

1. LEGEMIDLETS NAVN

Midazolam Panpharma 1 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

Midazolam Panpharma 5 mg/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder henholdsvis 1 mg og 5 mg midazolam

Midazolam Panpharma 1 mg/ml:

En 5 ml ampulle inneholder 5 mg midazolam.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 4 mg natrium pr. ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Midazolam Panpharma 5 mg/ml:

En 1 ml ampulle inneholder 5 mg midazolam.

En 3 ml ampulle inneholder 15 mg midazolam.

Ett 10 ml hetteglass inneholder 50 mg midazolam.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 2,2 mg natrium pr. ml injeksjonsvæske, oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Midazolam Panpharma er et korttidsvirkende søvninduserende legemiddel med indikasjon:

Til voksne

- SEDASJON MED OPPRETTHOLDT BEVISSTHET før og under diagnostiske eller terapeutiske inngrep, med eller uten lokalanestesi
- ANESTESI
 - Premedikasjon før innledning av anestesi
 - Innledning av anestesi
 - Som sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi
- SEDASJON PÅ INTENSIVAVDELINGER

Til barn

- SEDASJON MED OPPRETTHOLDT BEVISSTHET før og under diagnostiske eller terapeutiske inngrep, med eller uten lokalanestesi

- ANESTESI
- Premedikasjon før innledning av anestesi
- SEDASJON PÅ INTENSIVAVDELINGER

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

STANDARDDOSERING

Midazolam er et potent, sedativt stoff som krever dosetitrering og langsom administrasjon. Det anbefales på det sterkeste å titrere dosen forsiktig for å oppnå den ønskede sedasjonsgrad i henhold til klinisk behov, fysisk status, alder og annen samtidig medisinerings. Hos voksne over 60 år, hos svake eller kronisk syke pasienter samt hos barn, må dosen innstilles med forsiktighet, og den enkelte pasients risikofaktorer skal tas i betraktning. Standarddoseringen fremgår av tabellen nedenfor. Ytterligere detaljer fremgår av teksten etter tabellen.

Indikasjon	Voksne <60 år	Voksne ≥ 60 år / svake eller kronisk syke	Barn
Sedasjon med opprettholdt bevissthet	i.v. Initialdose: 2-2,5 mg Titreringsdose: 1 mg Totaldose: 3,5-7,5 mg	i.v. Initialdose: 0,5-1 mg Titreringsdose: 0,5-1 mg Totaldose: <3,5 mg	i.v. til pasienter i alderen 6 måneder-5 år Initialdose: 0,05-0,1 mg/kg Totaldose: <6 mg i.v. til pasienter, 6-12 år Initialdose: 0,025-0,05mg/kg Totaldose: <10mg Rektalt til pasienter >6 måneder: 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 år: 0,05-0,15mg/kg
Pre-medikasjon før innledning av anestesi	i.v. 1-2 mg repetert i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. initialdose: 0,5mg Sakte opptitrering ved behov i.m. 0,025-0,05 mg/kg	Rektalt >6 måneder 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 år 0,08-0,2 mg/kg
Innledning av anestesi	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 uten premedikasjon)	i.v. 0,05-0,15mg/kg (0,15-0,3 uten premedikasjon)	
Sedativ komponent ved kombinasjons-anestesi	i.v. intermitterende doser á 0,03-0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusjon med 0,03-0,1 mg/kg/time	i.v. lavere doser enn anbefalt til voksne <60 år	
Sedasjon på intensiv-avdeling	i.v. Initialdose: 0,03-0,3 mg/kg med påfølgende doser på 1-2,5 mg Vedlikeholdsdose: 0,03-0,2 mg/kg/time		i.v. til nyfødte <32 svangerskapsuke 0,03 mg/kg/time i.v. til nyfødte >32uker og barn opptil 6 måneder 0,06 mg/kg/time i.v. til barn >6 måneder Initial dose: 0,05-0,2 mg/kg Vedlikeholdsdose: 0,06-0,12 mg/kg/time

DOSERING VED SEDASJON MED OPPRETTHOLDT BEVISSTHET

Til sedasjon med opprettholdt bevissthet før diagnostiske og kirurgiske inngrep administreres midazolam intravenøst. Doseringen skal individualiseres og titreres og må ikke gis som en rask injeksjon eller som en enkel bolusinjeksjon. Inntreden av sedasjon kan variere individuelt, avhengig av pasientens fysiske status og omstendighetene ved behandlingen (f.eks. administrasjonshastighet, doseringsmengde). Om nødvendig kan det gis flere doser etter individuelt behov. Virkningen inntreffer ca. 2 minutter etter injeksjonen. Maksimal effekt oppnås etter ca. 5 til 10 minutter.

