

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midazolam Aguettant 1 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 1 mg midazolam.

En 5 ml förfylld spruta innehåller 5 mg midazolam.

En 10 ml förfylld spruta innehåller 10 mg midazolam.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En 10 ml förfylld spruta innehåller 33,00 mg natrium, motsvarande 1,40 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektionsvätska)

Klar och färglös lösning

pH: 3,0 – 3,6

Osmolalitet: 270 – 330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam Aguettant 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 en sedativ komponent i kombinerad anestesi
- SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Hos barn 12 år och äldre

- 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

Det rekommenderas att detta läkemedel administreras till vuxna och barn från 12 år och äldre.

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 kliniskt behov, fysisk status, ålder och samtidig medicinering. Till vuxna över 60 år, till försvagade eller kroniskt sjuka patienter samt till barn (i åldern 12 år och äldre) 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 och äldre)
Vaken sedering	i.v. Initial dos: 2–2,5 mg Titreringsdos: 1 mg Totaldos: 3,5–7,5 mg	i.v. Initial dos: 0,5–1 mg Titreringsdos: 0,5–1 mg Totaldos: < 3,5 mg	i.v. Samma som hos vuxna i.m. 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	i.m. 12–15 år 0,07–0,1 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	i.v. lägre doser än som rekommenderas för vuxna <60 år	
Sedering vid intensivvård	i.v. Laddningsdos: 0,03–0,3 mg/kg med upprepad dos på 1–2,5 mg Underhållsdos: 0,03–0,2 mg/kg/tim		i.v. 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 eller som engångs-bolusinjektion.

Insättandet av sederingen kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och de specifika omständigheterna vid doseringen (t ex administreringshastighet, dosens storlek). 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 2-2,5 mg givet 5-10 minuter innan ingreppet påbörjas.

Ytterligare doser på 1 mg kan ges om det är nödvändigt. De genomsnittliga totala doserna har 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, 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 komma att nås långsammare 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 och äldre)

Intravenös administrering: midazolam bör titreras långsamt till önskad klinisk effekt. Den initiala dosen av midazolam bör administreras under loppet av 2-3 minuter. Man måste vänta i ytterligare 2-5 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.

- Pediatriska patienter i åldern 12–16 år: bör doseras som vuxna.

Intramuskulär administrering: de doser som används ligger inom intervallet 0,05-0,15 mg/kg. En totaldos på mer än 10,0 mg är vanligtvis inte nödvändigt. Denna administreringsväg ska 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 ångslan) 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, 20-60 minuter före induktionen av anestesin. Noggrann och kontinuerlig övervakning av patienterna efter administrering av premedicinering 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 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, försvagade eller kroniskt sjuka patienter. Den rekommenderade initiala intravenösa dosen är 0,5 mg och 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 2-3 mg.

Barn 12 år och äldre:

Intramuskulär administrering: Eftersom intramuskulär injektion är smärtsam bör denna administreringsväg endast användas i undantagsfall. Ett dosintervall på 0,07-0,1 mg/kg av 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. När midazolam används före eller i kombination med andra intravenösa- eller inhalationspreparat för induktion av anestesi, bör initialdosen av varje preparat sänkas avsevärt, ibland så mycket som ned till 25% av den vanliga initiala dosen för respektive preparat.

Den önskvärda anestesi-nivån 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 20-30 sekunder, med 2 minuter mellan varje dos.

- Hos premedicerade vuxna under 60 år är en intravenös dos om 0,15-0,2 mg/kg vanligtvis tillräcklig.
- Hos vuxna under 60 år som inte premedicerats, kan dosen vara högre (0,3-0,35 mg/kg intravenöst). Om det är nödvändigt för att kunna fullfölja induktionen, kan ytterligare doser på ungefär 25% av patientens initiala dos användas. Induktion kan istället fullföljas med 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.
- Hos premedicerade vuxna över 60 år, försvagade eller kroniskt sjuka patienter, ska dosen reduceras markant, till exempel till 0,05-0,15 mg/kg. Dosen administreras intravenöst under 20-30 sekunder, följt av 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 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 i form av ytterligare små, intermittenta intravenösa doser (i intervallet 0,03 till 0,1 mg/kg) oftast i kombination med analgetikum. Dosen och intervallen mellan doserna varierar efter patientens individuella reaktion.

