

PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Senozam 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

Senozam 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Senozam 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning

1 ml lösning innehåller 1 mg midazolam.

1 påse med 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg midazolam.

Senozam 5 mg/ml, infusionsvätska lösning

1 ml lösning innehåller 5 mg midazolam.

1 påse med 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 500 mg midazolam.

Hjälpämnen med känd effekt:

Styrkan 1 mg/ml innehåller 357 mg natrium per 100 ml.

Styrkan 5 mg/ml innehåller 220 mg natrium per 100 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Lösningen är genomskinlig och (nästan) färglös. pH är 2,9–3,7.

Senozam 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning

Osmolaliteten är 270–320 mOsmol/kg.

Senozam 5 mg/ml, infusionsvätska, lösning

Osmolaliteten är 180–230 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Senozam är ett kortverkande sömninducerande läkemedel med följande indikationer:

Hos vuxna

- **Vaken sedering** före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi

- **Anestesi**

- Premedicinering före induktion av anestesi
- Som en sedativ komponent vid kombinerad anestesi.

- **Sedering i samband med intensivvård**

Hos barn

- **Vaken sedering** före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi för barn från 2 års ålder och äldre.

- **Sedering i samband med intensivvård** i kombination med analgetiskt morfin eller fentanyl för barn och spädbarn från 28 dagars ålder och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Standarddosering

Midazolam är ett kraftigt sederande medel som kräver titrering och långsam administrering. Titrering rekommenderas starkt för att på ett säkert sätt uppnå önskad nivå av sedering i enlighet med det kliniska behovet, fysisk status, ålder och samtidig mediciner. Hos vuxna över 60 år, försvagade eller kroniskt sjuka patienter och pediatrika patienter bör dosen bestämmas med försiktighet och riskfaktorer relaterade till varje patient bör beaktas. Standarddoser anges i tabellen nedan. Ytterligare information finns i texten som följer efter tabellen.

Indikation	Vuxna <60 år	Vuxna ≥ 60 år/försvagade eller kroniskt sjuka	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 2–5 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 i.m. 2–15 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	
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/h	i.v. lägre doser än de som rekommenderas för vuxna <60 år	
Sedering på intensivvårdsavdelning	i.v. Laddningsdos: 0,03–0,3 mg/kg med upprepad dos på 1–2,5 mg Underhållsdos: 0,03–0,2 mg/kg/h		i.v. till spädbarn ≥28 dagar upp till 6 månader 0,06 mg/kg/h i.v. till patienter >6 månaders ålder Laddningsdos: 0,05–0,2 mg/kg Underhållsdos: 0,06–0,12 mg/kg/h

Administreringssätt

Vaken sedering

Vid vaken sedering före diagnostisk eller kirurgisk intervention ges midazolam intravenöst. Dosen måste individualiseras och titreras och ska inte administreras som snabb eller enstaka bolusinjektion. Tiden till en sederande effekt fås kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och doseringsförhållandena (t.ex. administreringshastighet, dosmängd). Vid behov kan efterföljande doser administreras efter individuellt behov. Effekten sätter in cirka 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/30 sekunder.

Vuxna under 60 års ålder

Hos vuxna under 60 års ålder ges initialdosen på 2 till 2,5 mg 5 till 10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 1 mg kan ges vid behov. Genomsnittlig totaldos har visat sig variera från 3,5 till 7,5 mg. En total dos större än 5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Hos vuxna över 60 års ålder,

Hos vuxna över 60 års ålder, försvagade eller kroniskt sjuka patienter, måste initialdosen minskas till 0,5–1,0 mg och ges 5–10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 0,5 till 1 mg kan ges vid behov. Eftersom det kan ta längre tid att uppnå maximal effekt hos dessa patienter, bör ytterligare midazolamdoser titreras mycket långsamt och försiktigt. En total dos större än 3,5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Pediatrisk population

Intravenös administrering: midazolam ska titreras långsamt till önskad klinisk effekt. Initialdosen av midazolam ska administreras under 2 till 3 minuter. Man måste vänta ytterligare 2 till 5 minuter för att helt kunna utvärdera den sedativa effekten innan man påbörjar ett ingrepp eller upprepar en dos. Om ytterligare sedering är nödvändig, fortsätt att titrera med små upprepade doser tills lämplig nivå av sedering uppnåtts. Barn under 5 års ålder kan behöva betydligt högre doser (mg/kg) än äldre barn och ungdomar.