Voksne

Intravenøs injeksjon av midazolam skal gis langsomt med en hastighet på ca. 1 mg per 30 sekunder. Hos voksne under 60 år er initialdosen 2 til 2,5 mg administrert 5 til 10 minutter før inngrepet starter. Om nødvendig kan det gis flere doser på 1 mg. Den gjennomsnittlige totaldose kan variere fra 3,5 til 7,5 mg. Normalt er det ikke nødvendig med en totaldose over 5 mg.

Hos voksne over 60 år, samt hos svake og kronisk syke pasienter, må startdosen reduseres til 0,5-1 mg og gis 5-10 minutter før inngrepet starter. Om nødvendig kan det gis flere doser på 0,5 til 1 mg. Siden maksimumeffekten hos disse pasientene kan nås med redusert hastighet, bør tillegg av midazolam titreres svært langsomt og med forsiktighet. Normalt er det ikke nødvendig med en totaldose over 3,5 mg.

Barn

Intravenøs administrasjon: midazolam skal titreres langsomt inntil den ønskede kliniske effekt er oppnådd. Initialdosen skal administreres over 2 til 3 minutter. Før inngrepet startes, eller en ny dose gis, skal man vente ytterligere 2 til 5 minutter for fullstendig å kunne bedømme den sedative effekten. Hvis det blir nødvendig med ytterligere sedasjon, fortsett å titrere med små doser, inntil det ønskede sedasjonsnivå er nådd. Spedbarn og barn under 5 år kan trenge vesentlig høyere doser (mg/kg) enn eldre barn og ungdom.

- Barn under 6 måneder: barn under 6 måneder er spesielt følsomme for luftveisobstruksjon og hypoventilasjon. Derfor anbefales ikke bruk av sedasjon med opprettholdt bevissthet til barn under 6 måneder.
- Barn fra 6 måneder til 5 år: initialdose 0,05 til 0,1 mg/kg. Det kan være nødvendig med en totaldose opptil 0,6 mg/kg for å nå det ønskede nivå, men totaldosen bør ikke overstige 6 mg. Høyere doser kan medføre langvarig sedasjon og risiko for hypoventilasjon.
- Barn fra 6 til 12 år: initialdose 0,025 til 0,05 mg/kg. Det kan være nødvendig med en totaldose på opptil 0,4 mg/kg, inntil maksimalt 10 mg. Høyere doser kan medføre langvarig sedasjon og risiko for hypoventilasjon.
- Ungdom fra 12 til 16 år: samme dosering som voksne.

Rektal administrasjon: Den totale dose av midazolam er vanligvis fra 0,3 til 0,5 mg/kg. Rektal administrasjon av ampulleoppløsning foretas ved hjelp av en plastikkapplikator som er festet til enden av sprøyten. Hvis volumet som skal administreres er for lite, kan det tilsettes ekstra vann opptil et totalt volum på 10 ml. Totaldosen bør administreres på en gang, og gjentatt rektal administrasjon bør unngås.

Bruk til barn under 6 måneder anbefales ikke, da det kun foreligger begrensede data for denne populasjonen.

Intramuskulær administrasjon: De doser som er brukt varierer fra 0,05 til 0,15 mg/kg. Det er normalt ikke nødvendig med en totaldose over 10,0 mg. Denne administrasjonsvei bør kun brukes unntaksvis. Rektal administrasjon er å foretrekke, fordi intramuskulær injeksjon er smertefull.

Til barn under 15 kg anbefales det ikke å bruke midazolamoppløsninger med konsentrasjoner over 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

DOSERING VED ANESTESI

PREMEDIKASJON

Premedikasjon med midazolam kort før inngrep gir sedasjon (søvnighet eller omtåketet og opphør av spenninger) og preoperativ svekkelse av hukommelsen. Midazolam kan også gis i kombinasjon med antikolinergika. Til denne indikasjon bør midazolam administreres i.v. eller i.m. (dypt i en stor muskel, 20 til 60 minutter før innledning av anestesi), eller hos barn fortrinnsvis rektalt (se nedenfor). Det er påkrevet med nøye og kontinuerlig monitorering av pasientene etter administrasjon av premedikasjon, da den interindividuelle følsomhet varierer, og det kan oppstå symptomer på overdosering.

