

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELET NAMN

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

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

1 ml innehåller: midazolamhydroklorid 1,11 mg motsvarande 1 mg midazolam.

Varje ampull/injektionsflaska med 2 ml, 5 ml, 10 ml resp. 50 ml innehåller vardera 2 mg, 5 mg, 10 mg resp. 50 mg midazolam.

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

1 ml innehåller: midazolamhydroklorid 5,56 mg motsvarande 5 mg midazolam. Varje ampull med 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml resp. 18 ml innehåller vardera 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg resp. 90 mg midazolam.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Läkemedlet består av en klar, färglös lösning.

pH 2,9 – 3,7

Osmolalitet 275 – 305 mOsmol/kg

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam hameln är ett snabbverkande sömninducerande läkemedel med indikationerna:

Hos vuxna

- SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi.
- ANESTESI
 - o Premedicinering före induktion av anestesi.
 - o Induktion av anestesi.
 - o Som en sedativ komponent i kombinerad anestesi.
- SEDERING I SAMBAND MED INTENSIVVÅRD

Hos barn

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

STANDARDDOSERING

Midazolam är ett potent sederande medel som kräver titrering och långsam administrering. Titrering rekommenderas starkt för att på ett säkert sätt kunna nå den önskade sederingsnivån som behovet kräver. Hänsyn måste tas till patientens fysiska status, ålder och samtidiga medicinering. Till vuxna över 60 år, till kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter samt barn skall doseringen avgöras efter att noggrann hänsyn tagits till riskfaktorerna hos den enskilde patienten. Standarddoseringar finns angivna i nedanstående tabell. Ytterligare detaljer ges i texten som följer efter tabellen.

Indikation	Vuxna < 60 år	Vuxna ≥ 60 år / svaga eller kroniskt sjuka	Barn
Sedering	i.v. Initial dos: 2 - 2,5 mg Enskild dos vid titrering: 1 mg Totaldos: 3,5 - 7,5 mg	i.v. Initial dos: 0,5 - 1 mg Enskild dos vid titrering: 0,5 - 1 mg Totaldos: < 3,5 mg	i.v. hos barn 6 mån-5 år Initial dos: 0,05 - 0,1 mg/kg Totaldos: < 6 mg i.v. hos barn 6-12 års Initial dos: 0,025 - 0,05 mg/kg Totaldos: < 10 mg rektal > 6 mån 0,3 - 0,5 mg/kg i.m. 1-15 år 0,05 - 0,15 mg/kg
Anestesi pre-medicinering	i.v. 1-2 mg upprepat i.m. 0,07 - 0,1 mg/kg	i.v. Initialdos: 0,5 mg Långsam titrering enligt behov i.m. 0,025 - 0,05 mg/kg	rektal > 6 mån 0,3 - 0,5 mg/kg i.m. 1 - 15 år 0,08 - 0,2 mg/kg
Anestesi induktion	i.v. 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 utan premedicinering)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 utan premedicinering)	

Sedativ komponent i kombinerad anestesi	i.v. intermittenta doser på 0,03 - 0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusion på 0,03 - 0,1 mg/kg/tim	i.v. lägre doser än de som rekommenderas för vuxna < 60 år	
Sedering inom intensivvården	i.v. Laddningsdos: 0,03 - 0,3 mg/kg med upprepade doser på 1 - 2,5 mg Underhållsdos: 0,03 - 0,2 mg/kg/tim		i.v. hos nyfödda barn < 32 veckor gestationsålder 0,03 mg/kg/tim i.v. hos nyfödda barn > 32 veckor och barn upp till 6 mån 0,06 mg/kg/tim i.v. hos barn > 6 mån gamla Laddningsdos: 0,05-0,2 mg/kg Underhållsdos: 0,06-0,12 mg/kg/tim

Administreringssätt

DOSERING VID SEDERING

För sedering inför diagnostiska eller kirurgiska ingrepp administreras midazolam intravenöst. Dosen skall vara individuellt anpassad och titrerad, inte ges som en fix engångsdos eller ges alltför snabbt. Insättandet av sederingen kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och de speciella omständigheterna vid doseringen (t.ex. hastighet vid administrering, dos). Om det är nödvändigt, så kan efterföljande doser administreras efter individuellt behov. Effekten sätter in omkring 2 minuter efter injektionen. Maximal effekt uppnås efter cirka 5 till 10 minuter.

Vuxna

Den intravenösa injektionen av midazolam ska ges långsamt med en hastighet på cirka 1 mg under 30 sekunder. Hos vuxna under 60 års ålder är initialdosen 2 till 2,5 mg givet 5 till 10 minuter innan start av ingreppet. Ytterligare doser på 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Medelvärde på den totala dosen har visat sig ligga mellan 3,5 till 7,5 mg. En totaldos större än 5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Hos vuxna över 60 års ålder, svaga eller kroniskt sjuka patienter måste initialdosen minskas till 0,5-1,0 mg och ges 5-10 minuter före start av ingreppet. Ytterligare doser på 0,5 till 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Eftersom den maximala effekten kan uppnås lite långsammare hos dessa patienter, måste ytterligare doser av midazolam titreras mycket långsamt och noggrant. En totaldos på mer än 3,5 mg är vanligtvis inte nödvändigt.

