

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 1 mg midazolam.

En förfylld spruta om 5 ml innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 5 mg midazolam.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 3,53 mg natrium (som natriumklorid) per ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta (gradering 0,1 ml)

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam Accordpharma är ett kortverkande sömninducerande läkemedel med följande indikationer:

Hos vuxna:

- VAKEN SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi
- ANESTESI
 - Premedicinering före induktion av anestesi
 - Induktion av anestesi
 - Som sedativ komponent i kombinerad anestesi
- SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Hos barn:

- *Vaken 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

Midazolam Accordpharma rekommenderas att administreras till vuxna och barn från 12 år.

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 försvagade eller

kroniskt sjuka patienter samt till barn ska doseringen avgöras efter att noggrann hänsyn tagits till riskfaktorerna hos den enskilde patienten. Standarddoseringar finns angivna i nedanstående tabell.

Ytterligare detaljer ges i texten som följer efter tabellen.

Indikation	Vuxna < 60 år	Vuxna ≥ 60 år/svaga eller kroniskt sjuka	Barn (≥ 12 år)
Vaken sedering	<i>iv</i> Initial dos: 2–2,5 mg Titreringsdos: 1 mg Totaldos: 3,5–7,5 mg	<i>iv</i> Initial dos: 0,5–1 mg Titreringsdos: 0,5–1 mg Totaldos: < 3,5 mg	<i>iv</i> <i>samma som hos vuxna</i> <i>im</i> 0,05–0,15 mg/kg
Anestesi, premedicinering	<i>iv</i> 1–2 mg upprepat <i>im</i> 0,07–0,1 mg/kg	<i>iv</i> Initial dos: 0,5 mg Långsam upptitrering efter behov <i>im</i> 0,025–0,05 mg/kg	<i>im</i> 0,07–0,1 mg/kg
Anestesi, induktion	<i>iv</i> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 utan premedicinering)	<i>iv</i> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 utan premedicinering)	
Som sedativ komponent i kombinerad anestesi	<i>iv</i> intermittenta doser på 0,03–0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusion på 0,03–0,1 mg/kg/tim	<i>iv</i> lägre doser än som rekommenderas för vuxna < 60 år	
Sedering vid intensivvård	<i>iv</i> Laddningsdos: 0,03–0,3 mg/kg med upprepat dos på 1–2,5 mg Underhållsdos: 0,03–0,2 mg/kg/tim		<i>iv</i> Laddningsdos: 0,05–0,2 mg/kg Underhållsdos: 0,03–0,12 mg/kg/tim

Dosering vid vaken sedering

För vaken sedering inför diagnostiska eller kirurgiska ingrepp administreras midazolam intravenöst. Dosen ska vara individuellt anpassad och titrerad, och ska inte ges som snabb injektion eller som engångs-bolusinjektion. Insättandet av sederingen kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och de specifika omständigheterna vid doseringen (t.ex. administreringshastighet, dos). Om det är nödvändigt 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 år är initialdosen 2 till 2,5 mg givet 5 till 10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Den totala dosen har i genomsnitt visat sig ligga mellan 3,5 och 7,5 mg. En totaldos större än 5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Hos vuxna över 60 år samt försvagade eller kroniskt sjuka patienter ska den initiala dosen minskas till 0,5–1,0 mg och ges 5–10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 0,5 till 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Eftersom den maximala effekten kan ta längre tid att uppnå hos dessa patienter ska ytterligare doser av midazolam titreras mycket långsamt och försiktigt. En totaldos större än 3,5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Barn (≥ 12 år):

Intravenös administrering: Midazolam bör titreras långsamt till önskad klinisk effekt. Den initiala dosen midazolam bör administreras under loppet av 2 till 3 minuter. Man måste vänta i ytterligare 2 till 5 minuter för att helt kunna utvärdera den sederande effekten, innan någon behandling påbörjas eller ytterligare dos ges. Om ytterligare sedering är nödvändig, fortsätt titrera med upprepade små doser tills lämplig sederingsnivå uppnåtts.

- Barn från 12 år och äldre: Bör doseras som vuxna.

Intramuskulär administrering: De doser som används 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.

Dosering vid anestesi

Premedicinering

Premedicinering med midazolam, som ges strax före ett ingrepp, framkallar sedering (induktion av sömnhet eller dåsighet samt lindring av ängslan) och preoperativ försämring av minnet.

Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. För denna indikation bör midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt, djupt i en stor muskel, 20 till 60 minuter före induktionen av anestesin. *Noggrann och kontinuerlig övervakning av patienten* är obligatorisk efter administrering av premedicinering, 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 till vuxna med fysisk status enligt ASA grupp I och II och under 60 år, *1–2 mg som ges intravenöst och upprepas efter behov*, eller 0,07 till 0,1 mg/kg som ges intramuskulärt. Dosen ska sänkas och individualiseras då midazolam ges till vuxna över 60 år samt till försvagade eller kroniskt sjuka patienter. *Den rekommenderade initiala intravenösa dosen är 0,5 mg och denna bör upptitreras långsamt efter behov.* En intramuskulär dos på 0,025 till 0,05 mg/kg rekommenderas. *Om samtidig behandling med narkotika ges ska midazolamdosen sänkas.* Den vanliga dosen är på 2 till 3 mg.

Barn från 12 år och äldre:

Intramuskulär administrering: Eftersom intramuskulär administrering är smärtsam bör denna administreringsväg endast användas i undantagsfall. Ett dosintervall från 0,07 till 0,1 mg/kg midazolam administrerat intramuskulärt har visat sig vara effektivt och säkert.

Induktion

Vuxna:

Om midazolam används för 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. Vid användning av midazolam före eller i kombination med andra intravenösa- eller inhalationspreparat för induktion av anestesi, bör initialdosen av varje preparat sänkas avsevärt, *ibland så mycket som ner till 25 % av den vanliga initiala dosen för respektive preparat.*

Den önskvärda anestesinivån 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 varje dos.

Till *premedicerade vuxna under 60 år* är en intravenös dos om 0,15 till 0,2 mg/kg vanligtvis tillräcklig.

- Till *vuxna under 60 år som inte premedicerats* kan dosen vara högre (0,3 till 0,35 mg/kg intravenöst). Om det är nödvändigt för att kunna fullfölja induktionen, kan ytterligare doser motsvarande ungefär 25 % av patientens initiala dos användas. Induktionen kan istället fullföljas med ett inhalationsanestetikum. Till individer med nedsatt känslighet för midazolam kan en totaldos på upp till 0,6 mg/kg användas för induktion, men dessa högre doser kan fördröja återhämtningen.

- Till *premedicerade vuxna över 60 år samt försvagade eller kroniskt sjuka patienter* ska dosen sänkas avsevärt, t.ex. ner till 0,05–0,15 mg/kg som administreras intravenöst under 20–30 sekunder och med 2 minuters avvaktan för effekten att inträda.
- *Vuxna över 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 och som inte premedicerats, behöver ofta mindre midazolam för induktion. En initial dos på 0,15 till 0,25 mg/kg är vanligtvis tillräckligt.

Som sedativ komponent i kombinerad anestesi

Vuxna:

Midazolam kan ges som en sedativ komponent i kombinerad anestesi i form av 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.

Till vuxna äldre än 60 år samt försvagade 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 efter kliniskt behov, fysisk status, ålder och 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 varje dos. Till patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi bör laddningsdosen minskas eller helt uteslutas.

Vid administrering av midazolam tillsammans med potenta analgetika ska dessa 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 och 0,2 mg/kg/tim. Till patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi ska underhållsdosen sänkas. Sederingsnivån ska regelbundet utvärderas. Efter en längre tids sedering kan tolerans utvecklas och en ökning av dosen kan vara nödvändig.

Barn från 12 år och äldre:

Hos intuberade och ventilerade pediatrika patienter ska en intravenös laddningsdos på 0,05 till 0,2 mg/kg administreras långsamt under minst 2 till 3 minuter för att uppnå den önskade kliniska effekten. Midazolam ska inte administreras som en snabb intravenös dos. Laddningsdosen följs av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,03 till 0,12 mg/kg/tim (0,5 till 2 µg/kg/min). Infusionshastigheten kan ökas eller minskas (generellt med 25 % av den initiala eller efterföljande infusionshastigheten) enligt behov, eller så kan kompletterande intravenösa doser av midazolam administreras för att öka eller bibehålla den önskade effekten.