Voksne:

Til preoperativ sedasjon og svekkelse av hukommelsen over preoperative hendelser er den anbefalte dose til voksne med ASA Physical Status I & II og under 60 år 1-2 mg i.v. gjentatt ved behov, eller 0,07 til 0,1 mg/kg administrert i.m.. Dosen skal reduseres og individualiseres når midazolam gis til voksne over 60 år eller til svake eller kronisk syke pasienter. Anbefalt initial i.v. dose er 0,5 mg og dosen skal om nødvendig opptitreres sakte. Anbefalt i.v. startdose er 0,5 mg og bør titreres opp langsomt ved behov. Det anbefales en dosering på 0,025 til 0,05 mg/kg, administrert i.m.. I tilfelle samtidig administrasjon av bedøvelsesmidler, bør midazolamdosen reduseres. Normaldosering er 2 til 3 mg.

Barn:

Nyfødte barn og barn opptil 6 måneder:

Bruk til barn under 6 måneder anbefales ikke, da det kun foreligger begrensede data

Barn over 6 måneder:

Rektal administrasjon: Hele midazolam-dosen, normalt 0,3 til 0,5 mg/kg, skal gis 15 til 30 minutter før innledning av anestesi. Rektal administrasjon av ampulleoppløsningen gjøres med en plastikkapplikator, som er festet til sprøyten. Hvis volumet som skal administreres er for lite, kan det tilsettes vann opptil et totalvolum på 10 ml

Intramuskulær administrasjon: Da i.m. injeksjon er smertefullt, bør denne administrasjonsvei kun brukes unntaksvis. Rektal administrasjon bør foretrekkes. En dosering mellom 0,08 og 0,2 mg/kg midazolam administrert i.m. har likevel vist seg å være effektiv og sikker. Til barn mellom 1 og 15 år kreves det forholdsvis høyere doser enn til voksne i forhold til kroppsvekt.

Midazolamoppløsninger med høyere konsentrasjon enn 1 mg/ml bør ikke brukes til barn med kroppsvekt under 15 kg. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

INNLEDNING AV ANESTESI

Voksne

Hvis midazolam brukes til innledning av anestesi før det er gitt andre anestetika, varierer den individuelle respons. Dosen skal titreres til den ønskede effekt i henhold til pasientens alder og klinisk status. Hvis midazolam brukes før eller i kombinasjon med andre i.v. eller inhalasjonslegemidler til innledning av anestesi, skal initialdosen av alle legemidlene reduseres vesentlig, til tider så lavt som 25 % av vanlig initialdose for de enkelte legemidlene. Det ønskede anestesi nivå nås ved trinnvis titrering. Den intravenøse innledningsdosen av midazolam skal gis langsomt i små doser. Doseøkning på høyst 5 mg skal injiseres over 20 til 30 sekunder med 2 minutters mellomrom mellom påfølgende doseøkninger.

- *Til premedisinerte voksne under 60 år* er en i.v. dosering på 0,15 til 0,2 mg/kg vanligvis tilstrekkelig.
- *Ikke- premedisinerte voksne under 60 år* kan trenge høyere doser (0,3 til 0,35 mg/kg i.v.). Om nødvendig kan det brukes økninger på ca. 25 % av pasientens initialdose for å fullføre

innledningen. Alternativt kan innledningen fullføres med inhalasjonsanestetika. I resistente tilfeller kan det brukes opptil 0,6 mg/kg til innledning, men så store doser kan forsinke restitusjonen.

- *Til premedisinerte voksne over 60 år* og til svake eller kronisk syke pasienter, bør dosen reduseres vesentlig, f. eks. ned til 0,05-0,15 mg/kg administrert i.v. over 20-30 sekunder og medregnes 2 minutter før effekt.
- *Ikke-premedisinerte voksne over 60 år* behøver normalt mer midazolam til innledning; det anbefales en initialdose på 0,15 til 0,3 mg/kg. Ikke-premedisinerte pasienter med alvorlige systemiske sykdommer eller som på annen måte er svakelige, trenger normalt mindre midazolam til innledning av anestesi. En initialdose på 0,15 til 0,25 mg/kg er normalt tilstrekkelig.

