midazolam.

Vid samtidig administrering med en CYP3A4-hämmare kan de kliniska effekterna av midazolam vara kraftigare och mer långvariga, och en lägre dos kan krävas. 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. Noggrann övervakning av kliniska effekter och vitala tecken rekommenderas vid användning av midazolam och en CYP3A4-hämmare. Interaktioner mellan midazolam och läkemedel som hämmar CYP3A4 finns i tabell 2.

Effekten av midazolam kan vara svagare och mer kortvarig vid samtidig administrering med en CYP3A-inducerare och en högre dos kan krävas. Interaktioner mellan midazolam och läkemedel som inducerar CYP3A4 finns i tabell 3.

Det bör beaktas att vid induktion tar det flera dagar innan maximal effekt erhålls och också flera dagar innan effekten försvinner. I motsats till en behandling under flera dagar med en inducerare, förväntas korttidsbehandling resultera i mindre uppenbara läkemedelsinteraktioner med midazolam. För starka inducerare kan emellertid en relevant induktion även efter korttidsbehandling inte uteslutas.

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

**Tabell 2: Interaktioner mellan midazolam och läkemedel som hämmar CYP3A**

Läkemedel	Interaktion med intravenöst midazolam <sup>a</sup>
<b>Svampmedel av azoltyp<sup>b</sup></b>	
Ketokonazol, vorikonazol	Ketokonazol och vorikonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt respektive 3-4-faldigt, medan den terminala halveringstiden ökade ca 3-faldigt. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med dessa kraftiga CYP3A-hämmare, bör det göras på en intensivvårdsavdelning eller liknande avdelning som kan säkerställa noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande vid fall av andningsdepression och/eller förlängd sedering. Förlängda doseringsintervall och dosjustering bör övervägas, särskilt om mer än en i.v. dos av midazolam administreras. Samma rekommendation kan också gälla för andra svampmedel av azoltyp eftersom ökad sedativ effekt av i.v. midazolam har rapporterats, fast i mindre omfattning.
Flukonazol, itraconazol	Både flukonazol och itraconazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2- till 3-faldigt, förknippat med en 2,4-faldig ökning av den terminala halveringstiden för itraconazol respektive en 1,5-faldig ökning för flukonazol.
<u>Posakonazol</u>	Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam cirka 2-faldigt.
<b>Makrolidanti biotika</b>	
Erytromycin	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	Klaritromycin ökade midazolams plasmakoncentrationer upp till 2,5-faldigt förknippat med en 1,5-2-faldig ökning av den terminala halveringstiden

Telitromycin, roxitromycin	<u>Information om oralt midazolam</u> Telitromycin ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 6-faldigt. Ingen information om roxitromycin med i.v. midazolam finns tillgänglig. Den milda effekten på den terminala halveringstiden efter oralt midazolam, en ökning med 30 %, tyder dock på att roxitromycins effekter på intravenöst midazolam är måttliga.
<b>Intravenösa anestetika</b>	
Propofol	Intravenöst propofol ökade AUC och halveringstiden för intravenöst 1,6-faldigt.
<b>Proteashämmare<sup>c</sup></b>	
Sakvinavir och andra HIV (humant immunbristvirus) proteashämmare	Samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en stor ökning av midazolamkoncentrationen.  Vid samtidig behandling med ritonavirbostrad 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 svampmedel av azoltyp.
Hepatit C-virus (HCV)- Proteashämmare	Boceprevir och telaprevir minskar midazolamclearance. Denna effekt resulterade i en 3,4-faldig ökning av AUC för midazolam efter i.v. administrering och förlängde elimineringshalveringstiden 4-faldigt.
<b>Kalciumkanalblockerare</b>	
Diltiazem	En singeldos av diltiazem till patienter som genomgick koronar-bypass ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 25 % och den terminala halveringstiden förlängdes med 43 %. Denna var mindre än den 4-faldiga ökning som sågs efter oral administrering av midazolam.
Verapamil	<u>Information om oralt midazolam</u> Verapamil ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 3-faldigt. Den terminala halveringstiden för midazolam ökade med 41 %
<b>Histamin-2 receptorantagonist</b>	
cimetidin	Cimetidin ökade plasmakoncentrationerna av midazolam vid steady state med 26%.
<b>Diverse läkemedel/ växtbaserade läkemedel</b>	
Atorvastatin	Atorvastatin resulterade i en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av i.v. midazolam jämfört med kontrollgruppen.
Fentanyl	Intravenöst fentanyl är en svag hämmare av midazolameliminering: AUC och halveringstid för i.v. midazolam ökade 1,5-faldig i närvaro av fentanyl.