Pediatrisk population

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

yngre barn, mindre än 5 år, kan behöva avsevärt högre doser (mg/kg) än äldre barn och ungdomar.

- Barn, yngre än 6 månader: dessa barn är särskilt känsliga för luftvägsobstruktion och hypoventilation och därför rekommenderas inte denna typ av sedering till barn i denna åldersgrupp.
- Barn från 6 månader till 5 års ålder: initial dos på 0,05 till 0,1 mg/kg. En totaldos på upp till 0,6 mg/kg kan vara nödvändigt för att nå den önskvärda slutnivån, men den totala dosen bör inte överstiga 6 mg. Förlängd sedering och risk för hypoventilation kan uppstå i samband med de högre doserna.
- Barn från 6 till 12 års ålder: initial dos på 0,025 till 0,05 mg/kg. En totaldos på upp till 0,4 mg/kg till högst 10 mg kan vara nödvändig. Förlängd sedering och risk för hypoventilation kan uppstå i samband med de högre doserna.
- Barn från 12 till 16 års ålder: bör doseras som vuxna.

Rektal administrering: den totala dosen av midazolam ligger ofta inom intervallet 0,3 till 0,5 mg/kg. Rektal administrering av injektionslösningen sker med hjälp av en applikator i plast, fixerad vid sprutan. Om volymen som ska administreras är för liten, kan vatten tillsättas upp till en total volym på 10 ml. Den totala dosen bör administreras på en gång och upprepad rektal administration bör undvikas.

Användningen på barn yngre än 6 månader, rekommenderas ej då tillgängliga data är begränsade för denna patientgrupp.

Intramuskulär administrering: de använda doserna ligger inom intervallet 0,05 till 0,15 mg/kg. En totaldos på mer än 10,0 mg är vanligtvis inte nödvändig. Denna administreringsväg bör endast användas i sällsynta fall. Rektal administrering är att föredra eftersom intramuskulär injektion är smärtsam.

Hos barn med en kroppsvikt understigande 15 kg, rekommenderas inte midazolam injektionslösning i högre koncentrationer än 1mg/ml. Högre koncentrationer bör spädas till 1mg/ml.

DOSERING VID ANESTESI

PREMEDICINERING

Premedicinering med midazolam, given strax innan ett ingrepp, framkallar sedering (induktion av sömnighet eller dåsighet samt minskad uppfattningsförmåga) och preoperativ försämring av minnet. Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. Vid denna indikation bör midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt, djupt in i en stor muskelmassa, 20 till 60 minuter före induktionen av anestesin eller helst rektalt hos barn (se nedan). Noggrann och fortgående observation av patienten efter administrering av premedicineringen är obligatorisk, eftersom den interindividuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Vuxna

För preoperativ sedering och för försämring av minnet av preoperativa händelser, är den rekommenderade dosen för vuxna med ASA *grupp I och II* och under 60 års ålder 1-2 mg intravenöst, upprepad efter behov, eller 0,07 till 0,1 mg/kg via intramuskulär administrering. Dosen måste reduceras och individualiseras när midazolam ges till vuxna över 60 års ålder

eller kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter. Den rekommenderade intravenösa initialdosen är 0,5 mg och den bör upptitreras långsamt enligt behov. En intramuskulär dos på 0,025 till 0,05 mg/kg rekommenderas. Om samtidig behandling med narkotika ges ska midazolamdosen reduceras. Den vanliga dosen är på 2 till 3 mg.

Pediatrisk population

Nyfödda och barn upp till 6 månaders ålder:

Användning på barn yngre än 6 månader rekommenderas inte då tillgängliga data är begränsade.

Barn över 6 månaders ålder

Rektal administrering: Den totala dosen midazolam, vanligen inom intervallet 0,3 till 0,5 mg/kg bör administreras 15 till 30 minuter före induktion av anestesi. Rektal administrering av injektionslösningen sker med hjälp av en applikator i plast, fixerad vid sprutan. Om volymen som ska administreras är för liten, kan vatten tillsättas upp till en total volym på 10 ml.

Intramuskulär administrering: Eftersom den intramuskulära injektionen är smärtsam, bör denna administreringsväg endast användas när samtliga andra metoder, inklusive den rektala, att tillföra läkemedlet ej bedöms som möjliga. En dosnivå på 0,08 till 0,2 mg/kg av intramuskulärt administrerat midazolam, har dock visat sig vara effektiv och säker. Hos barn i åldrarna 1 till 15 år, krävs i relation till kroppsvikten proportionellt högre doser än hos vuxna.

Hos barn med en kroppsvikt under 15 kg, rekommenderas inte midazolamlösningar i högre koncentrationer än 1 mg/ml. Högre koncentrationer bör spädas till 1 mg/ml.

INDUKTION

Vuxna

Om midazolam används vid induktion av anestesi före administrering av andra anestesimedel, kan det individuella svaret variera. Dosen bör titreras till önskad effekt, beroende på patientens ålder och kliniska status. När midazolam används före eller i kombination med andra intravenösa- eller inhalationspreparat för induktion av anestesi, bör initialdosen av varje preparat reduceras signifikant, ibland ända ner till 25 % av den normala initiala dosen av de enskilda preparaten. Den önskvärda effekten av anestesi nås genom stegvis titring. Den intravenösa induktionsdosen av midazolam bör ges långsamt i upprepade doser. Varje upprepad dos, på högst 5 mg, bör injiceras under 20 till 30 sekunder, med 2 minuter mellan doserna.