Vid insättning av en infusion med midazolam hos hemodynamiskt komprometterade patienter ska den vanliga laddningsdosen titreras i små ökande steg och patienten övervakas för hemodynamisk instabilitet, t.ex. hypotoni. Dessa patienter är också känsliga för de andningsdepressiva effekterna av midazolam och kräver noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad.

Användning till särskilda patientgrupper:

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam ge upphov till mer uttalad och långvarig sedering, möjligen också med kliniskt relevant respiratorisk och kardiovaskulär depression. Midazolam ska därför doseras med försiktighet till denna patientgrupp, och titreras till önskad effekt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) är farmakokinetiken för obundet midazolam efter en enstaka intravenös dos likartad den som rapporterats för friska försökspersoner. Efter förlängd infusion till intensivvårdspatienter var dock

sederingsseffektens genomsnittliga varaktighet hos populationen med njursvikt avsevärt längre, med största sannolikhet till följd 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 vara kraftigare och mer långvariga. Den dos midazolam som krävs kan behöva sänkas, och vitala funktioner ska noggrant övervakas. (Se avsnitt 4.4.)

Pediatrisk population

Midazolam Accordpharma ska inte ges till barn under 12 år, då den förfyllda sprutans gradmarkeringar inte är tillräckligt noggranna för att möjliggöra exakt dosering till denna patientgrupp. Dock tillhandahålls andra midazolamberedningar för användning till denna patientgrupp.

När mängden läkemedel för injektion behöver justeras baserat på patientens kroppsvikt uppnås rätt volym genom att använda gradmarkeringarna på den förfyllda sprutan och kassera överflödigt läkemedel före intravenös eller intramuskulär bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Midazolam får inte användas till patienter med känd överkänslighet mot bensodiazepiner eller mot något **hjälpämne** som anges i avsnitt 6.1.

Användning för vaken sedering till patienter med svår andningsinsufficiens eller akut andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

Midazolam ska endast administreras av erfarna läkare som har tillgång till full utrustning för att övervaka och stödja respiratoriska och kardiovaskulära funktioner, samt av personer med särskild kompetens att känna igen och behandla förväntade biverkningar, inklusive hjärt-lungräddning. Allvarliga hjärt-lungbiverkningar har rapporterats. Dessa har inkluderat andningsdepression, apné, andningsstillestånd och/eller hjärtstillestånd. Livshotande händelser som dessa inträffar med större sannolikhet vid alltför snabb injektion eller vid administrering av höga doser (se avsnitt 4.8).

Bensodiazepiner rekommenderas inte som förstahandsbehandling vid psykotiska sjukdomstillstånd.

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

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

Särskild försiktighet bör iakttas då midazolam ges till högriskpatienter:

- vuxna över 60 år
- kroniskt sjuka eller försvagade patienter, t.ex.
- patienter med kronisk andningsinsufficiens
- patienter med kronisk njursvikt, nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan utlösa eller förvärra encefalopati hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion) eller nedsatt hjärtfunktion.
- barn, i synnerhet individer med kardiovaskulär instabilitet.

Dessa högriskpatienter kräver lägre doser (se avsnitt 4.2) och ska kontinuerligt övervakas med avseende på tidiga tecken på förändringar i vitala funktioner.

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

Tolerans

Viss effektförlust har rapporterats när midazolam använts för långtidssedering i samband med intensivvård.

Beroende

När midazolam används för långtidssedering i samband med 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 långvarig behandling med midazolam i samband med intensivvård kan ett fysiskt beroende utvecklas. Ett abrupt avbrytande av behandlingen kan därför åtföljas av abstinenssymtom. Följande symtom kan uppstå: huvudvärk, diarré, muskelsmärta, svår ångest, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation, sömnstörningar, humörsvängningar, hallucinationer och kramper. I svåra fall kan följande symtom uppstå: depersonalisering, domningar och stickningar i extremiteterna, samt överkänslighet för ljus, ljud och/eller fysisk kontakt. Eftersom risken för abstinenssymtom är större efter abrupt utsättning av behandlingen rekommenderas en gradvis sänkning av dosen.

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser (ofta är denna effekt mycket önskvärd i situationer såsom före och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp) och vars duration är direkt relaterad till den administrerade dosen, med ökad risk vid högre doser. Långvarig amnesi kan orsaka problem för poliklinikpatienter som planeras kunna gå hem efter ingreppet. Patienter som fått midazolam parenteralt bör endast skrivas ut från sjukhus eller mottagning ifall de åtföljs av någon.

Paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritation, ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor), hyperaktivitet, fientlighet, vanföreställningar, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, hallucinationer, psykos, olämpligt uppträdande och andra beteenderelaterade biverkningar, paroxysmal oro och våldsamhet har rapporterats i samband med midazolam. Dessa reaktioner kan inträffa vid höga doser och/eller vid snabb injektion. Den högsta förekomsten av reaktioner som dessa har rapporterats bland barn och äldre. Skulle så vara fallet bör utsättning av läkemedlet övervägas.

Förändrad eliminering av midazolam

Midazolams eliminering kan förändras hos patienter som behandlas med substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 och midazolamdosen kan därför behöva justeras (se avsnitt 4.5).

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

Sömnapné

Midazolam för injektion ska användas med största försiktighet till patienter med sömnapné syndrom, och dessa patienter ska övervakas kontinuerligt.

Samtidig användning av alkohol/CNS-depressiva medel

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

Tidigare missbruk av alkohol- eller droger

Liksom andra bensodiazepiner bör midazolam undvikas till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen.

Utskrivningskriterier

Patienter som fått midazolam får endast skrivas ut från sjukhuset eller mottagningen om behandlande läkare rekommenderat det och om patienten ledsagas. Patienten bör ha någon som följer honom/henne hem efter utskrivningen.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Midazolam metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Hämmare och inducerare av CYP3A kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, varvid dosanpassning krävs.

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

Efter intravenös singeldos av midazolam är inverkan av CYP3A4-hämning på den maximala kliniska effekten liten, medan effektdurationen kan vara förlängd. Efter långvarig dosering av midazolam kommer dock effektens storlek och duration att öka i närvaro av CYP3A4-hämmare.

Det finns inga tillgängliga studier avseende CYP3A4-modulering av farmakokinetiken hos midazolam efter rektal och intramuskulär administrering. Det förväntas att dessa interaktioner inte är lika uttalade för den rektala som för den orala administreringsvägen, eftersom mag-tarmkanalen förbigås. Effekterna av CYP3A4-modulering efter intramuskulär administrering förväntas däremot inte skilja sig påtagligt från vad som setts efter intravenös administrering av midazolam.

Noggrann övervakning av de kliniska effekterna och vitala funktioner rekommenderas därför vid samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare. De kliniska effekterna av midazolam kan vara kraftigare och även mer långvariga och en lägre dos kan krävas. I synnerhet administrering av höga doser eller långtidsinfusion av midazolam till patienter som får starka CYP3A4-hämmare, t.ex. i samband med intensivvårdsbehandling, kan resultera i långvariga hypnotiska effekter, fördröjt uppvaknande samt andningsdepression, och dosjustering kan vara nödvändig.

När det gäller induktion bör hänsyn tas till att den inducerande processen behöver flera dagar för att nå sin maximala effekt, och tar också flera dagar att avklinga. Till skillnad från behandling med en inducerare under flera dagar förväntas korttidsbehandling resultera i mindre påtagliga läkemedelsinteraktioner med midazolam. För starka inducerare kan emellertid relevant induktion även efter korttidsbehandling inte uteslutas.

Midazolam är inte känt för att förändra farmakokinetiken hos andra läkemedel. Effekten av midazolam kan vara svagare och mer kortvarig när det administreras samtidigt som en CYP3A-hämmare, och en högre dos kan krävas.

Läkemedel som hämmar CYP3A

Antimykotika av azoltyp:

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt, medan den terminala halveringstiden förlängdes cirka 3-faldigt. Samtidig administrering av parenteralt midazolam och ketokonazol, som är en stark CYP3A-hämmare, ska ske på intensivvårdsavdelning eller liknande där noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande i händelse av andningsdepression och/eller långvarig sederig kan säkerställas. Uppdelade doser och

dosjustering bör övervägas, särskilt om mer än en enstaka dos av intravenöst midazolam ska ges. Samma rekommendation kan också gälla för andra antimykotika av azoltyp (se nedan) eftersom kraftigare sedativ effekt av intravenöst midazolam har rapporterats, dock i mindre omfattning.