Nefazodon	<u>Information om oralt midazolam</u> Nefazodon ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 4,6-faldigt med en 1,6-faldig ökning av den terminala halveringstiden.
Tyrosinkinashämmare	<u>Information om oralt midazolam</u> Tyrosinkinashämmare har visat sig vara potenta CYP3A4- hämmare <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) eller <i>in vivo</i> (idelalisib). Efter samtidig administrering av idelalisib ökade exponering för oralt midazolam i genomsnitt 5,4-faldigt.
NK1-receptorantagonists	<u>Information om oralt midazolam</u> NK1-receptorantagonister (aprepitant, netupitant, casoprepitant) ökade dosberoende plasmakoncentrationerna av oralt midazolam upp till cirka 2,5-3,5-faldigt och ökade terminal halveringstid cirka 1,5-2-faldigt.
<u>Övrigt</u>	<u>Information om oralt midazolam</u> För ett antal läkemedel eller växtbaserade läkemedel observerades en svag interaktion med midazolams eliminering med samtliga förändringar av dess exponering (< 2-faldig förändring av AUC) (everolimus, ciklosporin, simeprevir, propiverin). Dessa svaga interaktioner förväntas försvagas ytterligare efter i.v. administrering.  Fluvoxamin ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam (28%), medan halveringstiden fördubblades.  Klorzoxazon minskar förhållandet mellan den CYP3A-genererade metaboliten 1-hydroxymidazolam (även känd som alfa-hydroxymidazolam) till midazolam på grund av dess CYP3A-hämmande effekt.

<sup>a</sup> För vissa interaktioner lämnas ytterligare information om användning av oralt administrerat midazolam. Interaktioner med CYP3A-hämmare är mera uttalade för oralt jämfört med i.v. midazolam. Midazolam ampuller är inte avsedda för oral administrering.

<sup>b</sup> Om midazolam ges oralt med ett svampmedel av azoltyp (särskilt ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol) kommer dess exponering av bli kraftigt högre jämfört med intravenös administrering.

<sup>c</sup> Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationer av midazolam vara signifikant högre när midazolam ges oralt. Proteashämmare ska därför inte administreras samtidigt med oralt administrerat midazolam.

**Tabell 3: Interaktioner mellan midazolam och läkemedel som inducerar CYP3A**

Läkemedel	Interaktion med intravenöst midazolam <sup>a</sup>
Rifampicin	Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 60 % efter 7 dagars behandling med rifampicin 600 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden minskade med cirka 50-60 %.

	<p><u>Information om oralt midazolam</u></p> <p>Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med 96 % hos friska personer och dess psykomotoriska effekter var nästan helt borta.</p>
Karbamazepin, fenytoin	<p><u>Information om oralt midazolam</u></p> <p>Upprepade doseringar 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 %.</p>
Mitotan, enzalutamid	<p><u>Information om oralt midazolam</u></p> <p>Den mycket kraftiga CYP3A4-induktion som ses efter mitotan eller enzalutamid resulterade i en uttalad och långvarig minskning av midazolamnivåer hos cancerpatienter. AUC för oralt administrerat midazolam minskade till 5 % respektive 14 % av normala värden.</p>
Tikagrelor	<p>Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare och har bara små effekter på exponeringar av intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroxymidazolam (-23 %).</p>
Klobazam, efavirenz	<p><u>Information om oralt midazolam</u></p> <p>Klobazam och efavirenz är svaga inducerare av midazolammetabolism och minskar AUC av modersubstansen med cirka 30 %. Det ger en 4-5-faldig ökning av kvoten av den aktiva metaboliten (1'-hydroxymidazolam) jämfört med modersubstansen men den kliniska betydelsen av detta är okänd.</p>
Vemurafenib	<p><u>Information om oralt midazolam</u></p> <p>Vemurafenib modulerar CYP-isozymer och inducerar CYP3A4 mildt. Upprepad administrering ledde till en genomsnittlig minskning av midazolamexponering på 39 % (upp till 80 % hos individer).</p>
Växtbaserade läkemedel och föda	
Johannesört	<p>Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med cirka 20-40 % förknippat med en minskad terminal halveringstid om cirka 15-17 %.</p> <p>Beroende på det specifika extraktet av Johannesört kan den CYP3A4-inducerande effekten variera.</p>
Quercetin	<p><u>Information om oralt midazolam</u></p> <p>Quercetin (som också finns i ginkgo biloba) och panax ginseng har båda svaga enzyminducerande effekter och minskade exponering för midazolam efter dess orala administrering cirka 20-30 %.</p>
Echinacea purpurea	<p>Rotextrakt av Echinacea purpurea minskar i.v. plasmakoncentrationer av midazolam med 20% (AUC) och dess halveringstid med cirka 42%.</p>

<sup>a</sup> För vissa interaktioner lämnas ytterligare information om användning av oralt administrerat midazolam. Interaktioner med CYP3A-inducerare är mera uttalade för oralt jämfört med i.v. midazolam. Midazolam ampuller är inte avsedda för oral administrering.