- Hos premedicerade vuxna under 60 års ålder, är det oftast tillräckligt med en intravenös dos på 0,15 till 0,2 mg/kg. Hos vuxna under 60 år som inte premedicerats, kan dosen vara högre (0,3 till 0,35 mg/kg i.v.). Om det är nödvändigt för att kunna fullfölja induktionen, kan ytterligare mängder på ungefär 25 % av patientens initiala dos användas. Induktion kan istället fullföljas med inhalationsanestetikum. Vid fall av nedsatt känslighet för midazolam, kan en totaldos på upp till 0,6 mg/kg användas för induktion, men sådana större doser kan fördröja återhämtningen.
- Hos premedicerade vuxna äldre än 60 år, eller kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter, bör dosen reduceras markant, t.ex. ned till 0,05-0,15 mg/kg administrerat intravenöst under 20-30 sekunder, och med 2 minuters avvaktan för effekten att inträda. Vuxna äldre än 60 år som inte premedicerats, behöver vanligtvis

mer midazolam för induktion; en initial dos på 0,15 till 0,3 mg/kg rekommenderas. Patienter med svår systemsjukdom eller på annat sätt försvagade som inte premedicerats, behöver ofta mindre midazolam för induktion. En initial dos på 0,15 till 0,25 mg/kg är vanligtvis tillräckligt.

SEDATIV KOMPONENT I KOMBINERAD ANESTESI

Vuxna

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

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

SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Den önskade nivån på sederingen nås genom stegvis titrering av midazolam, följt av antingen kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusdoser, allt styrt efter kliniskt behov, fysisk status, ålder, samt annan samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Vuxna

Intravenös laddningsdos: 0,03 till 0,3 mg/kg bör ges långsamt i upprepade doser. Varje upprepad dos på 1 till 2,5 mg bör injiceras under 20 till 30 sekunder, med 2 minuter mellan doserna. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion, eller hypotermi bör laddningsdosen reduceras eller helt uteslutas.

När midazolam ges tillsammans med potenta analgetika, bör dessa analgetika administreras först så att den sederande effekten av midazolam på ett säkert sätt kan titreras ovanpå en eventuell sedering orsakad av analgetikumet.

Intravenös underhållsdos: doserna kan variera mellan 0,03 till 0,2 mg/kg/tim. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion, eller hypotermi bör underhållsdosen reduceras. Sederingsnivån bör regelbundet utvärderas. Efter en längre tids sedering kan tolerans utvecklas och en ökning av dosen kan vara nödvändigt.

Pediatrisk population

Nyfödda barn och barn upp till 6 månaders ålder

Midazolam bör ges som en kontinuerlig intravenös infusion, med startdosen 0,03 mg/kg/tim (0,5 µg/kg/min) hos nyfödda barn med en gestationsålder < 32 veckor, eller 0,06 mg/kg/tim (1 µg/kg/min) hos nyfödda barn med en gestationsålder >32 veckor och barn upp till 6 månader. Intravenösa laddningsdoser rekommenderas inte hos prematura barn, nyfödda barn och barn upp till 6 månader, utan infusionen kan hellre ske snabbare under de första timmarna för att uppnå terapeutiska plasmanivåer. Infusionshastigheten bör noggrant och med jämna mellanrum utvärderas, speciellt efter de första 24 timmarna. Lägsta möjliga effektiva dos ska administreras för att minska risken för ackumulering av läkemedlet. Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad krävs.

Barn över 6 månaders ålder

Hos intuberade och respiratorbehandlade barn, bör en intravenös laddningsdos på 0,05 till 0,2 mg/kg långsamt administreras under minst 2 till 3 minuter för att uppnå den önskade kliniska

effekten. Midazolam bör inte administreras som en snabb, intravenös dos. Laddningsdosen åtföljs av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,06 till 0,12 mg/kg/tim (1 till 2 mikrogram/kg/min). Infusionshastigheten kan ökas eller minskas (generellt med 25 % av den initiala eller den efterföljande infusionshastigheten) efter behov, eller kompletterande intravenösa doser av midazolam kan ges för att öka eller bibehålla sederingsnivån.

När en infusion med midazolam påbörjats hos hemodynamiskt nedsatta patienter, bör den vanliga laddningsdosen titreras i små, upprepade doser och patienten övervakas för hemodynamisk instabilitet, t.ex. hypotension. Dessa patienter är även känsliga för de andningsdepressiva effekterna av midazolam och kräver en noggrann övervakning av andningsfrekvensen och syremättnaden.

Hos prematura barn, nyfödda barn, samt barn med en kroppsvikt på mindre än 15 kg, rekommenderas inte midazolamlösningar i högre koncentrationer än 1 mg/ml. Högre koncentrationer bör spädas till 1 mg/ml.

