

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

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

Midazolam Accord 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Förpackningsstorlek	5 ml
Mängd midazolam	5 mg

Midazolam Accord 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Varje ml injektions-/infusionsvätska innehåller 5 mg midazolam (som midazolamhydroklorid)

Förpackningsstorlek	1 ml	3 ml	10 ml
Mängd midazolam	5 mg	15 mg	50 mg

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

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

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

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, fortsätt titrera med upprepade, små doser tills lämplig sederingsnivå uppnåtts. 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 dåsigthet samt lindring av ängslan) 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 interindividuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Vuxna

För preoperativ sedering och för försämring av minnet av preoperativa händelser, är den rekommenderade dosen för vuxna, med ASA grupp I och II 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 ≤ 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 prematura spädbarn, 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 iakttas vid sedering av patienter med nedsatt andningsfunktion.

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

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

Speciell försiktighet bör iakttas när midazolam ges till högriskpatienter:

- vuxna över 60 års ålder
- kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter.
- 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 iakttas 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, sömnstörningar, 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 beteendeeffekter, paroxysmal oro och våldsamhet, har rapporterats inträffa med midazolam. Dessa reaktioner kan inträffa med höga doser och/eller vid snabb injektion. Den högsta förekomsten av sådana reaktioner har rapporterats bland barn och äldre. Om dessa reaktioner 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 spädbarn och nyfödda barn

På grund av en ökad risk för apné, bör särskild försiktighet iakttas vid sedering av prematura barn och barn som varit prematura vars trakea inte är intuberad. Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig.

Snabb injektion bör undvikas hos nyfödda barn.

Nyfödda barn har reducerad och/eller outvecklad organfunktion och är även känsliga för djup och/eller förlängd effekt av midazolam på andningen.

Hemodynamiska biverkningar har rapporterats hos barn med kardiovaskulär instabilitet; snabb intravenös administrering bör undvikas hos dessa patienter.

Barn under 6 månaders ålder:

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.

Natrium

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 och CYP3A5.

Hämmare och inducerare av CYP3A 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 CYP3A-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.

Effekten av midazolam kan vara svagare och mer kortvarig vid samtidig administrering med en CYP3A-inducerare och en högre dos kan krävas.

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.

Läkemedel som hämmar CYP3A:

Svampmedel av azolotyp:

- Ketokonazol och vorikonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5- respektive 3–4-faldigt, medan den terminala halveringstiden ökade ungefär 3-faldigt. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med den kraftiga CYP3A-hämmaren ketokonazol, 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 (se vidare) av azoltyp, eftersom ökad sedativ effekt av i.v. midazolam har rapporterats, fast i mindre omfattning.
- 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.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam cirka 2-faldigt.

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

Midazolam ampuller är inte avsedda för oral administrering.

Makrolidantibiotika

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

Ytterligare information om oralt midazolam

- Telitromycin ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 6-faldigt.

- Roxitromycin: 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 kan vara små.

Intravenösa anestetika

Dispositionen av intravenöst midazolam förändrades också av intravenöst propofol (AUC och halveringstid ökade 1,6-faldigt).

Proteashämmare

- Sakvinavir och andra HIV-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 ska behandlingen följa beskrivningen i avsnittet ovan för svampmedel av azoltyp, ketokonazol.
- 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.

Ytterligare information om oralt midazolam

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

Kalciumkanalblockerare

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

Ytterligare information om oralt midazolam

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

Histamin-2 receptorantagonist

- Cimetidin ökade plasmakoncentrationerna av midazolam vid steady state med 26 %.

Diverse läkemedel/växtbaserade läkemedel

- Atorvastatin resulterade i en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av i.v. midazolam jämfört med kontrollgruppen.
- Intravenöst fentanyl är en svag hämmare av midazolameliminering: AUC och halveringstid för i.v. midazolam ökade 1,5-faldigt i närvaro av fentanyl.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Nefazodon ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 4,6-faldigt med en 1,6-faldig ökning av den terminala halveringstiden.
- Tyrosinkinashämmare har visat sig vara potenta CYP3A4-hämmare *in vitro* (imatinib, lapatinib) eller *in vivo* (idelalisib). Efter samtidig administrering av idelalisib ökade exponering för oralt midazolam i genomsnitt 5,4-faldigt.
- NK1-receptorantagonister (aprepitant, netupitant, casoprepitant) ökade de dosberoende plasmakoncentrationerna av oralt midazolam upp till cirka 2,5–3,5-faldigt och ökade terminal halveringstid cirka 1,5–2-faldigt.
- För ett antal läkemedel eller växtbaserade läkemedel observerades en svag interaktion med midazolams eliminering med samtida 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.

Läkemedel som inducerar CYP3A

- 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%.
- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare och har bara små effekter på exponeringar av intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroxymidazolam (-23 %).

Ytterligare information om oralt midazolam

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med 96 % hos friska personer och dess psykomotoriska effekter var nästan helt borta.
- Karbamazepin/fenytoin: 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 %.
- 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.
- 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 (α -hydroxymidazolam) jämfört med modersubstansen, men den kliniska betydelsen av detta är okänd.
- Vemurafenib modulerar CYP-isozymer och inducerar CYP3A4 milt. Upprepad administrering ledde till en genomsnittlig minskning av oral midazolamexponering på 32 % (upp till 80 % hos individer).

Växtbaserade läkemedel och föda

- Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med cirka 20–40 % förknippat med en minskad terminal halveringstid om cirka 15–17 %. Beroende på det specifika extraktet av Johannesört kan den CYP3A4-inducerande effekten variera.
- Rotextrakt av Echinacea purpurea minskar i.v. plasmakoncentrationer av midazolam med 20 % (AUC) och dess halveringstid med cirka 42 %.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Quercetin (som också finns i ginkgo biloba) och panax ginseng har båda svaga enzyminducerande effekter och minskade exponering för midazolam efter dess orala administrering med cirka 20–30 %.

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 ångestdämpande eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva, äldre H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

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

Midazolam sänker den alveolära minimikoncentrationen (MAC) av inhalationsanestetika.

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 2: 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, psykos, 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

I likhet med andra bensodiazepiner orsakar midazolam vanligtvis dåsigheit, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiopulmonär 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 symtomatisk 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 dåliga 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 kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva). Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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 ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Fastän den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten möjliggör det basiska kvävet i position 2 i ringsystemet för imidazonbensodiazepin 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 muskelavslappnande 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 råttor).

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. Eliminationshalveringstiden för alfa-hydroximidazolam är mindre än 1 timme. 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 absorptionshastigheten 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 fälls 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.

Midazolam Accord 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning tillhandahålles i:

- 1 ml klara, Typ-1, OPC (One Point Cut)/vit brytskåra, brytampuller med vit punkt/vitt band och gult band.
En förpackning innehåller 10 ampuller.
- 3 ml klara, Typ-1, OPC (One Point Cut) /vit brytskåra, brytampuller med vit punkt/vitt band och blått band.
En förpackning innehåller 10 ampuller.
- 10 ml klara, Typ-1, OPC (One Point Cut) /vit brytskåra, brytampuller med vit punkt/vitt band och rött band.
En förpackning innehåller 1 ampull och 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

Midazolam Accord 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning: 25720
Midazolam Accord 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning: 25721

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-12-16/ 2013-05-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-30