- Vorikonazol ökade exponeringen av intravenöst midazolam 3- till 4-faldigt, medan halveringstiden för elimination förlängdes cirka 3-faldigt.
- Både flukonazol och itraconazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2- till 3-faldigt, vilket sågs tillsammans med en 2,4-faldig förlängning av den terminala halveringstiden för itraconazol respektive en 1,5-faldig förlängning för flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam cirka 2-faldigt.

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

Midazolam för injektion är inte indicerat för oral administrering.

Makrolidantibiotika

- Erytromycin resulterade i en 1,6- till 2-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam, vilket sågs tillsammans med en 1,5- till 1,8-faldig förlängning av den terminala halveringstiden för midazolam.
- Klaritromycin ökade plasmakoncentrationerna av midazolam med upp till 2,5 gånger, vilket sågs tillsammans med en 1,5- till 2-faldig förlängning av den terminala halveringstiden.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Telitromycin ökade plasmanivåerna av oralt midazolam 6-faldigt.
- Roxitromycin: Information saknas om administrering av roxitromycin med intravenöst midazolam; dock tyder den svaga effekten på den terminala halveringstiden hos oralt administrerat midazolam – en förlängning med 30 % – på att roxitromycins påverkan på intravenöst midazolam är liten.

Intravenösa anestetika

- Farmakokinetiken hos intravenöst midazolam påverkades också av intravenöst propofol (1,6-faldig ökning av AUC och halveringstid).

Proteashämmare

- Sakvinavir och andra HIV-proteashämmare: Samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en kraftig ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig behandling med ritonavirboostad lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av midazolam 5,4-faldigt efter intravenös administrering, vilket sågs tillsammans med en likartad förlängning av den terminala halveringstiden. Vid samtidig administrering av parenteralt midazolam och HIV-proteashämmare bör behandlingen ges som beskrivet ovan i avsnittet om antimykotika av azoltyp, ketokonazol.
- HCV-proteashämmare: Boceprevir och telaprevir minskar clearance av midazolam. Vid intravenös administrering av midazolam resulterade denna effekt i en 3,4-faldig ökning av AUC och en 4-faldig förlängning av halveringstiden för elimination.

Ytterligare information om oralt midazolam

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

Kalciumantagonister

- Diltiazem: Hos patienter som genomgått koronarartär-bypass ökades plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 25 %, och den terminala halveringstiden förlängdes med ca 43 % efter en engångsdos av diltiazem. Denna ökning var mindre än den 4-faldiga ökning som setts efter oral administrering av midazolam.

Ytterligare information om oralt midazolam

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

Diverse läkemedel/(traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel

- Atorvastatin ledde till en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam jämfört med kontrollgruppen.
- Intravenöst fentanyl ger svag hämning av elimineringen av midazolam: AUC och halveringstid för intravenöst midazolam ökade 1,5-faldigt i närvaro av fentanyl.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Nefazodon ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 4,6-faldigt med en 1,6-faldig förlängning av den terminala halveringstiden.
- Tyrosinkinashämmare har visat sig vara potenta hämmare av CYP3A in vitro (imatinib, lapatinib) eller in vivo (idelalisib). Efter samtidig administrering av idelalisib ökade exponeringen för oralt midazolam i genomsnitt 5,4-faldigt.
- NK1-receptorantagonister (aprepitant, netupitant, kasopitant) gav en dosberoende, upp till cirka 2,5–3,5-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av oralt midazolam, och ökade den terminala halveringstiden cirka 1,5–2-faldigt.
- För ett antal läkemedel eller växtbaserade läkemedel observerades en svag interaktion med elimineringen av midazolam med samtida förändringar i dess exponering (< 2-faldig förändring av AUC) (everolimus, ciklosporin, simeprevir, propiverin). Dessa svaga interaktioner förväntas dämpas ytterligare efter intravenös administrering.

Läkemedel som inducerar CYP3A

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 60 % efter 7 dagars behandling med rifampicin 600 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden förkortades med ca 50–60 %.
- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare, men har endast ringa effekt på exponeringen för intravenöst administrerat midazolam (–12 %) och 4-hydroximidazolam (–23 %).