Användning hos särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam medföra en mera uttalad och förlängd sedering som möjligen omfattar kliniskt relevant respiratorisk och kardiovaskulär depression. Midazolam ska därför doseras med försiktighet hos denna patientpopulation och titreras för önskad effekt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance <10 ml/min) är farmakokinetiken av obundet midazolam efter en singel intravenös dos liknande den som rapporterats hos friska försökspersoner. Efter förlängd infusion till patienter på intensivvårdsavdelning var emellertid medeldurationen av den sedativa effekten betydligt längre hos populationen med njursvikt, troligtvis på grund av ackumulering av 1'-hydroximidazolamglukuronid (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion minskar clearance av intravenöst midazolam och medför en ökning av den terminala halveringstiden. De kliniska effekterna hos patienter med nedsatt leverfunktion kan därför bli kraftigare och förlängda. Lägre doser av midazolam kan krävas och ordentlig övervakning av vitala funktioner bör etableras (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Se ovan och avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- känd överkänslighet mot bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- sedering hos patienter med svår andningsinsufficiens eller akut andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

Midazolam bör endast administreras av erfarna läkare som har tillgång till full utrustning för att övervaka och stödja den respiratoriska och kardiovaskulära funktionen och av personer

som är särskilt tränade i att känna igen och behandla förväntade biverkningar inklusive respiratorisk och kardiell återupplivning. Allvarliga kardiorespiratoriska biverkningar har rapporterats. Dessa har inkluderat andningsdepression, apné, andningsstillestånd och/eller hjärtstillestånd. Sådana livshotande incidenter inträffar med största sannolikhet vid för snabb injektion eller vid administrering av en hög dosering (se avsnitt 4.8).

Bensodiazepiner rekommenderas inte som primär behandling av psykotiska störningar.

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

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

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

Speciell försiktighet bör iakttas när midazolam ges till högriskpatienter.

- vuxna över 60 års ålder
- kroniskt sjuka eller på annat sätt försvagade patienter, t.ex.
 - o patienter med kronisk andningsinsufficiens
 - o patienter med kronisk njursvikt
 - o patienter med nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan påskynda eller förvärra encefalopati hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion)
 - o patienter med nedsatt hjärtfunktion
 - o Pediatriska patienter, särskilt de med kardiovaskulär instabilitet.

Dessa högriskpatienter kräver lägre dosering (se avsnitt 4.2) och bör kontinuerligt övervakas med avseende på tidiga tecken på förändringar av vitala funktioner.

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

Tolerans

Viss effektförlust har rapporterats när midazolam använts vid långtidssedering vid inom intensivvården.

Beroende

När midazolam används som långtidssedering vid intensivvård, bör det beaktas att ett fysiskt beroende av midazolam kan utvecklas. Risken för beroende ökar med ökad dos och behandlingstid; den är också större hos patienter som tidigare missbrukat alkohol och/eller droger (se avsnitt 4.8).

Abstinenssymtom

Under förlängd behandling med midazolam vid intensivvård, kan ett fysiskt beroende utvecklas.

Därför kan ett abrupt avbrytande av behandlingen åtföljas av abstinenssymtom. Följande symtom kan uppstå: huvudvärk, diarré, muskelsmärta, extrem ångest, spänning, rastlöshet,

förvirring, irritation, sömnstörningar, humörsvängningar, hallucinationer och konvulsioner. I svåra fall kan följande symtom uppträda: depersonalisering, nedsatt känsel och stickningar i extremiteterna, överkänslighet för 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 uppträda vid terapeutiska doser (oftast är den effekten mycket önskvärd i situationer såsom innan och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp), vars duration är direkt relaterad till den administrerade dosen, med ökad risk vid högre doser. Förlängd amnesi kan orsaka problem hos poliklinikpatienter, vilka beräknats gå hem efter ingreppet. Efter att ha fått midazolam parenteralt, bör patienter endast bli utskrivna från sjukhus eller mottagning ifall de åtföljs av någon.

Paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritation, ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor), hyperaktivitet, fientlighet, vanföreställningar, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, hallucinationer, psykosor, olämpligt beteende och andra negativa uppträdandeeffekter, paroxysmal oro och våldsamhet har rapporterats inträffa med midazolam. Dessa reaktioner kan inträffa med höga doser och/eller vid snabb injektion. Den högsta förekomsten av sådana reaktioner har rapporterats bland barn och äldre. Om dessa reaktioner uppträder ska utsättning av läkemedlet övervägas.

Förändrad elimination av midazolam

Midazolams elimination 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).

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

Sömnapné

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

Prematura barn och nyfödda barn

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

Snabb injektion bör undvikas hos nyfödda barn. Nyfödda barn har reducerad och/eller utvecklad organfunktion och är även känsliga för djup och/eller förlängd effekt av midazolam på andningen. Hemodynamiska biverkningar har rapporterats hos barn med kardiovaskulär instabilitet; snabb intravenös administrering bör undvikas hos dessa patienter.

Barn under 6 månaders ålder

Hos barn under 6 månaders ålder är midazolam endast indicerat för sedering på intensivvårdsavdelning. Barn under 6 månaders ålder är särskilt känsliga för luftvägsobstruktion och hypoventilering. Därför är det viktigt att titrering sker i små steg för att uppnå klinisk effekt och noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad är nödvändig (se även avsnittet "Prematura barn och nyfödda barn" ovan).