- Pediatriska patienter <2 års ålder: användning av midazolam till pediatriska patienter <2 års ålder rekommenderas inte eftersom tillgängliga data är begränsade.
- Pediatriska patienter 2 till 5 års ålder: initialdos på 0,05 till 0,1 mg/kg. En total dos på upp till 0,6 mg/kg kan vara nödvändig för att uppnå önskad effekt, men den totala dosen ska inte överstiga 6 mg. Förlängd sedering och risk för hypoventilation kan uppstå i samband med de högre doserna.
- Pediatriska patienter 6 till 12 års ålder: initialdos på 0,025 till 0,05 mg/kg. En total dos på upp till 0,4 mg/kg till maximalt 10 mg kan vara nödvändig. Förlängd sedering och risk för hypoventilation kan uppstå i samband med de högre doserna.
- Pediatriska patienter 12 till 16 års ålder: bör doseras som vuxna.

Intramuskulär administrering: doserna som används varierar mellan 0,05 och 0,15 mg/kg. En total dos större än 10,0 mg är vanligtvis inte nödvändig. Denna administreringsväg bör endast användas i undantagsfall.

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

Dosering vid anestesi

Premedicering

Premedicering med midazolam som ges kort innan ett ingrepp, ger sedering (induktion av sömnhet eller dåsigthet och lindring av oro) och preoperativ försämring av minnet. Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. För denna indikation ska midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt, djupt i en stor muskel, 20 till 60 minuter före induktion av anestesi, eller helst rektalt hos barn (se nedan). Noggrann och kontinuerlig övervakning av patienterna efter

administrering av premedicinering är obligatorisk eftersom den interindividuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Vuxna

För preoperativ sedering och för att försämra minnet av preoperativa händelser är den rekommenderade dosen för vuxna med ASA (American Society of Anesthesiologists) grupp I & II fysisk status och under 60 års ålder, 1–2 mg intravenöst upprepat efter behov, eller 0,07 till 0,1 mg/kg administrerat intramuskulärt. Dosen måste reduceras och individualiseras när midazolam ges till vuxna över 60 års ålder, försvagade eller kroniskt sjuka patienter. Den rekommenderade initiala intravenösa dosen är 0,5 mg och bör titreras upp långsamt efter behov. En intramuskulär dos på 0,025 till 0,05 mg/kg rekommenderas. Vid samtidig administrering av narkotika ska midazolamdosen minskas. Den vanliga dosen är 2 till 3 mg.

Sedativ komponent i kombinerad anestesi

Vuxna

Midazolam kan ges som en sedativ komponent i kombinerad anestesi antingen genom 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/h) vanligtvis i kombination med analgetika. Dosen och intervallen mellan doserna varierar beroende på patientens individuella reaktion.

Hos vuxna över 60 års ålder, försvagade eller kroniskt sjuka patienter krävs lägre underhållsdoser.

Sedering vid intensivvård

Önskad nivå på sederingen uppnås genom stegvis titrering av midazolam följt av antingen kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusdoser, beroende på kliniskt behov, fysisk status, ålder och samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Vuxna

Intravenös laddningsdos: 0,03 till 0,3 mg/kg administreras långsamt i stegvis ökande dos. Varje steg på 1 till 2,5 mg ska injiceras under 20 till 30 sekunder med 2 minuter mellan på varandra följande steg. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi ska laddningsdosen minskas eller utelämnas.

När midazolam ges tillsammans med potenta analgetika, ska dessa analgetika administreras först så att midazolamets sedativa effekter på ett säkert sätt kan titreras ovanpå eventuell sedering som orsakas av analgetika.

Intravenös underhållsdos: doserna kan variera från 0,03 till 0,2 mg/kg/h. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion eller hypotermi ska underhållsdosen minskas. Sederingnivån bör utvärderas regelbundet. Vid långvarig sedering kan tolerans utvecklas och dosen kan behöva ökas.

Pediatrisk population

Nyfödda och prematura spädbarn:

midazolam rekommenderas inte till nyfödda eftersom tillgängliga data är begränsade.

Barn i åldern 28 dagar till 6 månader:

Midazolam ska ges som en kontinuerlig intravenös infusion med 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) till barn ≥28 dagar upp till 6 månader. Kombination med morfin eller fentanyl krävs vanligtvis.