Hos vuxna äldre än 60 år, försvagade eller kroniskt sjuka patienter, krävs lägre underhållsdoser.

SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Den önskade nivån på sederingen nås genom stegvis titrering av midazolam, följt av intermittenta bolusdoser, allt 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 varje dos. Hos 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 till 0,2 mg/kg/tim. Hos 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 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 intravenös underhållsdos på 0,06 till 0,12 mg/kg/tim (1 till 2 µg/kg/min). Administrationshastigheten kan ökas eller minskas (generellt med 25% av den initiala eller den 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 även känsliga för de andningsdepressiva effekterna av midazolam och kräver en noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad.

Användning hos särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam ge upphov till mer uttalad och förlängd 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).

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 mer långvariga. Den dos av midazolam som krävs kan behöva sänkas och vitala funktioner ska noggrant övervakas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Midazolam Aguetant 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

Överkänslighet mot den aktiva substansen, bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vaken sedering hos 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 av psykotiska sjukdomstillstånd.

Särskild försiktighet ska iakttas vid vaken 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, tex.
- patienter med kronisk andningsinsufficiens
- patienter med kronisk njursvikt
- patienter med nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan utlösa eller förvärra encefalopati hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion)
- patienter med 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 myasthenia 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 förlängd behandling med midazolam vid 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, överkänslighet mot ljus, ljud och 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 ökande risk vid högre doser. Långvarig amnesi kan orsaka problem hos 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, irritabilitet, ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor), hyperaktivitet, fientlighet, vanföreställning, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteenderelaterade biverkningar, paroxysmal oro och våldsamhet, har rapporterats förekomma 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 vara förändrad 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 försämrad leverfunktion och låg hjärtminutvolym (se avsnitt 5.2).

Sömnapné

Midazolam ska användas med största försiktighet hos 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 ska midazolam undvikas hos patienter som tidigare missbrukat alkohol eller droger.

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.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natrium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml förfylld spruta, dvs. är nästintill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 33,00 mg natrium per 10 ml förfylld spruta, motsvarande 1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 gram natrium för vuxna)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Midazolam metaboliseras via CYP3A4 och CYP3A5.

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

Farmakokinetiska interaktioner med hämmare eller inducerare av CYP3A4 är mer uttalade för oralt midazolam jämfört med intravenöst, särskilt då CYP3A4 också förekommer i det övre delen av mag-tarmkanalen. Detta beror på att både systemisk clearance och biotillgänglighet 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 på farmakokinetiken hos midazolam efter intramuskulär administrering. Effekterna av CYP3A4-modulering efter intramuskulär administrering förväntas inte skilja sig påtagligt från vad som setts efter intravenös administrering av midazolam.

Vid samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare kan de kliniska effekterna av midazolam vara kraftigare och mer långvariga, och en lägre dos kan krävas. I synnerhet administrering av höga doser eller långtidsinfusioner 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. Effekten av midazolam kan vara svagare och mer kortvarig vid samtidig administrering av en CYP3A-inducerare och en högre dos kan krävas.

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 av andra läkemedel.

Läkemedel som hämmar CYP3A:

Antimykotika av azoltyp:

- Ketokonazol och vorikonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt respektive 3–4-faldigt, medan den terminala halveringstiden förlängdes ca 3-faldigt. Samtidig administrering av parenteralt midazolam med dessa starka CYP3A-hämmare ska ske på intensivvårdsavdelning eller liknande, där noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande i händelse av andningsdepression och/eller förlängd sedering kan säkerställas. Upprepade 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.
- Både flukonazol och itraconazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2–3-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, vorikonazol.

Midazolam är inte indicerat för oral administrering.