Samtidig användning av alkohol/centralt lugnande medel

Samtidig användning av midazolam med alkohol och/eller centralt lugnande medel ska undvikas. Sådana kombinationer kan öka de kliniska effekterna av midazolam, möjligen inkluderande svår sedering som kan leda till koma eller död, eller kliniskt betydelsefull andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Tidigare missbruk av alkohol eller droger

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

Risker med samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av Midazolam hameln och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Midazolam hameln med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Midazolam hameln samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Utskrivningskriterier

Efter att patienter fått midazolam får de endast skrivas ut från sjukhus eller behandlingsrummet om behandlande läkare rekommenderat det och om patienten ledsagas. Det rekommenderas att patienten har en medföljare vid hemfärd efter utskrivning.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Midazolam metaboliseras via CYP3A4 och CYP3A5.

Hämmare och inducerare av CYP3A kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, vilket kräver dosanpassning därefter.

Farmakokinetiska interaktioner med hämmare eller inducerare av CYP3A4 är mer uttalade för oralt än för intravenöst administrerat midazolam, eftersom CYP3A4 också förekommer i det övre gastrointestinala systemet. Vid oral administrering förändras både systemisk clearance och biotillgänglighet, medan endast förändringen i systemisk clearance har betydelse vid parenteral administrering.

Maximal effekt efter en i.v. singeldos av midazolam påverkas endast i mindre utsträckning av hämning av CYP3A4, medan effektdurationen kan bli förlängd. Vid längre tids dosering av midazolam kommer dock både omfattningen och durationen av effekten att öka i närvaro av CYP3A-hämmare.

Det finns inga tillgängliga studier beträffande effekterna av CYP3A-modulering på farmakokinetiken av midazolam efter rektal och intramuskulär administrering. Interaktionerna

förväntas vara mindre uttalade vid rektal än vid oral administrering, eftersom det gastrointestinala systemet kringgås vid rektal administrering. Efter intramuskulär administrering bör effekterna av CYP3A-modulering inte skilja sig påtagligt från det som setts efter intravenös administrering av midazolam.

Vid samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare kan de kliniska effekterna av midazolam vara starkare och även långvarigare och en lägre dos kan krävas. Därför rekommenderas noggrann övervakning av kliniska effekter och vitala funktioner, med hänsyn till att effekten kan vara både starkare och förlängd. Detta gäller även om hämmaren bara ges vid ett enda tillfälle. Särskilt administrering av höga doser eller långtidsinfusioner av midazolam till patienter som får starka CYP3A4-hämmare, t ex under intensivvårdsbehandling kan resultera i långvariga hypnotiska effekter, fördröjt uppvaknande samt andningsdepression, och dosjustering kan vara nödvändig. Effekten av midazolam kan vara svagare och kortvarigare då det administreras med en CYP3A-inducerare och en högre dos kan krävas.

Beträffande induktion av CYP3A bör hänsyn tas till att den inducerande processen behöver flera dagar för att nå sin maximala effekt och också flera dagar för att försvinna. I motsats till behandling under flera dagar med en CYP3A-inducerare, förväntas korttidsbehandling resultera i mindre uppenbara läkemedelsinteraktioner med midazolam. Det kan dock inte uteslutas att starka inducerare kan ge relevant CYP3A-induktion även efter korttidsbehandling.

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

Läkemedel som hämmar CYP3A:

Svampläkemedel av azoltyp

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt medan den terminala halveringstiden ökade ca 3-faldigt. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med den starka CYP3A-hämmaren ketokonazol, bör det göras på en intensivvårdsavdelning eller liknande avdelning som kan säkerställa noggrann klinisk övervakning och adekvat medicinskt omhändertagande vid fall av andningsdepression och/eller förlängd sedering. Utspridd dosering och dosjustering bör övervägas, särskilt om fler än en i.v. singeldos av midazolam administreras. Samma rekommendation kan också gälla för andra svampmedel av azoltyp (se nedan), eftersom ökad sedativ effekt av i.v. midazolam har rapporterats, om än mindre uttalad.
- Vorikonazol ökade exponeringen av intravenöst midazolam 3-faldigt medan halveringstiden för elimination ökade cirka 3-faldigt.
- Både itraconazol och flukonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2- till 3-faldigt. Den terminala halveringstiden för midazolam ökade 2,4-faldigt respektive 1,5-faldigt vid samtidig administrering av itraconazol respektive flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam cirka 2-faldigt.
- Det skall noteras att om midazolam ges oralt kommer exponeringen att vara signifikant högre än vad som anges ovan, särskilt tillsammans med ketokonazol, itraconazol, vorikonazol.

Midazolam ampuller/injektionsflaskor skall inte användas för oral administrering.

Makrolidantibiotika

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

Ytterligare information om oralt midazolam

- Telitromycin ökade midazolams plasmanivåer 6-faldigt.
- Roxitromycin: Information om administrering av roxitromycin tillsammans med i.v. midazolam saknas. Roxitromycins måttliga effekt på den terminala halveringstiden för oralt givet midazolam, en ökning med 30 %, indikerar dock att roxitromycins effekter på intravenöst midazolam är försumbara.