Intravenösa laddningsdoser rekommenderas inte till barn upp till 6 månaders ålder, infusionen kan hellre ges snabbare under de första timmarna för att uppnå terapeutiska plasmanivåer.

Infusionshastigheten bör utvärderas noggrant och ofta, i synnerhet efter de första 24 timmarna, för att administrera lägsta möjliga effektiva dos och minska risken för läkemedelsackumulering.

Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad krävs.

Barn över 6 månaders ålder:

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

effekten. Midazolam ska inte administreras som en snabb intravenös dos. Laddningsdosen följs av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,06 till 0,12 mg/kg/h (1 till 2 µg/kg/min). Infusionshastigheten kan ökas eller minskas (i allmänhet med 25 % av den inledande eller efterföljande infusionshastigheten) efter behov och kompletterande intravenösa doser av midazolam kan administreras för att öka eller bibehålla den önskade effekten. Midazolam kommer att administreras i kombination med analgetiskt morfin eller fentanyl.

När en infusion med midazolam initieras hos patienter med nedsatt hemodynamisk status, ska den vanliga laddningsdosen titreras i små steg och patienten övervakas med avseende på hemodynamisk instabilitet, t.ex. hypotoni. Dessa patienter är också mer känsliga för de andningsdepressiva effekterna av midazolam och kräver noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad.

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam åtföljas av mer uttalad och förlängd sedering, eventuellt inklusive kliniskt relevant andnings- och kardiovaskulär depression. Midazolam ska därför doseras försiktigt till 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 ökade emellertid medeldurationen av den sedativa effekten i populationen med njursvikt avsevärt, troligen på grund av ackumulering av 1'-hydroximidazolamglukuronid (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion minskar clearance av intravenöst midazolam med en efterföljande ökning av den terminala halveringstiden. Därför kan de kliniska effekterna hos patienter med nedsatt leverfunktion vara starkare och förlängda. Den erforderliga dosen midazolam kan behöva minskas och korrekt övervakning av vitala funktionerska upprättas. (Se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Se ovan och avsnitt 4.4

Varje påse är endast för engångsbruk (se avsnitt 6.6). Vid administrering av små volymer rekommenderas andra midazolamprodukter fyllda i mindre förpackningar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, benzodiazepiner 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 i en miljö med tillgång till full utrustning för att övervaka och stödja av andning- och kardiovaskulär funktion och av personer som är specifikt utbildade 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 är mer benägna att inträffa när injektionen ges för snabbt eller när en hög dos administreras (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet ska iakttas vid "vaken sedering" hos patienter med nedsatt andningsfunktion.

Pediatriska patienter under 6 månaders ålder är särskilt benägna att utveckla luftvägsobstruktion och hypoventilation. Därför är titrering med små stegvis ökande doser tills klinisk effekt uppnåtts och noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad nödvändig.

När midazolam används för premedicinering är noggrann observation av patienten efter administrering obligatorisk eftersom den interindividuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av midazolam till högriskpatienter:

- vuxna över 60 års ålder
- kroniskt sjuka eller försvagade patienter, t.ex.
- patienter med kronisk andningsinsufficiens
- patienter med kronisk njursvikt,
- patienter med nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan utlösa eller förvärra encefalopati hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion)
- patienter med nedsatt hjärtfunktion
- pediatriska patienter, i synnerhet de med kardiovaskulär instabilitet.

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

Som med alla substanser med CNS-depressiva och/eller muskelavslappnande egenskaper, bör särskild försiktighet iakttas vid administrering av midazolam till en patient med myastenia gravis.

Tolerans

Viss förlust av effekt har rapporterats när midazolam användes som långvarig sedering inom intensivvården.

Beroende

När midazolam används för långvarig sedering inom intensivvården bör man komma ihåg att fysiskt beroende av midazolam kan utvecklas. Risken för beroende ökar med dosen och behandlingens varaktighet. Den är också högre hos patienter med en medicinsk historia av alkohol- och/eller drogmissbruk (se avsnitt 4.8).