Makrolidantibiotika

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

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

Proteashämmare

- Sakvinavir och andra hiv-proteashämmare (hiv = humant immunbristvirus): Samtidig administrering av proteashämmare kan orsaka en kraftig ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig behandling med ritonavirboostat 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.
- Hepatit C-virus (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.

Kalciumkanalblockare

- 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 %.

Andra 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.

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 förkortades med cirka 50–60 %.
- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare, men har endast ringa effekt på exponeringen för intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroxymidazolam (-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 ca 60 %.
- Den mycket starka CYP3A4-induktion som observeras för mitotan eller 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 av midazolam och minskar AUC av modersubstansen med cirka 30 %. Det leder till en 4–5-faldig ökning av kvoten mellan den aktiva metaboliten (1'-hydroxymidazolam) och modersubstansen, men den kliniska betydelsen av detta är okänd.
- Vemurafenib modulerar CYP-isozymer och ger svag hämning 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 cirka 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 cirka 20–30 %.

Akut proteinbortträngning

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

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 på detta kan vara opiatderivater (när de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotiska, 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 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 tyder inte på någon teratogen effekt, men fetotoxicitet har observerats med andra bensodiazepiner.

Medfödda missbildningar har rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner, inklusive midazolam, under graviditetens första trimester. Orsaken till dessa rapporterade avvikelser har inte fastställts.

Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester, under förlossning 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 tas under övervägande vid administrering av midazolam.

Amning

Midazolam utsöndras i bröstmjolk i låga koncentrationer. Ammande mödrar bör rekommenderas att avstå amning i 24 timmar efter administrering av midazolam.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel 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. Det rekommenderas att patienten ledsagas 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

Följande biverkningar har rapporterats (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data) inträffa vid injektion av midazolam.

Lista över biverkningar

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)

<i>Immunsystemet</i>	
ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	
ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, emotionella störningar och humörstörningar, ändrad libido Fysiskt läkemedelsberoende och abstinenssymtom Missbruk
<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, huvudvärk, yrsel, ataxi, anterograd amnesi**, där durationen är direkt relaterad till den administrerade dosen Abstinenskramper
<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 vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället
<i>Skador, 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).

*** 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 alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

**** i synnerhet efter parenteral administrering.

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 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 till:

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 till 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 bensodiazepinerna 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 för kardio-respiratoriska effekter eller effekter på centrala nervsystemet.

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 bör ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinmässigt.

Vid allvarlig CNS-depression kan flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Denna ska endast administreras under strikt övervakning. Substansen har en kort halveringstid (ca 1 timme) och därför behöver patienter som får flumazenil övervakas efter att dess effekter klingat av. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som sänker krampträskeln (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

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 en och/eller flera doser men orsakar minimal hemodynamisk påverkan.

Bensodiazepinernas centrala verkningar medieras genom förstärkt GABAerg signalöverföring i inhibitoriska synapser. I närvaro av 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. Fastän den fria basen är en lipofil förening med låg vattenlöslighet möjliggör det basiska kvävet i position 2 på imidazobensodiazepin-ringstrukturen bildning av vattenlösliga salter av den aktiva beståndsdel midazolam i närvaro av syror. Detta ger en stabil och värtolererad 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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intramuskulär administrering absorberas midazolam 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 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. Plasmaproteinbindningen sker främst till albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad över till cerebrospinalvätska. Hos människa passerar långsamt över i 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 plasmakoncentrationen av modersubstansen och huvudsmetaboliten i samma takt. Plasmaclearance för midazolam ligger i området 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 oförändrad form i urinen. Eliminationshalveringstiden för alfa-hydroxi-midazolam är kortare än 1 timme. Upprepad administrering av midazolam leder inte till induktion av läkemedelsmetaboliserade enzymer.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Äldre

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

Pediatrisk population

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

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, som utsöndras via njurarna, ackumuleras hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Denna ackumulering ger upphov 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 upp till sex gånger längre hos svårt sjuka patienter.