Ytterligare information om oralt midazolam

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med 96 % hos friska frivilliga och dess psykomotoriska effekt försvann nästan helt.
- Karbamazepin/fenytoin: Upprepad dosering av karbamazepin alternativt fenytoin resulterade i sänkta plasmakoncentrationer av oralt midazolam med upp till 90 % och en förkortning av den terminala halveringstiden med ungefär 60 %.
- Den mycket starka CYP3A4-induktion som observerats för mitotan och enzalutamid ledde till kraftig och långvarig sänkning av midazolamnivåerna hos cancerpatienter. AUC av oralt administrerat midazolam sjönk till 5 % respektive 14 % av normalnivån.
- Klobazam och efavirenz är svaga metabola inducerare för midazolam och minskar AUC av modersubstansen med cirka 30 %. Detta leder till en 4- till 5-faldig ökning av kvoten mellan den aktiva metaboliten (alfa-hydroximidazolam) och modersubstansen, men den kliniska betydelsen av detta är okänd.
- Vemurafenib modulerar CYP-isoenzymer och ger svag inducering av CYP3A4. Upprepad dosering ledde till en genomsnittlig sänkning av exponeringen för oralt administrerat midazolam med 39 % (upp till 80 % hos vissa individer).

(Traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel och föda

- Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med ca 20–40 %, vilket sågs tillsammans med cirka 15–17 % förkortning av den terminala halveringstiden. Den CYP3A4-inducerande effekten kan variera beroende på det specifika extraktet av johannesört.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Quercetin (som även finns i Ginkgo biloba) och Panax ginseng har båda svag enzyminducerande effekt och minskar exponeringen för midazolam efter oral administrering med 20–30 %.

Akut bortträngning från bindningsställen på plasmaproteiner

- Valproinsyra: Ökade koncentrationer av fritt midazolam på grund av att valproinsyra tränger bort midazolam från bindningsställen på plasmaproteiner kan inte uteslutas; den kliniska betydelsen av denna interaktion är dock okänd.

Farmakodynamik

Läkemedelsinteraktioner:

Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-depressiva substanser, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i ökad sedering samt kardiorespiratorisk depression. Exempel på detta kan vara opiatderivat (när de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andra bensodiazepiner för ångestdämpande eller hypnotiskt bruk, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva, äldre H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

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

Midazolam sänker den minsta alveolära koncentrationen (MAC) av inhalationsanestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data för att kunna bedöma midazolams säkerhet under graviditet. Djurstudier tyder inte på någon teratogen effekt, men fosterskador har observerats med andra bensodiazepiner. Det finns inga data rörande exponering under graviditetens två första trimestrar. En ökad risk för medfödda missbildningar har föreslagits i samband med användning av bensodiazepiner under graviditetens första trimester.

Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester, under förlossningen eller för att inducera anestesi inför kejsarsnitt har rapporterats ge maternella biverkningar eller biverkningar hos fostret (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 löper en viss risk för att utveckla abstinenssymtom under den postnatale perioden. Därför kan midazolam användas under graviditet om det är absolut nödvändigt, men användning inför kejsarsnitt bör undvikas.

Vid alla kirurgiska ingrepp mot slutet av graviditeten bör risken för det nyfödda barnet tas under övervägande vid administrering av midazolam.

Amning

Midazolam utsöndras i bröstmjolk 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 har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Sedering, minnesförlust, minskad uppmärksamhet och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Innan midazolam ges bör patienten avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills fullständig återhämtning skett. Läkaren bör avgöra när dessa aktiviteter kan återupptas. Patienten bör ha någon som följer honom/henne hem efter utskrivningen.

Otillräcklig sömnduration eller alkoholintag kan öka sannolikheten att uppmärksamheten försämrats.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar 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 $\geq 1/100$ till $< 1/10$;

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Immunsystemet</i>	
ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock
<i>Psykiska störningar</i>	
ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, känslomässiga störningar och humörsvängningar, ändrad libido Paradoxala reaktioner inklusive: agitation*, fientlighet*, ilska*, aggressivitet*, paroxysmal excitation*, rastlöshet*, irritabilitet*, nervositet*, ångest*, mardrömmar*, onormala drömmar*, hallucinationer*, psykoser*, olämpligt uppträdande* och andra beteenderelaterade biverkningar Fysiskt beroende och abstinenssymtom Missbruk
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
ingen känd frekvens	Ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedering (långvarig och postoperativ), minskad vakenhet, somnolens, huvudvärk, yrsel, ataxi, anterograd amnesi**, där durationen är direkt relaterad till den administrerade dosen Abstinenskramp
<i>Hjärtat</i>	
ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, bradykardi, Kounis syndrom*****
<i>Blodkärl</i>	
ingen känd frekvens	Hypotension, vasodilatation, tromboflebit, trombos
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	
ingen känd frekvens	Andningsdepression, apné, andningsstillestånd, dyspné, laryngospasm, hicka
<i>Magtarmkanalen</i>	
ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, förstoppning, muntorrhet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
ingen känd frekvens	Hudutslag, urtikaria, 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*
---------------------	-----------

* Paradoxala reaktioner som dessa har rapporterats i synnerhet 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).