Intravenösa anestetika

- Intravenöst propofol ökade AUC och halveringstiden för intravenöst midazolam 1,6-faldigt.

Proteashämmare

- Saquinavir och andra proteashämmare för humant immunbristvirus (HIV): Samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en stor ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig behandling med ritonavirbostrad lopinavir ökade midazolams plasmakoncentrationer 5,4-faldigt efter intravenös administrering, förknippat med en liknande ökning av terminal halveringstid. Om parenteralt midazolam ges tillsammans med HIV-proteashämmare, bör behandlingen följa beskrivningen i avsnittet ovan för svampläkemedel av azoltyp, ketokonazol.
- Hepatit C-virus (HCV)-proteashämmare: boceprevir och telaprevir minskar clearance av midazolam. Denna effekt resulterade i en 3,4-faldig ökning av midazolams AUC efter IV-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 bli signifikant högre när midazolam ges oralt. Därför ska proteashämmare inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam.

Kalciumblockare

- Diltiazem: En singeldos av diltiazem som gavs till patienter som genomgick koronar-bypass ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 25 % och den terminala halveringstiden förlängdes med ca 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 %.

Andra läkemedel/naturläkemedel

- Atorvastatin visade en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av i.v. midazolam jämfört med kontrollgruppen.
- Intravenöst fentanyl är en svag hämmare av midazolameliminering: AUC och halveringstiden 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 ökning av den terminala halveringstiden.
- Aprepitant gav en dosberoende 3,3-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av oralt midazolam efter 80 mg/dag förknippat med en cirka 2-faldig ökning av den terminala halveringstiden.

Läkemedel som inducerar CYP3A

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 60 % efter 7 dagars behandling med rifampicin 600 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden minskade med ca 50-60 %.
- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare och har endast små effekter på intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroximidazolam- (-23 %) exponeringar

Ytterligare information om oralt midazolam

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med 96 % hos friska frivilliga och dess psykomotoriska effekter var nästan helt borta.
- 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 ledde till en genomgripande och långvarig minskning av midazolamnivåer hos cancerpatienter. AUC för oralt administrerat midazolam minskade 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 av kvoten mellan den aktiva metaboliten (1'-hydroximidazolam) och modersubstansen, men den kliniska signifikansen av detta är okänd.
- Vermurafenib modulerar CYP-isozymer och inducerar CYP3A4 något: administrering av upprepade doser resulterade i en medelminskning av exponering för oralt midazolam på 32 % (upp till 80 % hos individer).

Naturläkemedel och föda

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

Ytterligare information från oralt midazolam

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

Akut proteinbortträngning

- Valproinsyra: en ökad koncentration av fritt midazolam på grund av bortträngning från bindningsställen på plasmaproteiner av valproinsyra kan inte uteslutas men den kliniska relevansen av sådan interaktion är okänd.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-dämpande substanser, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i ökad sedering och kardiorespiratorisk depression.

Exempel inkluderar opiatderivat (när de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andra bensodiazepiner vid användning som ångestdämpande eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva, äldre H1- antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

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

Midazolam sänker den alveolära minimikoncentrationen (MAC) av inhalationsanestetika.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Midazolam hameln med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data för att kunna värdera 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. Det har antytts att användningen av bensodiazepiner under den första trimestern av graviditeten är förknippad med en ökad risk för kongenitala missbildningar.

Administrering av höga doser midazolam under den sista trimestern av graviditeten, under förlossning eller vid användning som ett inducerande medel för anestesi vid kejsarsnitt, har rapporterats ge maternella eller fosterskadande biverkningar (risk för aspiration hos modern, oregelbundenheter i fostrets hjärtfrekvens, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Vidare kan barn till mödrar som har tagit bensodiazepiner kontinuerligt under graviditetens senare period, ha utvecklat ett fysiskt beroende och kan vara i riskzonen för att utveckla abstinenssymtom i den postnatale perioden.

Därför bör inte midazolam användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Användningen vid kejsarsnitt bör undvikas.

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

Amning

Midazolam passerar över i modersmjölken i låga koncentrationer. Ammande mödrar bör rekommenderas att avbryta amningen i 24 timmar efter administrering av midazolam.

4.7 Effekter 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 erhålls bör patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills fullständig återhämtning skett. Läkaren bör bestämma när dessa aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten följs av någon efter utskrivningen.

Vid otillräcklig sömn eller konsumtion av alkohol, kan sannolikheten för nedsatt vakenhet öka (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats vid injektion av midazolam:

Biverkningarna delas in i följande kategorier efter klassificering av frekvens.

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

<i>Immunsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock,
<i>Psykiatriska störningar</i>	
Ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, känslomässiga störningar och humörstörningar, förändringar i libido, fysiskt läkemedelsberoende och abstinenssymptom, missbruk Paradoxala reaktioner* inklusive: rastlöshet, agitation, lättretlighet, nervositet, fientlighet, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, avvikande drömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra oönskade beteendeeffekter, paroxysmal oro
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska rörelser och muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedering (förlängd och postoperativ), minskad vakenhet, somnolens, huvudvärk, yrsel, ataxi, anterograd amnesi** vars durationer är direkt relaterade till den administrerade dosen Konvulsioner har rapporterats hos prematura barn och nyfödda barn. Konvulsioner på grund av utsättande av läkemedlet.

