

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 1 mg midazolam (som hydroklorid).

En ampull med 5 ml lösning innehåller 5 mg midazolam.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 5 mg midazolam (som hydroklorid).

En ampull med 1 ml lösning innehåller 5 mg midazolam.

En ampull med 3 ml lösning innehåller 15 mg midazolam.

En ampull med 10 ml lösning innehåller 50 mg midazolam.

Hjälpämne med känd effekt

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Varje ml lösning innehåller 3,5 mg natrium.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

Varje ml lösning innehåller 3,15 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

pH 2,9-3,7

Osmolalitet är 275-305 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam Kalceks är ett kortverkande sömnmedel med följande indikationer:

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 ett sedativ komponent vid anestesiunderhåll
- SEDERING I SAMBAND MED INTENSIVVÅRD

Barn

- VAKEN SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi.
- ANESTESI
 - Premedicinering före induktion av anestesi
- SEDERING I SAMBAND MED INTENSIVVÅRD

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

STANDARDDOSERING

Midazolam är ett kraftigt sederande medel som kräver titrering och långsam administrering. Titrering rekommenderas starkt för att säkert uppnå önskad sederingsnivå anpassad efter kliniskt behov, fysisk status, ålder och annan samtidig medicinering. Till patienter över 60 år, till sköra eller kroniskt sjuka patienter samt till barn ska läkemedlet ges med försiktighet och riskfaktorer hos den enskilde patienten ska bedömas på en individuell basis. Standarddoseringar finns angivna i nedanstående tabell. Ytterligare information ges i texten som följer efter tabellen.

Indikation	Vuxna < 60 år	Vuxna ≥ 60 år/sköra eller kroniskt sjuka patienter	Barn
Vaken sedering	i.v. Initialdos: 2-2,5 mg Titreringsdos: 1 mg Total dos: 3,5-7,5 mg	i.v. Initialdos: 0,5-1 mg Titreringsdos: 0,5-1 mg Total dos: < 3,5 mg	i.v. till patienter 6 månader - 5 år Initialdos: 0,05-0,1 mg/kg Total dos: < 6 mg i.v. till patienter 6-12 år Initialdos: 0,025-0,05 mg/kg Total dos: < 10 mg rektalt > 6 månader 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 år 0,05-0,15 mg/kg
Anestesi, premedicinering	i.v. 1-2 mg upprepat i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Initialdos: 0,5 mg Långsam upptitrering efter behov i.m. 0,025-0,05 mg/kg	rektalt > 6 månader 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 år 0,08-0,2 mg/kg
Anestesi, induktion	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg utan premedicinering)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg utan premedicinering)	
Sedativ komponent i kombinerad anestesi	i.v. Intermittenta doser på 0,03-0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusion på 0,03-0,1 mg/kg/timme	i.v. Lägre doser än de som rekommenderas för vuxna < 60 år	
Sedering på intensivvårdsavdelning (IVA)	i.v. Laddningsdos: 0,03-0,3 mg/kg med upprepat dos på 1-2,5 mg Underhållsdos: 0,03-0,2 mg/kg/timme		i.v. till nyfödda < 32 veckor gestationsålder 0,03 mg/kg/timme i.v. till nyfödda > 32 veckor och barn upp till 6 månader 0,06 mg/kg/timme i.v. till patienter > 6 månader Laddningsdos: 0,05-0,2 mg/kg

		Underhållsdos: 0,06-0,12 mg/kg/timme
--	--	---

DOSERING VID VAKEN SEDERING

För sedering inför diagnostiska eller kirurgiska ingrepp administreras midazolam intravenöst. Lämplig dos fastställs på individuell basis. Läkemedlet ska inte ges snabbt eller som en bolusinjektion, utan genom titrering av dosen. Tiden till en sederande effekt ses, kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och doseringsmetod (t.ex. administreringshastighet, dosnivå). Vid behov kan ytterligare doser administreras efter individuellt behov. Effekten sätter in omkring 2 minuter efter injektionen. Maximal effekt uppnås efter cirka 5-10 minuter.

Vuxna

Midazolam ska ges som en långsam intravenös injektion med en hastighet på cirka 1 mg under 30 sekunder. Hos vuxna under 60 års ålder ges initialdosen på 2-2,5 mg 5 till 10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 1 mg kan vid behov ges efter initialdosen. Genomsnittlig total dos är 3,5-7,5 mg. En total dos större än 5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Hos vuxna över 60 års ålder, sköra eller kroniskt sjuka patienter ges initialdosen på 0,5-1 mg 5 till 10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 0,5-1 mg midazolam kan ges vid behov. Hos dessa patienter kan det ta längre tid att uppnå maximal effekt och ytterligare doser av midazolam ska därför titreras mycket långsamt och med försiktighet. En total dos större än 3,5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Pediatrisk population

Intravenös administrering: midazolam ska titreras långsamt tills önskad klinisk effekt uppnås. Initialdosen administreras under loppet av 2 till 3 minuter. Man måste vänta ytterligare i 2-5 minuter för att helt kunna utvärdera den sederande effekten, innan något ingrepp påbörjas eller ytterligare dos ges. Om djupare sedering är nödvändig, fortsatt titrera med upprepade, små doser tills lämplig sederingsnivå uppnåtts. Spädbarn och barn yngre än 5 år, kan behöva avsevärt högre doser (mg/kg) än äldre barn och ungdomar.