Abstinenssymtom

Under långvarig behandling med midazolam vid intensivvård kan fysiskt beroende utvecklas. Därför kommer abrupt avbrytande av behandlingen att åtföljas av abstinenssymtom. Följande symtom kan förekomma: huvudvärk, diarré, muskelsmärta, extrem ångest, spänningar, rastlöshet, förvirring, irritabilitet, sömnstörningar, humörförändringar, hallucinationer och kramper. I svåra fall kan följande symtom uppstå: personlighetsstörningar, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, buller och fysisk kontakt. Eftersom risken för abstinenssymtom är större efter abrupt avbrytande av behandlingen, rekommenderas att doserna minskas gradvis.

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser (ofta är denna effekt mycket önskvärd såsom före och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp), vars varaktighet är direkt relaterad till den administrerade dosen, där risken ökar med högre doser. Långvarig minnesförlust kan ge problem hos polikliniska patienter som beräknas bli utskrivna efter ingreppet. Efter att ha fått midazolam parenteralt ska patienterna endast skrivas ut från sjukhuset eller mottagningen 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 upprördhet och överfall har rapporterats förekomma vid användning av midazolam. Dessa reaktioner kan uppstå vid höga doser och/eller när injektionen ges snabbt. Den

högsta förekomsten av sådana reaktioner har rapporterats bland barn och äldre. I händelse av dessa reaktioner ska utsättning av läkemedlet övervägas.

Förändrad eliminering av midazolam:

Elimineringen av midazolam kan förändras hos patienter som får substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 och dosen av midazolam kan behöva justeras i enlighet med detta (se avsnitt 4.5).

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

Sömnapné

Midazolam-injektion ska användas med extrem försiktighet hos patienter med sömnapnésyndrom och patienter ska övervakas regelbundet.

Prematura spädbarn och nyfödda

På grund av en ökad risk för apné rekommenderas extrem försiktighet vid sedering av prematura och tidigare prematura icke-intuberade patienter. Noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad krävs. Snabb injektion ska undvikas hos nyfödda barn.

Nyfödda har reducerad och/eller outvecklad organfunktion och är också känsliga för djupgående och/eller långvariga respiratoriska effekter av midazolam.

Hemodynamiska biverkningar har rapporterats hos pediatrika patienter med kardiovaskulär instabilitet. Snabb intravenös administrering ska undvikas hos denna population.

Barn som är yngre än 6 månader

I denna population är midazolam endast indicerat för sedering på intensivvårdsavdelning. Pediatrika patienter yngre än 6 månader är särskilt benägna att utveckla luftvägsobstruktion och hypoventilation, därför är titrering med små steg till klinisk effekt och noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad nödvändig (se även avsnittet "Prematura spädbarn och nyfödda" ovan).

Samtidig användning av alkohol/CNS-dämpande medel

Samtidig användning av midazolam med alkohol eller/och CNS-dämpande medel ska undvikas. Samtidig användning har potential att öka de kliniska effekterna av midazolam, möjligen inklusive djup sedering som kan resultera i koma eller dödsfall, eller kliniskt relevant andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Risk vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av midazolam och opioider kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller relaterade läkemedel som midazolam med opioider reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om beslut fattas att förskriva midazolam samtidigt med opioider ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingens varaktighet ska vara så kort som möjligt (se även allmän dosrekommendation i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare (i tillämpliga fall) om att vara uppmärksam om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Tidigare missbruk av alkohol eller droger:

Midazolam ska i likhet med övriga benzodiazepiner undvikas hos patienter med alkohol- eller drogberoende i anamnesen.

Kriterier för utskrivning

Efter att ha fått midazolam ska patienterna skrivas ut från sjukhuset eller mottagningen endast om det rekommenderas av den behandlande läkaren och endast om patienten ledsagas. Det rekommenderas att patienten åtföljs av någon vid hemkomst efter utskrivning.

Natrium

Senozam 1 mg/ml innehåller 357 mg natrium per 100 ml, motsvarande 17,85 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.
Senozam 5 mg/ml innehåller 220 mg natrium per 100 ml, motsvarande 10,96 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Midazolam metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5.

Hämmare och inducerare av CYP3A har potential att öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, varvid dosjusteringar i enlighet därmed krävs.

Farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-hämmare eller -inducerare är mer uttalade för oralt än för intravenöst midazolam, eftersom CYP3A4 också finns i den övre mag-tarmkanalen. För oral administrering kommer både systemisk clearance och biotillgänglighet att förändras medan för parenteral administrering påverkas endast systemisk clearance.