SEDATIV KOMPONENT I KOMBINASJONSANESTESI

Voksne

Midazolam kan gis som sedativ komponent i kombinasjonsanestesi, enten ved ytterligere intermitterende små i.v. doser (mellom 0,03 og 0,1 mg/kg) eller som kontinuerlig infusjon av i.v. midazolam (mellom 0,03 og 0,1 mg/kg/time), gjerne i kombinasjon med analgetika. Dose og doseintervall varierer avhengig av pasientenes individuelle reaksjon.

Voksne over 60 år og svake eller kronisk syke pasienter trenger lavere vedlikeholdsdoser.

SEDASJON I INTENSIVAVDELINGER

Det ønskede sedasjonsnivå nås ved trinnvis titrering av midazolam, etterfulgt av enten kontinuerlig infusjon eller intermitterende boli, avhengig av klinisk behov, fysisk status, alder og samtidig medisinerings (se pkt.4.5).

Voksne

Intravenøs initialdose: Det skal gis 0,03 til 0,3 mg/kg langsomt i påfølgende doser. Hvert dosetillegg på 1 til 2,5 mg skal injiseres over 20 til 30 sekunder med 2 minutters intervall mellom to etterfølgende doser. Hos hypovolemiske, karkontraherte eller hypotermiske pasienter skal initialdosen reduseres eller utelates.

Hvis midazolam gis sammen med potente analgetika, skal de sistnevnte administreres først, så den sedative effekt av midazolam kan titreres forsiktig på toppen av den sedasjon som skyldes analgetika.

Intravenøs vedlikeholdsdose: Dosen kan variere fra 0,03 til 0,2 mg/kg/time. Hos hypovolemiske, karkontraherte eller hypotermiske pasienter skal vedlikeholdsdosen reduseres. Sedasjonsnivået skal vurderes regelmessig. Etter lang tids sedasjon kan det utvikles toleranse, og det kan bli nødvendig å øke doseringen.

Nyfødte og barn opptil 6 måneder

Midazolam skal gis som kontinuerlig i.v. infusjon, startende med 0,03 mg/kg/time (0,5 µg/kg/min) til nyfødte født før 32. svangerskapsuke, eller 0,06 mg/kg/time (1 µg/kg/min) til nyfødte født etter 32. svangerskapsuke og hos barn opptil 6 måneder.

Intravenøse initialdoser anbefales ikke til for tidlig fødte barn, nyfødte og barn inntil 6 måneder. Infusjonen kan heller gis hurtig i de første timene for å oppnå terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Infusjonshastigheten skal revurderes nøye og hyppig, særlig etter de første 24 timer for å administrere den lavest mulige effektive dosen og for å redusere risikoen for legemiddelakkumulasjon.

Det er påkrevet med omhyggelig monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Barn over 6 måneder

Til intuberte og ventilerte barn skal det gis en initialdose på 0,05 til 0,2 mg/kg, administrert langsomt i.v. over minst 2 til 3 minutter inntil ønsket klinisk effekt. Midazolam må ikke gis som en rask intravenøs dose. Initialdosen etterfølges av kontinuerlig infusjon med 0,06 til 0,12 mg/kg/time (1 til 2 µg/kg/min). Infusjonshastigheten kan økes eller reduseres etter behov (vanligvis med 25% av den

initiale eller påfølgende infusjonshastighet), eller det kan gis supplerende i.v. doser av midazolam for å øke eller opprettholde den ønskede effekt.

Hvis en infusjon med midazolam påbegynnes hos hemodynamisk ustabile pasienter, skal den normale initialdosen titreres med små dosetillegg, og pasienten skal monitoreres med henblikk på hemodynamisk ustabilitet, f. eks. hypotensjon. Disse pasienter er også følsomme overfor den respirasjonshemmende virkning av midazolam og krever omhyggelig monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Midazolamoppløsninger med høyere konsentrasjoner enn 1 mg/ml anbefales ikke til for tidlig fødte barn, nyfødte og barn med kroppsvekt under 15 kg. Høyere konsentrasjoner skal fortynnes til 1 mg/ml.

Bruk til spesielle populasjoner:

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 mg/ml) er farmakokinetikken for ubundet midazolam etter en intravenøs enkeltdose lik det som er rapportert hos friske frivillige. Etter langvarig infusjon hos pasienter i intensivavdeling var likevel gjennomsnittlig varighet sedativ effekt hos gruppen med nedsatt nyrefunksjon økt betydelig, mest sannsynlig på grunn av akkumulasjon av α -hydroksymidazolamglukuronid.