- Barn, under 6 månaders ålder: barn under 6 månader är särskilt benägna att utveckla luftvägsobstruktion och hypoventilering. Vaken sedering rekommenderas därför inte till barn under 6 månader.
- Patienter från 6 månader till 5 år: initialdosen är 0,05-0,1 mg/kg. En total dos på upp till 0,6 mg/kg kan vara nödvändig för att nå önskad effekt. Den totala dosen ska dock inte överstiga 6 mg. Högre doser kan ge upphov till långvarig sedering och risk för hypoventilation.
- Barn i åldern 6-12 år: initialdosen är 0,025-0,05 mg/kg. Det kan vara nödvändigt att administrera en total dos på 0,4 mg/kg (upp till högst 10 mg). Högre doser kan ge upphov till långvarig sedering och risk för hypoventilation.
- Barn i åldern 12-16 år: dosering som till vuxna.

Rektal administrering: den totala dosen av midazolam är vanligtvis 0,3-0,5 mg/kg. Lösningen i ampullen administreras rektalt via en applikator i plast, fastsatt i en spruta. Om volymen som ska administreras är för liten, kan vatten tillsättas upp till en total volym på 10 ml. Hela dosen ska ges på en gång. Undvik upprepad rektal administrering.

Rektal administrering rekommenderas inte till barn under 6 månader på grund av begränsade data från denna åldersgrupp.

Intramuskulär administrering: doser ligger i intervallet 0,05-0,15 mg/kg. En total dos på mer än 10,0 mg är vanligtvis inte nödvändig. Intramuskulär administrering ska endast användas i undantagsfall.

Rektal administrering är att föredra eftersom intramuskulär injektion är smärtsam.

Hos barn som väger mindre än 15 kg rekommenderas inte midazolamlösningar i koncentrationer högre än 1 mg/ml. Högre koncentrationer ska spädas till 1 mg/ml.

DOSERING VID ANESTESI

PREMEDICINERING

Administrering av midazolam omedelbart innan ett ingrepp, framkallar sedering (hypnotisk eller anestetisk effekt och nedsatt medvetandegrad) och preoperativ försämring av minnet.

Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. I dessa fall ska midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt (som en djup injektion i muskulaturen, 20-60 minuter före induktionen av anestesin) eller helst rektalt hos barn (se nedan). Patienten ska stå under noggrann och konstant observation efter administrering av premedicineringen, eftersom den individuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Vuxna

För preoperativ sedering och för att hämma minnet av preoperativa händelser är rekommenderad dos till patienter, med ASA grupp I och II och patienter under 60 års ålder, 1-2 mg givet intravenöst som upprepas vid behov, eller 0,07-0,1 mg/kg givet intramuskulärt. Till patienter över 60 år och till sköra eller kroniskt sjuka patienter ska dosen reduceras och anpassas individuellt. Rekommenderad intravenös initialdos är 0,5 mg och denna ska höjas långsamt efter behov. Rekommenderad intramuskulär initialdos är 0,025-0,05 mg/kg. Vid samtidig administrering av narkotiska preparat ska midazolamdosen sänkas. Vanlig dos är 2-3 mg.

Pediatrisk population

Nyfödda och barn upp till 6 månaders ålder:

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn under 6 månaders ålder på grund av begränsade data.

Barn över än 6 månaders ålder

Rektal administrering: Den totala dosen midazolam (vanligtvis i intervallet 0,3-0,5 mg/kg) ska administreras 15 till 30 minuter före induktion av anestesi. Lösningen i ampullen administreras rektalt via en applikator i plast, fastsatt i en spruta. Om volymen som ska administreras är för liten, kan vatten tillsättas upp till en total volym på 10 ml.

Intramuskulär administrering: Eftersom den intramuskulära injektionen är smärtsam, bör denna administreringsväg endast användas i undantagsfall. Rektal administrering är att föredra. En dosnivå på 0,08-0,2 mg/kg av intramuskulärt administrerat midazolam har visat sig vara effektiv och säker. Barn i åldern 1-15 år behöver i relation till kroppsvikten proportionellt högre doser än vuxna.

Hos barn med en kroppsvikt under 15 kg rekommenderas inte midazolamlösningar i koncentrationer över 1 mg/ml. Högre koncentrationer ska spädas till 1 mg/ml.