Efter en engångsdos av midazolam intravenöst kommer effekten på den maximala kliniska effekten på grund av CYP3A4-hämning att vara liten medan effekten kan förlängas. Efter långvarig dosering av midazolam kommer dock både effekt och duration att öka i närvaro av CYP3A4-hämning.

Det finns inga tillgängliga studier av CYP3A4-modulering på farmakokinetiken för midazolam efter intramuskulär administrering. Efter intramuskulär administrering bör effekterna av CYP3A4-modulering inte skilja sig väsentligt från de som ses med intravenöst midazolam.

Vid samtidig administrering med en CYP3A4-hämmare kan de kliniska effekterna av midazolam bli starkare och även vara längre, och en lägre dos kan behövas. Det rekommenderas därför att noggrant övervaka kliniska effekter och vitala tecken under användning av midazolam, med hänsyn till att de kan vara starkare och mer ihållande efter samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare, även om den endast ges en gång. Särskilt administrering av höga doser eller långtidsinfusioner av midazolam till patienter som får potenta CYP3A4-hämmare, t.ex. under intensivvård, kan resultera i långvariga hypnotiska effekter, fördröjt uppvaknande och andningsdepression, vilket kräver dosjusteringar. Effekten av midazolam kan vara svagare och kortvarigare vid samtidig administrering med en CYP3A-inducerare och en högre dos kan behövas.

När det gäller induktion bör det beaktas att induceringsprocessen behöver flera dagar för att nå sin maximala effekt och även flera dagar för att försvinna. Till skillnad från behandling på flera dagar med en inducerare, förväntas en korttidsbehandling resultera i mindre uppenbara läkemedelsinteraktioner med midazolam. För starka inducerare kan dock en relevant induktion även efter korttidsbehandling inte uteslutas.

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

Läkemedel som inhiberar CYP3A

Antimykotika av azoltyp

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med 5 gånger medan den terminala halveringstiden ökade med cirka 3 gånger. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med den starka CYP3A-hämmaren ketokonazol, bör det göras på en intensivvårdsavdelning eller liknande avdelning som säkerställer noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling vid fall av andningsdepression och/eller förlängd sedering. Förlängda doseringsintervall och dosjustering bör övervägas, i synnerhet om mer än en intravenös engångsdos av midazolam administreras. Samma rekommendation kan gälla även för andra antimykotika av azol-typ (se nedan), eftersom ökade sedativa effekter av intravenöst midazolam, om än i mindre omfattning, har rapporterats.
- Vorikonazol ökade exponeringen (plasmakoncentrationen) av intravenöst midazolam med 3 gånger medan halveringstiden för eliminering ökade med cirka 3 gånger.

- Flukonazol och itraconazol ökade båda plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med 2 till 3 gånger i samband med en ökning av den terminala halveringstiden med 2,4 gånger för itraconazol respektive 1,5 gånger för flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka två gånger.
- Man bör ha i åtanke att om midazolam ges oralt kommer dess exponering att vara betydligt högre än vad som anges ovan, i synnerhet med ketokonazol, itraconazol och vorikonazol.

Senozam, infusionsvätska, lösning är inte indicerat för oral och rektal administrering.

Makrolid antibiotika

- Erytromycin resulterade i en ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 1,6 till 2 gånger med en ökning av den terminala halveringstiden för midazolam med 1,5 till 1,8 gånger.
- Klaritromycin ökade plasmakoncentrationerna av midazolam med upp till 2,5 gånger i samband med en ökning av den terminala halveringstiden med 1,5 till 2 gånger.

Intravenösa anestetika

- Intravenöst propofol ökade AUC och halveringstiden för intravenös midazolam med 1,6 gånger.

Hiv-proteashämmare

- Saquinavir och andra proteashämmare av humant immunbristvirus (hiv): Samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en stor ökning av koncentrationen av midazolam. Vid samtidig administrering med ritonavir-boostat lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med 5,4 gånger, i samband med en liknande ökning av den terminala halveringstiden. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med hiv-proteashämmare, ska behandlingen följa beskrivningen i avsnittet ovan för antimykotika av azoltyp, ketokonazol.

Kalciumkanalblockerare

- Diltiazem: En engångsdos diltiazem ökade plasmanivåerna av intravenöst midazolam med cirka 25 % och den terminala halveringstiden förlängdes med 43 %.