<i>Hjärtat</i>	
Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, bradykardi, Kounis syndrom****
<i>Blodkärl</i>	
Ingen känd frekvens	Hypotension, vasodilatation, tromboflebit, trombos
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Ingen känd frekvens	Andningsdepression, apné, andningsstillestånd, dyspné, laryngospasm, hicka
<i>Magtarmkanlaen</i>	
Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, förstoppning, torr mun
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Ingen känd frekvens	Utslag, nässelutslag, klåda
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Ingen känd frekvens	Trötthet, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
Ingen känd frekvens	Fall, frakturer***
<i>Sociala förhållanden</i>	
Ingen känd frekvens	Attack*

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

** Anterograd amnesi kan fortfarande finnas närvarande i slutet av förfarandet och i några fall har förlängd amnesi rapporterats (se avsnitt 4.4).

*** Det har funnits rapporter om fall och frakturer hos bensodiazepinanvändare. Risken för fall och frakturer ökar hos dem som tar samtidiga sedativa medel (inklusive alkoholdrycker) och hos äldre.

****speciellt efter parenteral administrering

Beroende:

Användning av midazolam – även vid terapeutiska doser – kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Efter långvarig intravenös administrering kan utsättning, speciellt plötslig utsättning av produkten, åtföljas av abstinenssymtom inklusive abstinenskonvulsioner (se avsnitt 4.4). Missbruk har rapporterats.

Svåra kardiorespiratoriska biverkningar har uppträtt. Livshotande incidenter är mera sannolika hos vuxna över 60 års ålder och hos personer med preexisterande andningssvikt eller nedsatt hjärtfunktion, i synnerhet när injektionen ges för snabbt eller när en hög dos administreras (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 Överdosering

Symtom:

Liksom andra bensodiazepiner orsakar midazolam vanligtvis dåsighet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdosering 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 den 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 övervakas och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan behöva symptomatisk behandling för effekter på hjärta, andningsvägar och CNS. Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras med lämplig metod, t ex behandling med aktivt kol inom 1-2 timmar. Om aktivt kol används är skydd av luftvägarna nödvändigt för dåsiga patienter. Vid blandförgiftning bör ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinmässigt.

Vid allvarlig CNS-hämning kan användning av flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Den ska endast administreras under strikt övervakning. Den har en kort halveringstid (ca 1 timme) och därför behöver patienter som får flumazenil övervakas efter det att effekterna klingat av. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som minskar kramptröskeln (t ex tricykliska antidepressiva). Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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.

Kemiskt är midazolam ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Fastän den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten möjliggör det basiska kvävet i position 2 på imidazobensodiazepinringsystemet för den aktiva ingrediensen i midazolam att forma vattenlösliga salt tillsammans med olika syror. Detta ger en stabil och väl tolererad injektionslösning. Detta tillsammans med snabb metabol transformering är orsaken till snabb

debut och kortvariga effekter. På grund av sin låga toxicitet har midazolam ett brett terapeutiskt område.

Farmakodynamiska effekter

Midazolam har hypnotisk och sederande effekt med snabb debut och kortvarig effekt. Det har även ångestdämpande, antikonvulsiv och muskelrelaxerande effekt. Midazolam nedsätter den psykomotoriska funktionen efter en och/eller flera doser, men orsakar minsta möjliga 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 uppgifter

Absorption

Absorption efter intramuskulär injektion

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

Absorption efter rektal administrering

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 modersmjölk. Midazolam är inte ett substrat för läkemedelstransportörer

Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom metabolism. Den fraktion av dosen som extraheras i levern har beräknats vara ungefär 30-60 %. Midazolam hydroxyleras av isoenzymerna CYP 3A4 och CYP3A5 i cytokrom P450-systemet och den huvudsakliga metaboliten i urin och plasma är 1'-hydroximidazolam (kallas även alfahydroximidazolam).

Plasmakoncentrationerna av 1'-hydroximidazolam är 12 % av nivåerna hos modersubstansen. 1'-hydroximidazolam är farmakologiskt aktiv, men bidrar endast minimalt (omkring 10 %) till effekten av intravenöst midazolam.

Eliminering

Hos unga friska frivilliga är eliminationshalveringstiden av midazolam mellan 1,5 – 2,5 timmar. Metabolitens elimineringshalveringstid är kortare än 1 timme. Därför minskar koncentrationen av modersubstansen och den huvudsakliga metaboliten parallellt efter administrering av midazolam. Plasmaclearance är inom intervallet 300-500 ml/min.

Midazolams metaboliter utsöndras framförallt via njurarna (60-80 % av den injicerade dosen) och återfinns som glukuroniderad 1'-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. När midazolam ges via intravenös infusion, skiljer sig inte

eliminationskinetiken från den som följer efter en bolusinjektion. Upprepade administreringar av midazolam inducerar inte läkemedelsmetaboliserande enzymer involverade i biotransformation.

Farmakokinetiken inom särskilda patientkategorier

Äldre

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

Barn

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 timmar) än hos vuxna. Skillnaden är i överensstämmelse med ett ökat metaboliskt clearance hos barn.