INDUKTION

Vuxna

Om midazolam används före administrering av andra anestesimedel, kan det individuella svaret variera. Dosen titreras upp tills önskad effekt uppnås. Dosökningen beror på patientens ålder och kliniska status. När midazolam används före eller i kombination med andra intravenösa anestesimedel eller inhalationsanestesi för induktion av anestesi, ska initialdosen av varje preparat reduceras betydligt, ibland ända ner till 25 % av den vanliga initialdosen.

Önskad anestesinivån nås genom en gradvis dosökning. För intravenös induktion av anestesi administreras midazolam långsamt i upprepade doser. Varje upprepad dos, på högst 5 mg, ska injiceras under 20-30 sekunder, med 2 minuter mellan doserna.

- *Till premedicinerade vuxna under 60 års ålder* är en dos på 0,15-0,2 mg/kg givet intravenöst vanligtvis tillräckligt.
- *Till icke premedicinerade vuxna under 60 års ålder* kan högre doser (0,3-0,35 mg/kg i.v.) användas. Om full induktion eftersträvas, kan ytterligare doser på ungefär 25 % av patientens initiala dos användas. Induktion kan också genomföras med inhalationsanestetika. Till svårsövd fall kan en totaldos på upp till 0,6 mg/kg användas för induktion, men sådana högre doser kan fördröja uppvaknandet från anestesi.

- *Till premedicerade vuxna över 60 års ålder, sköra eller kroniskt sjuka patienter ska dosen sänkas betydligt, t.ex. till 0,05-0,15 mg/kg administrerat intravenöst under 20-30 sekunder, med 2 minuters avvaktan för att invänta läkemedlets effekt.*
- *Icke premedicerade vuxna över 60 års ålder behöver vanligtvis högre midazolamdoser för induktion; rekommenderad initialdos är 0,15-0,3 mg/kg. Icke premedicerade sköra patienter eller patienter med svår systemsjukdom behöver vanligtvis mindre midazolam för induktion. En initial dos på 0,15-0,25 mg/kg är vanligtvis tillräcklig.*

SEDATIV KOMPONENT I KOMBINERAD ANESTESI

Vuxna

Midazolam kan ges som en sederande komponent i kombinerad anestesi genom antingen ytterligare små, intermittenta intravenösa doser (i intervallet 0,03-0,1 mg/kg) eller kontinuerlig infusion av intravenöst midazolam (i intervallet 0,03-0,1 mg/kg/timme) oftast i kombination med ett analgetikum. Dosen och intervallen mellan doserna varierar efter patientens individuella reaktion.

Till vuxna över 60 år och sköra eller kroniskt sjuka patienter behövs lägre underhållsdoser.

SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Den önskade nivån på sederingen nås genom stegvis titrering av midazolam, följt av antingen kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusdoser. Midazolam administreras efter kliniskt behov, patientens fysiska status, ålder och annan samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Vuxna

Intravenös laddningsdos: 0,03-0,3 mg/kg administrerat långsamt i stegvist ökande dos. Varje 1-2,5 mg dos ska administreras under 20-30 sekunder, med 2 minuter mellan doserna. För patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi ska laddningsdosen sänkas eller undvikas. Om midazolam administreras tillsammans med starka analgetika ska dessa analgetika administreras först. Då kan den sederande effekten av midazolam på ett säkert sätt titreras ovanpå en eventuell sedering orsakad av analgetika.

Intravenös underhållsdos: i intervallet 0,03-0,2 mg/kg/timme. För patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi ska underhållsdosen sänkas. Sederingsnivån ska utvärderas regelbundet. En längre tids sedering kan leda till toleransutveckling och en ökning av dosen kan vara nödvändig.

Pediatrisk population

Nyfödda och barn upp till 6 månaders ålder:

Midazolam administreras som en intravenös kontinuerlig infusion. Den initiala dosen till nyfödda barn födda före graviditetsvecka 32 är 0,03 mg/kg/timme (0,5 µg/kg/min) och hos nyfödda barn födda efter graviditetsvecka 32 samt barn upp till 6 månaders ålder, 0,06 mg/kg/timme (1 µg/kg/min).

Intravenösa laddningsdoser rekommenderas inte till prematura spädbarn, nyfödda och barn upp till 6 månaders ålder, utan infusionen kan hellre ske snabbare de första timmarna för att uppnå terapeutiska koncentrationer. Infusionshastigheten bör noggrant och med jämna mellanrum utvärderas, särskild under de första 24 timmarna, för att utse lägsta möjliga effektiva dos och förhindra ackumulering av läkemedlet.

Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig.

Barn över 6 månaders ålder:

Intuberade och respiratorbehandlade barn ska ges en intravenös laddningsdos på 0,05-0,2 mg/kg som administreras långsamt under 2-3 minuter för att uppnå önskad klinisk effekt.