Övriga läkemedel

- Atorvastatin visade en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationer av intravenöst midazolam jämfört med kontrollgruppen.

Läkemedel som inducerar CYP3A

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

(Traditionella) växtbaserade läkemedel och mat

- Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med cirka 20–40 % i samband med en minskning av den terminala halveringstiden med cirka 15–17 %. Beroende på det specifika johannesörtextraktet kan den CYP3A4-inducerande effekten variera.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-depressiva substanser, inklusive alkohol, kommer sannolikt att resultera i ökad sedering och kardiorespiratorisk depression. Exempel inkluderar opiatderivat (oavsett om de används som analgetika, hostdämpande medel eller substitutbehandlingar), antipsykotika, andra bensodiazepiner som används som anxiolytika eller sömnmedel, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat; sedativa antidepressiva medel, äldre H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

Opioider

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

Alkohol kan markant förstärka den sedativa effekten av midazolam. Det rekommenderas starkt att alkoholintag ska 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 ingen eller begränsad mängd data från användning av midazolam hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar ingen teratogen effekt, men fostertoxicitet observerades som med andra bensodiazepiner.

Det finns inga data för exponering under graviditetens två första trimestrar. Det har antytts att användningen av bensodiazepiner under graviditetens första trimester är associerad med en ökad risk för medfödd missbildning.

Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester, under förlossningen eller när det används som induktionsmedel för anestesi vid kejsarsnitt, har rapporterats ge biverkningar hos moder eller foster (risk för aspiration av vätskor och maginnehåll under förlossningen hos mamman, oregelbundenheter i fostrets hjärtfrekvens, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Dessutom kan spädbarn till mödrar som fått bensodiazepiner kontinuerligt under graviditetens senare period ha utvecklat fysiskt beroende och kan vara i riskzonen för att utveckla abstinenssymtom under den postnatale perioden.

Följaktligen ska midazolam inte användas under graviditeten om det inte är absolut nödvändigt. Användning vid kejsarsnitt bör undvikas.

Risken för det nyfödda barnet ska beaktas vid administrering av midazolam för operationer nära slutet av graviditeten.

Amning

Midazolam utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Ammande mödrar ska rådas att avbryta amningen i 24 timmar efter administrering av midazolam.

Fertilitet

Det finns inga eller begränsade mängder data från effekten av midazolam på fertiliteten. Djurstudier är otillräckliga med avseende på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Senozam har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Sedering, minnesförlust, yrsel, nedsatt uppmärksamhet och nedsatt muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner negativt. Innan midazolam ges ska patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills fullständig återhämtning skett. Läkaren ska avgöra när dessa aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten åtföljs av någon vid hemkomst efter utskrivning.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats inträffa när midazolam injiceras:

Frekvensen av biverkningar klassificeras i följande kategorier:

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>Psykiska störningar</i>	
Ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, känslomässiga störningar och humörstörningar, förändringar i libido Fysiskt drogberoende och abstinenssyndrom Missbruk Paradoxala reaktioner* inklusive; rastlöshet, agitation, irritabilitet, nervositet, fientlighet, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, onormala drömmar, hallucinationer, psykos, olämpligt beteende och andra negativa beteendeeffekter, paroxysmal upprördhet
<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 duration är direkt relaterad till den administrerade dosen Krampanfall har rapporterats hos prematura spädbarn och nyfödda Konvulsioner vid abstinens
<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>Magtarmkanalen</i>	
Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, förstoppning, muntorrhet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Ingen känd frekvens	Utslag, urtikaria, 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	Överfall*

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

****** Anterograd amnesi kan kvarstå till slutet av ingreppet och i enstaka fall har långvarig amnesi rapporterats (se avsnitt 4.4).

******* Det har förekommit rapporter om fall och frakturer hos bensodiazepinanvändare. Risken för fall och frakturer är ökad hos de som samtidigt tar sedativa (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

******** Speciellt efter parenteral administrering

Beroende:

Användning av midazolam – även i terapeutiska doser – kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Efter långvarig intravenös administrering kan utsättning, i synnerhet abrupt utsättning av läkemedlet, åtföljas av abstinenssymtom inklusive abstinenskramp (se avsnitt 4.4). Missbruk har rapporterats.