#### *Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner*

Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-depressiva substanser, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i ökad sedering och kardiorespiratorisk depression. Exempel inkluderar opiatderivater (när de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andra bensodiazepiner vid användning som ångstdämpande 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.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inte tillräckliga data för att kunna bedöma midazolams säkerhet under graviditet.

Djurstudier visar inte någon teratogen effekt, men fosterskador har observerats med andra bensodiazepiner. En ökad risk för medfödd missbildning som associeras med användning av bensodiazepiner under graviditetens första trimester har antytts.

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 postnatale perioden.

Därför kan midazolam användas under graviditet om det är absolut nödvändigt men användning 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 avstå från amning under 24 timmar efter administrering av midazolam.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Midazolam ger en tydlig påverkan på förmågan att köra och använda maskiner.

Sedering, minnesförlust, försämrad uppmärksamhet och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Innan midazolam ges 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 intag av alkohol kan sannolikheten för nedsatt vakenhet vara ökad (se avsnitt 4.5).

## 4.8 Biverkningar

I tabell 4 sammanfattas de biverkningar som har rapporterats (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data) inträffa vid injektion av midazolam:

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga: ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 4: Sammanfattning av biverkningar

<i>Immunsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock
<i>Psykiska störningar</i>	
Ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, emotionella störningar och humörstörningar, förändringar av libido Fysiskt beroende och abstinenssymtom Missbruk Paradoxala reaktioner* inklusive rastlöshet, agitation, irritabilitet, nervositet, fientlighet, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, onormala drömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra negativa beteendeeffekter, paroxysmal upphetsning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedering (förlängd och postoperativ), minskad vakenhet, somnolens, trötthet, huvudvärk, yrsel, ataxi, anterograd amnesi*, vars duration är direkt relaterad till den administrerade dosen. Krampanfall har rapporterats hos prematura barn och nyfödda barn. Konvulsioner vid utsättandet av läkemedlet

<i>Hjärtat</i>	
Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, bradykardi, Kounis syndrom****
<i>Blodkärl</i>	
Ingen känd frekvens	Hypotension, vasodilatation, tromboflebit, trombos
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Ingen känd frekvens	Andningsdepression, andningsstillestånd, dyspné, laryngospasm.
<i>Magtarmkanalen</i>	
Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, förstoppning, muntorrhet.
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Ingen känd frekvens	Urtikaria, hudutslag och klåda
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Ingen känd frekvens	Trötthet, erytem och smärta vid injektionsstället
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
Ingen känd frekvens	Fall, frakturer***
<i>Sociala förhållanden</i>	
Ingen känd frekvens	Överfall*

\*Sådana paradoxala reaktioner har rapporterats, speciellt bland barn och äldre (se avsnitt 4.4).

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

\*\*\* Det har förekommit rapporter om fall och frakturer hos användare av bensodiazepiner. En ökad risk för fall och frakturer har rapporterats hos patienter som samtidigt använder lugnande medel (inklusive alkoholdrycker) och hos äldre.

\*\*\*\* speciellt efter parenteral administrering

Nedsatt njurfunktion: Det finns en större sannolikhet för läkemedelsbiverkningar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Beroende: Användningen av midazolam - även vid terapeutiska doser - kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Efter förlängd intravenös administrering, kan avbrytande av behandlingen - särskilt om det sker abrupt - leda till abstinenssymtom inklusive konvulsioner vid utsättandet (se avsnitt 4.4). Fall av missbruk har rapporterats.

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom*

I likhet med andra bensodiazepiner orsakar midazolam vanligtvis dåsighet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall till koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i några timmar, men 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 CNS-depressiva medel, inklusive alkohol.

### *Behandling*

Patienternas vitala funktioner ska följas och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan behöva symptomatisk behandling för effekter på hjärta och lunga eller centralnervösa effekter.

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 depression av CNS kan användning av flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Flumazenil ska endast administreras under strikt övervakning. Substansen 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 krampröskeln (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

De centrala effekterna av bensodiazepiner medieras genom en förstärkning av GABAerg neurotransmission vid inhibitoriska synapser. Vid närvaro av bensodiazepiner är GABA-receptorns affinitet för neurotransmittorer förstärkt genom positiv allostermodulering som leder till en ökad effekt av frisatt GABA på postsynaptisk transmembran kloridjoncykel.