Midazolam ska inte administreras som en snabb, intravenös injection. Laddningsdosen åtföljs av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,06-0,12 mg/kg/timme (1-2 µg/kg/min). Infusionshastigheten kan ökas eller minskas (generellt med 25 % av den initiala eller den efterföljande infusionshastigheten) efter behov, och kompletterande intravenösa doser av midazolam kan ges för att öka eller bibehålla önskad effekt.

När en infusion med midazolam påbörjats hos hemodynamiskt instabila patienter ska den vanliga laddningsdosen titreras i små doser och patienten övervakas med avseende på hemodynamiska

förändringar (t.ex. hypotension). Dessa patienter är mer känsliga för de andningsdeprimerade effekterna av midazolam och kräver noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad. Till prematura spädbarn, nyfödda samt barn med en kroppsvikt under 15 kg rekommenderas inte midazolamlösningar med högre koncentration än 1 mg/ml. Högre koncentrationer ska spädas till 1 mg/ml.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam åtföljas av en mer uttalad och långvarig lugnande effekt, eventuellt inklusive kliniskt relevant andnings- och kardiovaskulär depression.

Midazolam ska därför doseras noggrant i denna patientpopulation och titreras för önskad effekt (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) är farmakokinetiken för obundet midazolam efter en enstaka intravenös dos liknande den som rapporterats hos friska frivilliga. Efter långvarig infusion till intensivvårdspatienter var medeldurationen för den sedativa effekten hos populationen med njursvikt betydligt förlängd, troligtvis på grund av ackumulering av 1'-hydroximidazolamglukuronid (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion minskar clearance av intravenöst midazolam och medför en ökning av den terminala halveringstiden. De kliniska effekterna kan därför bli mer uttalade och förlängda. Dosen av midazolam som behövs kan vara lägre och vitala funktioner ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Se ovan och avsnitt 4.4.

Administreringssätt

För intravenös, intramuskulär och rektal användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot midazolam, bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Användning av detta läkemedel för vaken sedering hos patienter med svår andningssvikt eller akut andningsdepression

4.4 Varningar och försiktighet

Midazolam ska endast administreras av erfarna läkare med omedelbar tillgång till full utrustning för att övervaka och stödja respiratoriska och kardiovaskulära funktioner och av personer som är särskilt tränade i att känna igen och behandla biverkningar inklusive respiratorisk och kardiell återupplivning. Allvarliga kardiorespiratoriska biverkningar har rapporterats, inklusive andningsdepression, apné, andningsstillestånd och/eller hjärtstillestånd. Risken för sådana livshotande incidenter är större vid för snabb injektion eller vid administrering av en hög dos (se avsnitt 4.8).

Benzodiazepiner rekommenderas inte för primärbehandling av psykotisk sjukdom.

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

Barn, under 6 månaders ålder är särskilt benägna att utveckla luftvägsobstruktion och hypoventilation. Därför är det nödvändigt att titrera med små, stegvis ökande doser tills klinisk effekt uppnåtts, samt att noggrant övervaka andningsfrekvens och syremättnad.

När midazolam används som premedicinering ska patienten hållas under noggrann observation eftersom den individuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av midazolam till högriskpatienter:

- vuxna patienter över 60 år
- kroniskt sjuka eller sköra patienter, t.ex.:
 - patienter med kronisk andningssvikt
 - patienter med kronisk njursvikt
 - patienter med nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan påskynda eller förvärra encefalopati hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion)
 - patienter med nedsatt hjärtfunktion
 - pediatrika patienter, särskild de med kardiovaskulär instabilitet.

Lägre doser ska administreras till högriskpatienter (se avsnitt 4.2) och de ska kontinuerligt övervakas för tidiga tecken på förändringar av 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 vid långtidssedering inom intensivvården.

Beroende

När midazolam används som långtidssedering vid intensivvård, ska det beaktas att ett fysiskt beroende av midazolam kan utvecklas. Risker 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 vid intensivvård, kan ett fysiskt beroende utvecklas. Därför kan ett abrupt avbrytande av behandlingen åtföljas av abstinenssymtom. Följande symtom kan uppstå: huvudvärk, diarré, muskelsmärta, ångest, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation, sömnstörningar, humörsvängningar, hallucinationer och konvulsioner. 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 ett abrupt avbrott av behandlingen, rekommenderas en gradvis minskning av dosen.

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser, där risken ökar vid högre doser (i vissa fall är den effekten mycket önskvärd, såsom innan och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp), vars duration är direkt relaterad till den administrerade dosen. Långvarig amnesi kan orsaka problem hos poliklinikpatienter, vilka beräknats gå hem efter ingreppet. Efter att ha fått midazolam parenteralt, bör patienter endast bli utskrivna från sjukhus eller skickade till ett mottagningsrum om de åtföljs av någon.

Paradoxala reaktioner

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

Förändrad eliminering av midazolam

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

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

Sömnapné

Midazolam-ampuller ska användas med yttersta försiktighet hos patienter med sömnapné-syndrom och patienter ska övervakas regelbundet.