Allvarliga kardio-respiratoriska biverkningar har inträffat. Det är mer sannolikt att livshotande incidenter inträffar hos vuxna över 60 års ålder och hos patienter med redan existerande andningssvikt eller nedsatt hjärtfunktion, särskilt när injektionen ges för snabbt eller när en hög dos ges (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

I likhet med andra bensodiazepiner orsakar midazolam ofta dåsighet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotoni, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall till koma. Om koma uppstår, varar den vanligtvis några timmar, men det kan vara mer utdraget och cykliskt, särskilt hos äldre patienter. Andningsdepressiva effekter av bensodiazepiner är allvarigare hos patienter med respiratorisk sjukdom.

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

Behandling

Övervaka patientens vitala tecken och vidta stödjande åtgärder beroende på patientens kliniska tillstånd. Patienter kan särskilt behöva symptomatisk behandling för kardiorespiratoriska effekter eller effekter på centrala nervsystemet.

Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras med en lämplig metod, t.ex. behandling med aktivt kol inom 1–2 timmar. Om aktivt kol används är skydd av luftvägarna absolut nödvändigt för dåliga patienter. Vid blandat intag kan magsköljning övervägas, dock inte som en rutinåtgärd.

Vid allvarlig CNS-depression kan användning av flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Detta bör endast administreras under noggrant övervakade förhållanden. Flumazenil har en kort halveringstid (cirka en timme), därför kommer patienter som får flumazenil att behöva övervakas efter att dess effekter har avtagit. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som minskar kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva medel). Se beskrivningsinformationen för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning av detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och sedativa (bensodiazepinderivat), ATC-kod: N05CD08

Verkningsmekanism

De centrala verkningarna av bensodiazepiner förmedlas genom en förbättring av den GABAergiska neurotransmissionen vid hämmande synapser. I närvaro av bensodiazepiner förstärks affiniteten hos GABA-receptorn för neurotransmittorn genom positiv allosterisk modulering, vilket resulterar i en ökad verkan av frisatt GABA på det postsynaptiska transmembrana kloridjonflödet.

Kemiskt sett är midazolam ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Även om den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten, gör det basiska kvävet i position 2 i imidazobensodiazepinringsystemet det möjligt för den aktiva ingrediensen i midazolam att bilda vattenlösliga salter med syror, vilket ger en stabil och väl tolererad injektionslösning. Detta tillsammans med snabb metabolisk omvandling är orsaken till snabbt start och kort varaktighet av effekterna. På grund av dess låga toxicitet har midazolam ett brett terapeutiskt intervall.

Farmakodynamiska effekter

Midazolam har sömngivande och sedativa effekter som kännetecknas av en snabb start och kort varaktighet. Det har också ångstdämpande, antikonvulsiva och muskelavslappnande effekter. Midazolam försämrar den psykomotoriska funktionen efter enstaka och/eller flera doser men orsakar minimala hemodynamiska förändringar.

Efter att IM- eller IV-administrering inträffar anterograd amnesi av kort varaktighet (patienten kommer inte ihåg händelser som inträffade under substansens maximala aktivitet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorption efter IM-injektion

Absorptionen av midazolam från muskelvävnaden är snabb och fullständig. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 30 minuter. Den absoluta biotillgängligheten efter IM-injektionen ligger över 90 %.

Distribution

När midazolam injiceras IV visar plasmakoncentrationstidkurvan en eller två distinkta distributionsfaser. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7–1,2 l/kg. Midazolam är till 96–98 % bundet till plasmaproteiner, främst till albumin. Midazolam passerar långsamt och obetydligt till cerebrospinalvätskan. Hos människor har midazolam visats passera placentan långsamt och komma in i fostercirkulationen. Små mängder midazolam finns i bröstmjolk. Midazolam är inte ett substrat för läkemedelstransportörer.

Biotransformation

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformation. Den andel av dosen som extraheras av levern har uppskattats till 30–60 %. Midazolam hydroxyleras av isozymerna cytokrom P450 CYP3A4 och CYP3A5 och den huvudsakliga urin- och plasmametaboliten är 1'-hydroximidazolam (även känd som alfa-hydroximidazolam). Plasmakoncentrationer av 1'-hydroximidazolam är 12 % av den överordnade substansen. 1'-hydroximidazolam är farmakologiskt aktivt, men bidrar endast minimalt (cirka 10 %) till effekterna av intravenös midazolam.