Nyfödda barn

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

Fetma

Medelhalveringstiden är större hos överviktiga patienter än hos icke-överviktiga patienter (5,9 mot 2,3 timmar). Detta beror på en ökning av distributionsvolymen med ungefär 50 % korregerad 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 i obundet midazolam förändras inte hos patienter med svår njursvikt. Den farmakologiskt svagt aktiva huvudsakliga midazolammetaboliten, 1'-hydroximidazolamglukuronid, som utsöndras genom njurarna, ackumuleras hos patienter med svår njursvikt. Denna ackumulering producerar en långvarig sedering. Midazolam ska därför administreras försiktigt och titreras till den önskade effekten (se avsnitt 4.4).

Svårt sjuka patienter

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

Patienter med hjärtinsufficiens

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga tillgängliga relevanta prekliniska data som tillför något för förskrivaren, utöver det som redan finns beskrivet i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

Natriumklorid

Saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

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

Om andra läkemedel skall blandas med Midazolam hameln måste kompatibiliteten först kontrolleras.

Midazolam faller ut i lösningar som innehåller bikarbonat. Teoretiskt är midazolam injektionsvätska instabilt i neutrala och alkaliska lösningar. Om midazolam blandas med albumin, amoxicillinnatrium, ampicillinnatrium, bumetanid, dexametasonnatriumfosfat, dimenhydrinat, floxacillinnatrium, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, pentobarbitalnatrium, perfenazin, proklorperazinedisylat, ranitidin eller tiopentalnatrium eller trimetoprim-sulfametoxazol så bildas genast en vit fällning. En grumling, omedelbart följd av en vit fällning, bildas tillsammans med nafcillinnatrium. Med ceftazidim bildas en grumling.

Med metotrexatnatrium bildas en gul fällning. Med klonidinhydroklorid uppstår en orange missfärgning. Med omeprazolnatrium fås en brun missfärgning, vilken åtföljs av en brun fällning. Med foskarnetnatrium bildas en gas.

Dessutom skall midazolam inte blandas med aciklovir, albumin, alteplas, acetazolamdinatrium, diazepam, enoximon, flekainidacetat, fluorouracil, imipenem, mezlocillinnatrium, fenobarbitalnatrium, fenytoinnatrium, kaliumkanrenoat, sulbaktamnatrium, teofyllin, trometamol och urokinas.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före första öppnande

4 år

Hållbarhet efter första öppnande

Midazolam hameln injektions-/infusionsvätska, lösning är avsedd för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter spädning (se avsnitt 6.6) har dokumenterats i 72 timmar vid 25°C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, såvida inte metoden för öppning/utspädning förhindrar risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Midazolam hameln 1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

Ampuller av ofärgat glas typ 1 innehållande 2, 5 eller 10 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med:	5 amp. à 2 ml
	10 amp. à 2 ml
	25 amp. à 2 ml
	50 amp. à 2 ml
	100 amp. à 2 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 5 ml
	10 amp. à 5 ml
	25 amp. à 5 ml
	50 amp. à 5 ml
	100 amp. à 5 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 10 ml
	10 amp. à 10 ml
	25 amp. à 10 ml
	50 amp. à 10 ml
	100 amp. à 10 ml

Injektionsflaskor av ofärgat glas typ 1, förslutna med en bromobutylgummipropp, innehållande 50 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med:	1 injektionsflaska à 50 ml
	5 injektionsflaskor à 50 ml
	10 injektionsflaskor à 50 ml

Midazolam hameln 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

Ampuller av ofärgat glas typ 1 innehållande 1, 2, 3, 5, 10 eller 18 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med:	5 amp. à 1 ml
	10 amp. à 1 ml
	25 amp. à 1 ml
	50 amp. à 1 ml
	100 amp. à 1 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 2 ml
	10 amp. à 2 ml

	25 amp. à 2 ml
	50 amp. à 2 ml
	100 amp. à 2 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 3 ml
	10 amp. à 3 ml
	25 amp. à 3 ml
	50 amp. à 3 ml
	100 amp. à 3 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 5 ml
	10 amp. à 5 ml
	25 amp. à 5 ml
	50 amp. à 5 ml
	100 amp. à 5 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 10 ml
	10 amp. à 10 ml
	25 amp. à 10 ml
	50 amp. à 10 ml
	100 amp. à 10 ml
Förpackningar med:	5 amp. à 18 ml
	10 amp. à 18 ml
	25 amp. à 18 ml
	50 amp. à 18 ml
	100 amp. à 18 ml

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Detta läkemedel är blandbart med följande infusionsvätskor:

- 0,9 % natriumkloridlösning
- 5 % dextroslösning
- 10 % dextroslösning
- Ringers lösning

Dessa lösningar är stabila i 3 dagar vid rumstemperatur.

För att undvika inkompatibilitet med andra lösningar får detta läkemedel inte blandas med några andra infusionslösningar än de som anges ovan (se avsnitt 6.2 Inkompatibiliteter).

Injektionsvätskan ska inspekteras visuellt före administrering. Endast lösning utan synbara partiklar ska användas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 15745

5 mg/ml: 15747

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2000-02-25/2009-04-13

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-28