Prematura barn och nyfödda barn

På grund av en ökad risk för apné ska särskild stor försiktighet iakttas vid sedering av prematura barn och barn som varit prematura och som inte är intuberade. Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig.

Snabb injektion ska undvikas hos nyfödda barn.

Nyfödda barn har reducerad och/eller outvecklad organfunktion och är därför känsligare för djup och/eller långvarig effekt av midazolam på andningen.

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

Barn under 6 månaders ålder

Hos barn under 6 månaders ålder är midazolam endast indicerat för sedering på intensivvårdsavdelning.

Barn under 6 månaders ålder är särskilt benägna för att utveckla luftvägsobstruktion och hypoventilation. Därför är det viktigt att titrering sker i små steg för att uppnå klinisk effekt och noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig (se även avsnittet Prematura barn och nyfödda barn ovan).

Samtidig användning av alkohol/CNS-depressiva medel

Samtidig användning av midazolam med alkohol och/eller CNS-depressiva medel ska undvikas. Samtidig användning kan öka den kliniska effekten av midazolam och orsaka djup sedering som kan leda till koma eller död, eller kliniskt relevant andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Risk vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Midazolam Kalceks och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av lugnande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Midazolam Kalceks med opioider reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om beslut fattas att förskriva Midazolam Kalceks samtidigt med opioider, ska den lägsta effektiva dosen användas, och behandlingstiden vara så kort som möjligt (se även allmän dosrekommendation i avsnitt 4.2). Patienterna ska följas noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienter och deras vårdgivare (i förekommande fall) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Tidigare missbruk av alkohol eller droger

Liksom för andra bensodiazepiner ska midazolam undvikas hos patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen.

Utskrivningskriterier

Patienter som fått midazolam får endast skrivas ut från sjukhuset eller skickas till ett mottagningsrum om behandlande läkare rekommenderat det och om patienten ledsagas. Patienten ska inte lämnas utan tillsyn efter utskrivning.

Hjälpämnen

Midazolam Kalceks 1 mg/ml

I daglig dos upp till 6,5 ml innehåller denna läkemedel mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om daglig dos 6,6 ml eller mer administreras (motsvarande mer än 1 mmol natrium) ska följande beaktas: Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

I daglig dos upp till 7,3 ml innehåller denna läkemedel mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om daglig dos 7,4 ml eller mer administreras (motsvarande mer än 1 mmol natrium) ska följande beaktas: Detta läkemedel innehåller 3,15 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakinetiska interaktioner

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

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

Farmakokinetiska interaktioner med hämmare eller inducerare av CYP3A4 är mer uttalade för oralt jämfört med intravenöst administrerat midazolam, särskilt då CYP3A4 också förekommer i övre magtarmkanalen. Detta beror på att både systemisk clearance och biotillgänglighet förändras vid oral administrering medan endast systemisk clearance påverkas vid parenteral administrering. Den maximala kliniska effekten påverkas endast i liten grad av en intravenös engångsdos av midazolam beroende på hämning av CYP3A4 medan effektdurationen kan vara förlängd. Efter långvarig administrering av midazolam ses dock både en ökad effekt och en ökad effektduration vid CYP3A4-hämning.

Det finns inga tillgängliga studier beträffande CYP3A4-modulering på midazolams farmakokinetik efter rektal och intramuskulär administrering. Det förväntas att dessa interaktioner är mindre uttalade vid rektal än vid oral administrering eftersom det gastrointestinala systemet kringgås, medan effekterna av CYP3A4-modulering efter intramuskulär administrering inte bör skilja sig påtagligt från de som setts efter intravenös administrering.

Noggrann övervakning av de kliniska effekterna och vitala funktioner rekommenderas vid användning av midazolam, med hänsyn till att effekterna kan vara större och mer ihållande efter samtidig administrering med en CYP3A4-hämmare, även om den endast ges en gång. Särskilt administrering av höga doser eller långtidsinfusioner av midazolam till patienter som får starka CYP3A4-hämmare (t.ex. vid intensivvård) kan resultera i långvariga hypnotiska effekter, fördröjt uppvaknande samt andningsdepression, och dosjustering kan vara nödvändig. Effekten av midazolam kan bli svagare och kortvarigare när den ges tillsammans med en CYP3A4-inducerare och en högre dos kan krävas.

Vid CYP3A4-induktion bör man beakta att det tar flera dagar innan induktionens maximala effekt erhålls och också flera dagar innan effekten försvinner. I motsats till en behandling under flera dagar med en inducerare resulterar korttidsbehandling i mindre uppenbara läkemedelsinteraktioner med midazolam. För starka inducerare kan emellertid en relevant induktion även efter korttidsbehandling inte uteslutas. Midazolam är inte känt för att förändra farmakokinetiken för andra läkemedel.