Kemiskt är midazolam är ett derivat av imidazobenzodiazepingruppen. Det basiska kvävet i position 2 i ringsystemet för imidazonbensodiazepin gör det möjligt för den aktiva substansen i midazolam att bilda vattenlösliga salter med syror och producera en stabil och väl tolererad injektionslösning. Vid fysiologiskt pH stängs diazepinringen och den fria basen bildas som leder till en lipofil substans med snabb insättande effekt. Snabb metabol omvandling och omfördelning är de huvudsakliga skälen till effektens korta varaktighet.

#### Farmakodynamisk effekt

Midazolam har hypnotiska och sedativa effekter som kännetecknas av en snabb insättande effekt och kort varaktighet. Det utövar också anxiolytiska, antikonvulsiva och muskelavslappande effekter. Midazolam försämrar psykomotorisk funktion efter en och/eller flera doser men orsakar minimala hemodynamiska förändringar.

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### 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

Efter rektal administrering absorberas midazolam snabbt. 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 dispositionsfaser. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7-1,2 l/kg. Midazolam är till 96-98 % bundet till plasmaproteiner. Det huvudsakliga bindningsproteinet är albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad över till cerebrospinalvätska. Hos människa har midazolam visat sig passera placenta långsamt och nå fetal cirkulation. Små mängder av midazolam återfinns i bröstmjolk. Midazolam är inte ett substrat för någon av de läkemedelstransportörer som hittills har testats (cellulära effluxtransportörer: P-glykoprotein; cellulära upptagstransportörer OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 och rOatp1b2, som bara finns i råttan).

### Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom metabolism. Den andel av dosen som extraheras i levern har beräknats vara 30-60 %. Midazolam hydroxyleras av isoenzymet CYP 3A4 i cytokrom P450-systemet och den huvudsakliga metaboliten i urin och plasma är 1'-hydroximidazolam (även kallat alfa-hydroximidazolam). Plasmakoncentrationer av 1'-hydroximidazolam är 12 % av nivåerna av modersubstansen. 1'-hydroximidazolam är farmakologiskt aktiv, men bidrar endast i liten grad (omkring 10 %) till effekten av intravenöst midazolam.

### Eliminering

Hos unga friska frivilliga är elimineringshalveringstiden av midazolam mellan 1,5 och 2,5 timmar. Elimineringshalveringstiden för metaboliten är kortare än 1 timme och efter administrering av midazolam sjunker koncentrationen av modersubstansen och huvudmetaboliten således parallellt. Plasmaclearance av midazolam 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 återfinns i urinen.

När midazolam ges via i.v. infusion skiljer sig inte elimineringskinetiken från den som följer efter en bolusinjektion. Upprepade administreringar av midazolam inducerar inte läkemedelsinducerande enzymer.

#### *Farmakokinetik hos särskilda populationer*

##### Äldre

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

##### Barn

Den rektala absorptions hastigheten hos barn liknar den hos vuxna, men biotillgängligheten är lägre (5-18%). Elimineringshalveringstiden efter intravenös och rektal administrering är kortare hos barn i åldern 3–10 år (1–1,5 tim) än hos vuxna. Skillnaden överensstämmer med ett ökat metaboliskt clearance hos barn.

##### Nyfödda barn

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

##### Fetma

Den genomsnittliga halveringstiden är större hos överviktiga 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 föreligger ingen signifikant skillnad i clearance mellan överviktiga och icke-överviktiga patienter.

##### Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance hos patienter med cirros kan vara nedsatt och elimineringen kan vara längre jämfört med hos friska frivilliga (se avsnitt 4.4).

##### Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för obundet midazolam är inte förändrad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Den farmakologiskt lätt aktiva huvudmetaboliten för midazolam, 1-hydroximidazolamglukuronid, som utsöndras via njurarna ackumuleras hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Denna ackumulering kan leda till en långvarig sedering. Midazolam ska därför administreras med försiktighet och titreras till önskad effekt (se avsnitt 4.4).

##### Svårt sjuka patienter

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

##### Patienter med hjärtinsufficiens

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren förutom de som redan är inkluderade i övriga avsnitt av produktresumén

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**



## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

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

Blanda inte Midazolam injektionsvätska, lösning med basiska injektionslösningar. Midazolam faller ut i vätekarbonat.

Midazolam injektionsvätska, lösning får inte blandas med andra lösningar än de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

4 år

### Hållbarhet efter spädning

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

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet.

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

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd lösning, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Midazolam Accord 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning tillhandahålles i 5 ml klara, Typ-1, OPC (One Point Cut)/vit brytskåra, brytampuller med vit punkt/vitt band och blått band. En förpackning innehåller 10 ampuller.

Ampullen tillhandahålles i en blister-/brickförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kompatibel med följande infusionslösningar:

- Natriumklorid 0,9 % (9 mg/ml)
- Glukos 5 % (50 mg/ml)

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

Midazolam ampuller är endast avsedda för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

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

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr: 23839

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

13.12.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

07.07.2023