Beroende: Även vid terapeutiska doser kan användning av midazolam leda till utveckling av fysiskt beroende. Efter långvarig intravenös administrering kan utsättning, i synnerhet abrupt utsättning av läkemedlet, leda till abstinenssymtom inklusive abstinenskramp (se avsnitt 4.4). Fall av missbruk har rapporterats.

*** Fall och frakturer har rapporterats hos personer som tar bensodiazepiner. Risken för fall och frakturer är större hos patienter som samtidigt använder lugnande medel (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

**** speciellt efter parenteral administrering

Nedsatt njurfunktion: Sannolikheten för läkemedelsbiverkningar är större hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hjärt- och andningsbiverkningar har inträffat. Livshotande incidenter inträffar med större sannolikhet hos vuxna patienter äldre än 60 år och hos individer med befintlig andningsinsufficiens eller nedsatt hjärtfunktion, speciellt om injektionen ges alltför snabbt eller vid administrering av en hög 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 ofta 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 koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i några timmar, men kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Den andningsdepressiva effekten av bensodiazepiner är mer allvarlig hos patienter med respiratorisk sjukdom.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra centralt lugnande medel, inklusive alkohol.

Behandling:

Patienternas vitala funktioner bör följas, och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan i synnerhet behöva symptomatisk behandling av effekter på hjärta och lungor eller centralnervös påverkan.

Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras på lämpligt sätt, t.ex. behandling med aktivt kol inom 1–2 timmar. Om aktivt kol används måste luftvägarna skyddas hos dåsiga patienter. Vid blandförgiftning kan ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinmässigt.

Vid allvarlig CNS-depression kan flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Denna ska endast administreras under strikt övervakning. Flumazenil har kort halveringstid (cirka en timme) och därför behöver patienter som får denna behandling övervakas efter att dess effekter klingat av. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva). Se förskrivningsinformationen för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Bensodiazepinernas centrala verkningar medieras genom förstärkt GABAerg signalöverföring i inhibitoriska synapser. I närvaro av en bensodiazepin förstärks affiniteten mellan GABA-receptorn och signalsubstansen genom positiv alloster modulering, vilket leder till ökad aktivitet av frisatt GABA på det postsynaptiska transmembrana kloridjonflödet.

Ur kemisk synpunkt är midazolam ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Den fria basen är en lipofil förening med låg vattenlöslighet; dock möjliggör det basiska kvävet i position 2 på imidazobensodiazepin-ringstrukturen bildning av vattenlösliga salter av den aktiva beståndsdelen midazolam i närvaro av syror. Detta ger en stabil och väl tolererad injektionslösning. I kombination med snabb metabol transformation ger detta också snabbt effekttillslag och kort effektduration. Midazolam har ett brett terapeutiskt intervall tack vare sin låga toxicitet.

Efter intramuskulär eller intravenös administrering uppstår en kortvarig anterograd amnesi (patienten minns inte de händelser som inträffat medan substansen hade maximal effekt).

Farmakodynamisk effekt

Midazolam har hypnotisk och sedativ verkan som kännetecknas av snabbt tillslag och kort varaktighet. Det har även ångestdämpande, antikonvulsiv och muskelrelaxerande effekt. Midazolam försämrar den psykomotoriska funktionen efter engångsdos och/eller flera doser, men orsakar minimal hemodynamisk påverkan.

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 överstiger 90 % efter intramuskulär injektion.

Distribution

Vid intravenös injektion av midazolam uppvisar plasmakoncentration-tidskurvan en eller två tydliga distributionsfaser. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7–1,2 l/kg. Midazolam är till 96–98 % bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen sker främst till albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad över till cerebrospinalvätska. Hos människa passerar midazolam långsamt över placenta in i fostrets blodcirkulation. Små mängder midazolam har återfunnits i bröstmjolk. Midazolam utgör inte ett substrat för läkemedelstransportörer.

Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformering. Den andel av dosen som extraheras i levern har beräknats till ungefär 30–60 %. Midazolam hydroxyleras av cytokrom P450-isoenzymen CYP3A4 och CYP3A5 och den huvudsakliga metaboliten i urin och plasma är 1'-hydroximidazolam (även kallad alfa-hydroximidazolam). Plasmakoncentrationerna av 1'-hydroximidazolam är 12 % av nivåerna av modersubstansen. 1'-hydroximidazolam är farmakologiskt aktiv, men bidrar endast minimalt (omkring 10 %) till effekten av intravenöst midazolam.

Eliminering

Hos unga friska frivilliga är elimineringshalveringstiden för midazolam mellan 1,5 och 2,5 timmar. Elimineringshalveringstiden för metaboliten är mindre än 1 timme; efter administrering av midazolam avklingar därmed plasmakoncentrationen av modersubstansen och huvudmetaboliten i samma takt. Plasmaclearance för midazolam ligger i området 300–500 ml/min. Midazolams metaboliter utsöndras framför allt via njurarna (60–80 % av den injicerade dosen) och återfinns som glukuroniderad 1'-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i oförändrad form i urinen. Elimineringshalveringstiden för alfa-hydroximidazolam är mindre än 1 timme.

Elimineringskinetiken efter intravenös infusion av midazolam skiljer sig inte från efter en bolusinjektion. Upprepad administrering av midazolam leder inte till induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Äldre

Hos vuxna över 60 år kan elimineringshalveringstiden vara upp till fyra gånger längre.

Barn

Elimineringshalveringstiden efter intravenös administrering är kortare hos barn i åldern 3–10 år (1–1,5 tim) än hos vuxna. Denna skillnad överensstämmer med ett ökat metaboliskt clearance hos barn.

Nyfödda barn

Elimineringshalveringstiden hos nyfödda barn är i genomsnitt 6–12 timmar, förmodligen på grund av outvecklad leverfunktion och minskat clearance (se avsnitt 4.4). Hos nyfödda barn med nedsatt lever- och njurfunktion till följd av asfyxi finns risk för oväntat höga serumkoncentrationer av midazolam på grund av ett avsevärt minskat och varierande clearance (se avsnitt 4.4).

Fetma

Medelhalveringstiden är längre hos obesa patienter än hos icke-obesa patienter (5,9 jämfört med 2,3 timmar). Detta beror på att distributionsvolymen ökar med ungefär 50 %, korrigerat för den totala kroppsvikten. Det föreligger ingen signifikant skillnad i clearance mellan obesa och icke-obesa patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Patienter med levercirrhos kan ha minskat clearance och längre elimineringshalveringstid jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för obundet midazolam är oförändrad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Huvudmetaboliten 1'-hydroximidazolamglukuronid, som har låg farmakologisk aktivitet och som utsöndras via njurarna, ackumuleras hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Denna ackumulering ger upphov till långvarig sedering. Midazolam ska därför administreras med försiktighet och titreras till önskad effekt (se avsnitt 4.4).

Svårt sjuka patienter

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

Patienter med hjärtsvikt

Elimineringshalveringstiden är längre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än hos friska försökspersoner (se **avsnitt 4.4**).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för forskrivaren utöver det som redan finns återgivet i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Koncentrerad saltsyra (som solubiliseringsmedel och för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

Midazolam Accordpharma får inte blandas med basiska injektionslösningar. Midazolam fälls ut i lösningar som innehåller vätekarbonat.

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter spädning

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml förfylld spruta i klarglas med gradmarkering (0,1 ml gradering) med bromobutylkolvpropp, nålskydd i styrenbutadien och polypropenkolv. Den förfyllda glassprutan är förpackad i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: 1 förfylld spruta

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kompatibel med följande infusionslösningar:

- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- Glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- Glukoslösning 100 mg/ml (10 %)
- Fruktoslösning 50 mg/ml (5 %)
- Ringers lösning
- Hartmanns lösning

Midazolam Accordpharma är endast avsett för engångsbruk. Kassera allt eventuellt överskott. Användning av denna beredning för att administrera upprepade doser till en eller flera patienter rekommenderas inte.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

För kontinuerlig intravenös infusion ska Midazolam Accordpharma 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

59081

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-08-12
Datum för förnyat godkännande: 2025-07-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-13