Läkemedel som hämmar CYP3A4

Svampläkemedel av azoltyp:

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam 5-faldigt medan den terminala halveringstiden ökade cirka 3-faldigt. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol bör det göras på en intensivvårdsavdelning eller liknande avdelning som kan säkerställa noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande vid fall av andningsdepression och/eller förlängd sedering. Förlängda doseringsintervall och dosjustering bör övervägas, särskilt om fler än en intravenös engångsdos av midazolam administreras. Samma rekommendation kan också gälla för andra svampmedel av azoltyp (se nedan) eftersom ökad sedativ effekt av intravenöst midazolam har rapporterats, om än i mindre omfattning.
- Vorikonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam 3-4-faldigt och halveringstiden för elimination ökade också cirka 3-faldigt.

- Både flukonazol och itraconazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam 2 till 3-faldigt, förknippat med en 2,4-faldig ökning av den terminala halveringstiden för itraconazol respektive en 1,5-faldig ökning för flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam cirka 2-faldigt.

Man bör hålla i åtanke att oral administrering av midazolam ger en signifikant högre exponering än vad som anges ovan, särskilt med ketokonazol, itraconazol och vorikonazol.

Midazolam ampuller är inte indicerade för oral administrering.

Makrolidantibiotika

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

Ytterligare information om oralt midazolam

- Telitromycin ökade midazolams plasmanivåer 6-faldigt.
- Roxitromycin: Även om det inte finns några tillgängliga data om effekten av roxitromycin på intravenöst administrerat midazolam tyder den svaga effekten på halveringstiden efter en oral midazolamtablett (ökning med cirka 30 %) på att roxitromycins effekter på intravenöst administrerat midazolam är måttliga.

Intravenösa anestetika

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

Hiv-proteashämmare

- Sakvinavir och andra proteashämmare för HIV (humant immunbristvirus): Samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en stor ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig behandling med ritonavirboostat lopinavir ökade midazolams plasmakoncentrationer 5,4-faldigt efter intravenös administrering, förknippat med en liknande ökning av terminal halveringstid. Om parenteralt midazolam ges tillsammans med hiv-proteashämmare, ska behandlingen följa beskrivningen i avsnittet ovan för svampläkemedel av azoltyp, ketokonazol.
- Proteashämmare av hepatit C-virus (HCV): boceprevir och telaprevir minskar clearance av midazolam. Denna effekt resulterade i en 3,4-faldig ökning av AUC för midazolam efter i.v.-administrering och förlängde dess halveringstid för eliminering 4-faldigt.

Ytterligare information om oralt midazolam

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

Kalciumkanalblockare

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

Ytterligare information om oralt midazolam

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

Diverse läkemedel/(traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel

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

Ytterligare information om oralt midazolam

- Nefazodon ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 4,6-faldigt med en 1,6-faldig ökning av den terminala halveringstiden.
- Tyrosinkinashämmare har visats 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, casoprepitant) ökade dosberoende plasmakoncentrationerna av oral midazolam upp till cirka 2,5-3,5-faldigt och ökade terminal halveringstid cirka 1,5-2-faldigt.
- För ett antal läkemedel eller växtbaserade läkemedel observerades en svag interaktion med midazolams eliminering med samtidig förändring av dess exponering (< 2-faldig förändring i AUC) (everolimus, cyclosporin, simeprevir, propiverine). Dessa svaga interaktioner förväntas bli ytterligare dämpade efter i.v.-administrering.

Läkemedel som inducerar CYP3A

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam med 60 % efter 7 dagars behandling med rifampicin 600 mg/dag. Den terminala halveringstiden minskade med cirka 50-60 %.
- Ticagrelor är en svag CYP3A-inducerare men har endast små effekter på intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroxymidazolam (-23 %) exponeringar.

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 eller fenytoin resulterade i en minskning av plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med upp till 90 % och en förkortning av den terminala halveringstiden med 60 %.
- Den mycket starka CYP3A4-induktionen som setts efter mitotan eller enzalutamid resulterade i en påtaglig och långvarig minskning av midazolamnivåer hos cancerpatienter. AUC för oralt administrerat midazolam reducerades till 5 % respektive 14 % av de normala värdena.
- Clobazam och efavirenz är svaga inducerare av midazolammetabolism och minskar AUC för modersubstansen med cirka 30 %. Det finns en resulterande 4-5-faldig ökning i förhållandet mellan den aktiva metaboliten (1'-hydroxymidazolam) och modersubstansen, men den kliniska betydelsen av detta är okänd.
- Vermurafenib modulerar CYP-isozymer och inducerar CYP3A4 något: administrering av upprepade doser resulterade i en genomsnittlig minskning av exponering för oralt midazolam på 39 % (upp till 80 % hos individer).

(Traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel och föda

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

Ytterligare information om oralt midazolam

- Quercetin (som också finns i Ginkgo biloba) och Panax ginseng har båda svaga enzyminducerande effekter och minskade exponeringen för midazolam efter oral administrering med cirka 20-30 %.

Akut proteinbortträngning

- Valproinsyra: ökad koncentration av fritt midazolam på grund av bortträngning från plasmaproteinbindningsställen av valproinsyra kan inte uteslutas även om den kliniska relevansen av en sådan interaktion inte är känd.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-depressiva substanser (inklusive alkohol), resulterar sannolikt i ökad sedering och kardiorespiratorisk depression. Dessa inkluderar opiatderivater (när de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotiska, andra bensodiazepiner vid användning som ångstdämpande eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva medel, H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Midazolam Kalceks med opioider, ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Doseringen och behandlingstiden för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

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

Midazolam sänker den alveolära minimikoncentrationen av inhalationsanestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data för att kunna utvärdera midazolams säkerhet under graviditet. Djurstudier visar inte någon teratogen effekt, men fosterskador har observerats med andra bensodiazepiner. Det finns inga data för exponering under graviditetens två första trimestrar. En ökad risk för medfödd missbildning i samband med användning av bensodiazepiner under första trimestern av graviditeten har antytts. Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester, under förlossning eller vid användning som ett inducerande medel för anestesi vid kejsarsnitt, har rapporterats ge maternella eller fosterskadande biverkningar (risk för aspiration hos modern, oregelbundenheter i fostrets hjärtfrekvens, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Vidare kan barn till mödrar som har tagit bensodiazepiner kontinuerligt under graviditetens senare period, ha utvecklat ett fysiskt beroende och kan vara i riskzonen för att utveckla abstinenssymtom i den postnatale perioden. Därför ska midazolam endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Användning vid kejsarsnitt bör undvikas.

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

Amning

Midazolam utsöndras i modersmjölken i låga koncentration. Ammande mödrar ska rådas att avbryta amningen i 24 timmar efter behandling med midazolam.

Fertilitet

Inga data om fertilitet finns tillgängliga.

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, försämrad uppmärksamhet och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Innan midazolam ges ska patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills fullständig återhämtning skett. Läkaren bör avgöra när

dessa aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten följs av någon för att komma hem efter utskrivningen.

Vid otillräckligt med sömn eller om alkohol konsumeras kan risken för nedsatt vakenhet öka (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

Frekvenskategorier enligt MedDRA-konventionen är följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har rapporterats förekomma efter injektion av midazolam:

<i>Immunsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock
<i>Psykiska störningar</i>	
Ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, känslomässiga störningar och humörstörningar, förändringar i libido Paradoxala reaktioner* inklusive rastlöshet, agitation, irritabilitet, nervositet, fientlighet, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, onormala drömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra negativa beteendeeffekter, paroxysmal upphetsning Fysiskt beroende 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**, vars duration är direkt relaterad till den administrerade dosen Krampanfall har rapporterats hos prematura barn och nyfödda barn Konvulsioner vid abstinens
<i>Hjärtat</i>	
Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, bradykardi, Kounis syndrom***
<i>Blodkärll</i>	
Ingen känd frekvens	Hypotension, vasodilation, tromboflebit, trombos
<i>Andningsvägar, bröstorg 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*

* Paradoxa reaktioner har rapporterats, särskilt bland barn och äldre (se avsnitt 4.4).

** Antegrad amnesi kan kvarstå tills slutet av behandlingen och enstaka fall av förlängd amnesi har rapporterats (se avsnitt 4.4).

*** Speciellt efter parenteral administrering.

**** Det har rapporterats fall och frakturer hos bensodiazepinanvändare. Risken för fall och frakturer är högre vid samtidig behandling med sedativa medel (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion: det finns en större sannolikhet för biverkningar hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Beroende: Midazolam kan leda till utveckling av fysiskt beroende, även vid terapeutiska doser.

Utsättning (särskilt abrupt utsättning) av läkemedlet efter långvarig intravenös administrering kan leda till abstinenssymtom inklusive konvulsioner (se avsnitt 4.4). Fall av missbruk har rapporterats.

Allvarliga hjärt- och andningsbiverkningar har inträffat. Livshotande incidenter är vanligare hos vuxna patienter över 60 år och hos patienter med preexisterande andningssvikt eller nedsatt hjärtfunktion, särskilt 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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

Patientens vitala funktioner ska följas och beroende på patientens kliniska status ska understödjande behandling sättas in. I synnerhet kan patienter behöva symptomatisk behandling för effekter på hjärta och lunga eller centralnervösa effekter.

Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras med lämplig metod, t.ex. behandling med aktivt kol inom 1-2 timmar. Om aktivt kol används är skydd av luftvägarna nödvändigt för dåsiga patienter.

Vid blandförgiftning ska ventrikeltömning övervägas, dock inte som en rutinåtgärd.