Det finnes ikke spesifikke data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30mg/ml) som har fått midazolam til innledning av anestesi.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon reduserer utskillelsen av intravenøs midazolam med en følgende økning i terminal halveringstid. Kliniske effekter kan derfor bli sterkere og forlenget. Midazolamdosen som kreves kan reduseres og egnet monitorering av vitale tegn bør opprettes (se pkt. 4.4).

Barn

Se over og pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor midazolam, benzodiazepiner eller overfor et eller flere av hjelpestoffene i preparatet.

Sedasjon med opprettholdt bevissthet hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt eller akutt respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Midazolam skal kun administreres av erfaren lege og under forhold med utstyr for monitorering og støtte av respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner, og av personell spesifikt trent til å avdekke og håndtere forventede bivirkninger, inkludert gjenopplivning ved respirasjonsstans og hjertestans. Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger er rapportert. Disse har inkludert respiratorisk depresjon, apné, respirasjonsstans og/eller hjertestans. Det er større risiko for slike livstruende hendelser hvis injeksjonen gis for fort eller hvis det gis høy dosering (se pkt. 4.8).

Spesiell forsiktighet er påkrevd ved indikasjon om sedasjon med opprettholdt bevissthet hos pasienter med svekket respirasjonsfunksjon.

Barn under 6 måneder er spesielt sårbare for luftveisobstruksjon og hypoventilasjon. Det er derfor viktig å øke doseringen langsomt inntil klinisk effekt og monitorere respirasjonsfrekvens og oksygenmetning nøye.

Når midazolam brukes til premedikasjon må pasienten observeres nøye etter administrasjonen, da den

interindividuelle følsomhet varierer, og det kan forekomme overdoseringssymptomer.

Det skal utvises spesiell forsiktighet, når midazolam administreres til høyrisikopasienter:

- voksne over 60 år
- kronisk syke eller svake pasienter, f. eks.
- pasienter med kronisk respirasjonsinsuffisiens
- pasienter med kronisk nyresvikt, nedsatt leverfunksjon eller nedsatt hjertefunksjon
- barn, spesielt barn med ustabil hjerte-karfunksjon.

Disse høyrisikopasientene skal ha lavere doser (se pkt. 4.2), og de skal monitoreres kontinuerlig for tidlige tegn på endringer av vitale funksjoner .

Som for alle stoffer med CNS-dempende og/eller muskelrelakserende egenskaper skal det utvises spesiell forsiktighet når midazolam administreres til pasienter med myasthenia gravis.

Toleranse

Noe dårligere effekt er rapportert når midazolam brukes til langtidssedasjon i intensivavdelinger.

Avhengighet

Når midazolam brukes til langvarig sedasjon i intensivavdelinger, skal man være klar over at det kan utvikles fysisk avhengighet av midazolam. Risiko for avhengighet øker med økende dosering og behandlingsvarighet; det er også større risiko for pasienter med en anamnese med alkoholmisbruk og/eller misbruk av legemidler (se pkt. 4.8).

Abstinenssymptomer

Under langvarig behandling med midazolam i intensivavdelinger kan det utvikles fysisk avhengighet av midazolam. Derfor vil brå seponering av behandlingen gi abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan forekomme: hodepine, muskelsmerter, angst, anspenhet, rastløshet, forvirring, irritabilitet, tilbakefall av insomni, humørsvingninger, hallusinasjoner og kramper. Da risikoen for abstinenssymptomer er størst ved brå avslutning av behandlingen, anbefales en gradvis nedtrapping av dosen.

Amnesi

Midazolam forårsaker anterograd amnesi, og varigheten er direkte relatert til administrert dose (ofte er denne effekt ønskelig i situasjoner som før og under kirurgiske og diagnostiske inngrep). Forlenget amnesi kan gi problemer for polikliniske pasienter som utskrives etter intervensjon. Pasienter som har fått midazolam parenteralt bør kun forlate sykehuset eller behandlingsstedet hvis de er i følge med en annen person.

Paradoksale reaksjoner

Paradoksale reaksjoner som agitasjon, ufrivillige bevegelser (inklusive toniske/kloniske kramper og muskeltremor), hyperaktivitet, fiendtlighet, raseriutbrudd, aggressivitet, paroksysmal eksitasjon og voldsomhet er rapportert ved bruk av midazolam. Disse reaksjoner kan forekomme etter høye doser og/eller når injeksjonen gis fort. Flest reaksjoner er rapportert hos barn og eldre.