Eliminering

Hos unga friska frivilliga är halveringstiden för midazolam mellan 1,5–2,5 timmar.

Elimineringshalveringstiden för metaboliten är kortare än 1 timme. Därför minskar koncentrationen av modersubstansen och huvudmetaboliten parallellt efter administrering av midazolam. Plasmaclearance är i intervallet 300–500 ml/min. Midazolammetaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna (60–80

% av den injicerade dosen) och återvinns som glukurokonjugerad 1'-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i urinen som oförändrat läkemedel. När midazolam ges genom IV infusion skiljer sig inte eliminationskinetiken från den efter bolusinjektion. Upprepad administrering av midazolam inducerar inte läkemedelsmetaboliserande enzymer involverade i biotransformation.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Äldre

Hos vuxna över 60 år kan halveringstiden för eliminering förlängas upp till fyra gånger.

Barn

Den rektala absorptionshastigheten hos barn liknar den hos vuxna men biotillgängligheten är lägre (5–18 %). Halveringstiden för eliminering efter IV och rektal administrering är kortare hos barn 3–10 år (1–1,5 timmar) jämfört med det hos vuxna. Skillnaden överensstämmer med ett ökat metaboliskt clearance hos barn.

Nyfödda

Hos prematura och fullgångna nyfödda är eliminationshalveringstiden i genomsnitt 6–12 timmar, troligen på grund av leveromognad och clearance är reducerad. Nyfödda med asfyxi relaterad nedsatt lever- och njurfunktion riskerar att generera oväntat höga serumkoncentrationer av midazolam på grund av ett signifikant minskat och varierande clearance (se avsnitt 4.4).

Fetma

Den genomsnittliga halveringstiden är längre hos överviktiga än hos icke-överviktiga patienter (5,9 mot 2,3 timmar). Detta beror på en ökning med cirka 50 % i distributionsvolymen korrigerad för total kroppsvikt. Clearancen är inte signifikant olika hos överviktiga och icke-överviktiga patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eliminationshalveringstiden hos cirrospatienter kan vara längre och clearance mindre jämfört med hos friska frivilliga (se 4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder).

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Kritiskt sjuka patienter

Elimineringshalveringstiden för midazolam förlängs upp till sex gånger hos kritiskt sjuka.

Patienter med hjärtinsufficiens

Elimineringshalveringstiden är längre hos patienter med kronisk hjärtsvikt jämfört med hos friska studiedeltagare (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren som är utöver de som redan ingår i andra avsnitt av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för justering av pH)
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet innan första öppnande
3 år

Använd omedelbart efter öppning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Senozam 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning
100 ml (100 mg) i en genomskinlig påse (polypropen/polyolefin/SEB (styren-eten-buten) blocksampolymer/TPE (Termoplastisk Elast) sampolymer).

Det finns två rör (polypropen/polyolefin/SEB-blocksampolymer), en twist-off (eten- och propenmonomerer/Ziegler/-natta-katalysatorer) och den andra med luerlock av hontyp med dubbelriktad ventil (Makrolon® Rx 1805 polykarbonat) som ska anslutas till infusionsslangen på en infusionspump eller på ett injektionsställe.

Alla påsar är insvepta i ytterpåsar av PET (polyester)/OPA (polyamid)/aluminium/PP (polypropen). En påse är förpackad i en kartong.

Senozam 5 mg/ml, infusionsvätska, lösning
100 ml (500 mg) i en genomskinlig påse (polypropen/polyolefin/SEB (styren-eten-buten) blocksampolymer/TPE (Termoplastisk Elast) sampolymer).

Det finns två rör (polypropen/polyolefin/SEB-blocksampolymer), en twist-off (eten- och propenmonomerer/Ziegler/-natta-katalysatorer) och den andra med luerlock av hontyp med dubbelriktad ventil (Makrolon® Rx 1805 polykarbonat) som ska anslutas till infusionsslangen på en infusionspump eller på ett injektionsställe.

Alla påsar är insvepta i ytterpåsar av PET (polyester)/OPA (polyamid)/aluminium/PP (polypropen). En påse är förpackad i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje påse är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV

Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 62703

5 mg/ml: 62704

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2022-12-31

Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-21