Vid allvarlig CNS-depression kan användning av flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Den ska endast administreras under strikt övervakning. Flumazenil har en kort halveringstid (cirka 1 timme) och därför behöver patienter som får detta läkemedel övervakas efter det att effekterna klingat av. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som minskar

kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva medel). 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.

Midazolam är ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten.

Det basiska kvävet i position 2 på imidazobensodiazepin-delen av molekylen gör att midazolam kan bilda vattenlösliga salter tillsammans med olika syror, vilket ger en stabil och väl tolererad injektions- eller infusionsvätska.

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Den farmakologiska effekten av midazolam karaktäriseras av en snabb start och kort duration på grund av en snabb metabol transformering under en kort tid. Midazolam har en kraftig sederande och sömninducerande effekt. Den har även en ångstdämpande, antikonvulsiv och muskelrelaxerande effekt.

Midazolam försämrar psykomotorisk funktion efter enstaka och/eller flera doser, men orsakar minimala hemodynamiska förändringar.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption efter intramuskulär administrering

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

Absorption efter rektal administrering

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

Distribution

När midazolam injiceras intravenöst, visar plasmakoncentrations-tidskurvan en eller två tydliga distributionsfaser. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7-1,2 l/kg.

Midazolam är till 96-98 % bundet till plasmaproteiner, främst albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad över till cerebrospinalvätska. Hos människa passerar midazolam långsamt över placenta in i fostrets blodcirkulation. Små mängder av midazolam har återfunnits i bröstmjölk hos människa. Midazolam är inte ett substrat för läkemedel transportörer.

Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom metabolism. Den fraktion av dosen som extraheras i levern har beräknats vara ungefär 30-60 %. Midazolam hydroxyleras av cytokrom P450-isoenzymet CYP3A4 och CYP3A5. Huvudsaklig metabolit i urin och plasma är 1'-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 friska frivilliga är eliminationshalveringstiden av midazolam mellan 1,5 och 2,5 timmar. Plasmaclearance är 300-500 ml/minut. Midazolam utsöndras framförallt via njurarna (60-80 % av den injicerade dosen) och återfinns som glukuroniderad 1'-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Eliminationshalveringstiden av 1'-hydroximidazolam är mindre än 1 timme. När midazolam ges via intravenös infusion, skiljer sig inte eliminationskinetiken från den som följer efter en bolusinjektion. Upprepad administration av midazolam inducerar inte läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Farmakokinetiken hos särskilda populationer

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Nyfödda barn

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

Fetma

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för obundet midazolam förändras inte hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Den farmakologiskt milt aktiva huvudsakliga midazolammetaboliten, 1'-hydroximidazolam glukuronid, som utsöndras genom njurarna, ackumuleras hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Denna ansamling ger en förlängd sedering. Midazolam bör därför administreras försiktigt och titreras till önskad effekt (se avsnitt 4.4).

Kritiskt sjuka patienter

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

Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Patienter med kronisk hjärtinsufficiens har en längre eliminationshalveringstid jämfört med den hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga ytterliga prekliniska data av relevans för den forskrivande läkaren utöver vad som redan beskrivits i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Midazolam Kalceks injektions-/infusionsvätska, lösning får inte spädas med dextran 60 mg/ml (6 %) med glukos.

Midazolam Kalceks injektions-/infusionsvätska, lösning får inte blandas med basiska injektionslösningar.

Midazolam fälls ut i lösningar innehållande bikarbonat.

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

6.3 Hållbarhet

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**: 4 år

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**: 5 år

Efter att ha öppnat ampullen

När produkten har öppnats ska den användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av den spädda lösningen har visats under 24 timmar vid 25 °C och 3 dagar vid 2-8 °C med följande infusionslösningar: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) glukoslösning 50 mg/ml (5 %) och 100 mg/ml (10 %) samt Ringers lösning och Hartmanns lösning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska utspädd lösning användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ I färglöst glas med en brytpunkt innehållande 1 ml, 3 ml eller 10 ml lösning (för 5 mg/ml) och 5 ml lösning (för 1 mg/ml).

Förpackningsstorlekar: 5 eller 10 ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Blandbar med följande infusionslösningar:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

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

För intravenösa infusioner kan innehållet i Midazolam Kalceks ampuller spädas med en av ovan nämnda lösningar i ett förhållande på 15 mg midazolam per 100-1000 ml infusionslösning.

Midazolam Kalceks injektions-infusionsvätska, lösning är enbart avsett för engångsbruk. Lösningen ska okulärbesiktigas före administrering. Endast klar lösning utan partiklar ska användas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 61290

5 mg/ml: 60604

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1 mg/ml: Datum för det första godkännandet: 2021-08-18

5 mg/ml: Datum för det första godkännandet: 2020-05-06

5 mg/ml: Datum för den senaste förnyelsen: 2023-06-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-29