Patienter med hjärtinsufficiens

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 förskrivaren utöver det som redan finns återgivet i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader
Efter öppning ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i det öppnade blistret fram till användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml eller 10 ml förfylld spruta (polypropen) med kolvpropp (klorbutyl), utan nål, med en graderad självhäftande transparent etikett (undergraderingar på 0,2 ml från 0 till 5 ml eller 10 ml). Ett lock (polypropen) skyddar toppen på sprutan.

Varje förfylld spruta är individuellt förpackad i en blisterförpackning.
Kartong med 10 förfyllda sprutor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för användning:

Förbered sprutan noga enligt följande anvisningar

Den förfyllda sprutan ska endast användas till en patient. Kassera sprutan efter användning.

Återanvänd inte.

Innehållet i ett öppnad och intakt blister är sterilt och blistret får inte öppnas förrän sprutan ska användas.

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Endast en klar färglös lösning fri från partiklar eller fällningar ska användas.

Använd inte läkemedlet om sprutans säkerhetsförsegling är bruten.

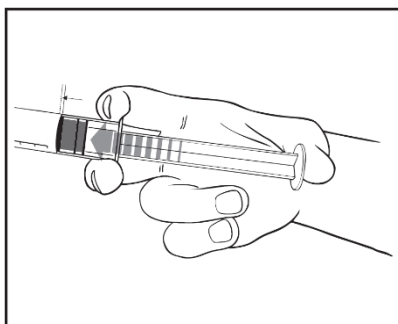
Använd inte detta läkemedel om det finns synliga tecken på försämring.

Sprutans yttre yta är steril tills blistern öppnats. Blistret får inte öppnas förrän sprutan ska används.

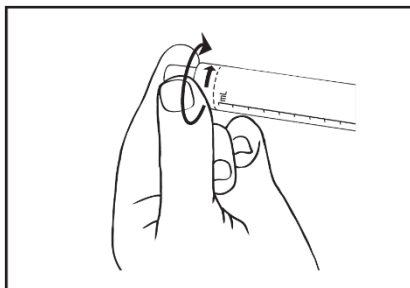
Om aseptisk metod används vid hanteringen kan detta läkemedel placeras på en steril yta när det har tagits ut ur blistret.

Den volym som ska administreras ska beräknas utifrån lämplig dosering.

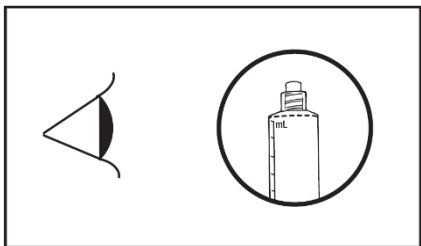
- 1) Ta ut den förfyllda sprutan ur det sterila blistret.



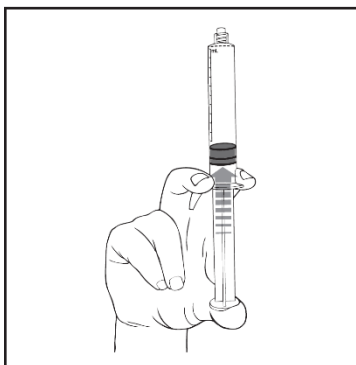
- 2) Tryck in kolven för att frigöra proppen. Steriliseringsprocessen kan göra att proppen fastnar i sprutcyllindern.



- 3) Vrid av locket i sprutans ände för att bryta förseglingen. Rör inte vid den exponerade lueranslutningen för att undvika kontaminering.



4) Kontrollera att förseglingen på den förfyllda sprutan har tagits bort helt. Om inte, sätt tillbaka locket och vrid igen.



5) Tryck ut luften genom att försiktigt trycka på kolven.

6) Koppla sprutan till venkatetern med hjälp av ett luer-/luer-locksysteem. Tryck långsamt in kolven för att injicera den önskade volymen. Administrera produkten enligt lämplig administreringsväg.

Den förfyllda sprutan är klar för användning. Den förfyllda sprutan lämpar sig inte för användning i sprutpumpar.

En spruta som har skadats eller har hanterats under icke-sterila förhållanden får inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64557

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-06-25

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-25

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se