Endret eliminasjon av midazolam

Eliminasjonen av midazolam kan endre seg hos pasienter som får stoffer som hemmer eller induserer CYP3A4 og følgelig kan det være nødvendig å justere midazolam –dosen (se pkt. 4.5).

Eliminasjonen av midazolam kan også forsinkes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, lite slagvolum og hos nyfødte (se pkt.5.2).

For tidlig fødte barn og nyfødte

På grunn av økt risiko for apné tilrådes ekstrem forsiktighet ved sedasjon av premature og tidligere premature ikke-intuberte pasienter. Det er påkrevet med nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Hurtig injeksjon bør unngås til nyfødte.

Nyfødte har redusert og/eller umoden organfunksjon og er også følsomme overfor kraftig og/eller forlenget respiratorisk effekt av midazolam.

Hemodynamiske bivirkninger er rapportert hos barn med ustabil hjerte- karfunksjon. Hurtig intravenøs administrasjon bør unngås hos denne populasjon.

Barn under 6 måneder:

I denne pasientgruppen er midazolam kun indisert for sedasjon i intensivavdeling.

Barn yngre enn 6 måneder er spesielt følsomme for luftveisobstruksjon og hypoventilasjon, og derfor er titrering med små forøkelse til klinisk effekt og nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning av vesentlig betydning (se også avsnitt over om for tidlig fødte barn og nyfødte).

Samtidig bruk av alkohol/ sentralt (CNS) dempende legemidler

Samtidig bruk av midazolam med alkohol og/eller sentralt dempende legemidler skal unngås. Samtidig bruk har potensiale til å øke den kliniske effekten av midazolam, mulig inkludert alvorlig sedasjon eller klinisk relevant respiratorisk depresjon (se pkt. 4.5).

Anamnese med alkoholmisbruk eller misbruk av legemidler.

Midazolam, som andre benzodiazepiner, bør unngås hos pasienter med misbruk av alkohol eller legemidler i anamnesen.

Risiko ved samtidig bruk av opioider:

Samtidig bruk av Midazolam Panpharma og opioider kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig forskrivning av sedativa, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler slik som Midazolam Panpharma, og opioider være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Midazolam Panpharma forskrives samtidig med opioider, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes (se også generell doseanbefaling i pkt. 4.2).

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Gjør derfor pasienter og eventuelle omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Kriterier for utskrivning

Etter å ha fått midazolam bør pasientene kun forlate sykehuset eller behandlingsrommet etter anbefaling av behandlende lege og hvis de er i følge med en annen person. Det anbefales at pasienten er ifølge med en annen person ved hjemreise etter utskrivning.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1mmol natrium (23mg) pr. ampulle, dvs. så godt som ”natriumfritt”

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Midazolam metaboliseres via CYP3A4.

Hemmere eller inducere av CYP3A har potensiale til henholdsvis å øke eller redusere plasmakonsentrasjonene og følgelig, effekten av midazolam og dermed krav om dosejustering i samsvar med dette.

Farmakokinetiske interaksjoner med CYP3A4-hemmere eller -indusere er mer uttalt for oralt administrert midazolam, sammenlignet med intravenøst, særlig siden CYP3A4 også finnes i den øvre

gastrointestinalkanalen. Dette er fordi den orale administrasjonsveien vil endre både systemisk utskillelse og tilgjengelighet, mens det for den parenterale administrasjonsveien kun vil være endring i den systemiske utskillelsen.

Etter en enkeltdose med intravenøs midazolam, vil betydningen for maksimal klinisk effekt ved CYP3A4-hemming være liten, mens varigheten av effekten kan være forlenget. Etter langvarig midazolamdosering kan likevel både graden og varigheten av effekt være økt ved CYP3A4 hemming.

Det finnes ingen tilgjengelige studier på CYP3A4-modulering for farmakokinetikken av midazolam etter rektal og intramuskulær administrasjon. Det er ventet at disse interaksjonene vil være mindre uttalte ved rektal administrasjonsvei enn for den orale, fordi man omgår gastrointestinalkanalen. Etter intramuskulær administrasjon, bør effekten av CYP3A4-modulering ikke variere betydelig fra det som er sett med intravenøst administrert midazolam.

Det anbefales derfor nøye monitorering av klinisk effekt og vitale tegn ved bruk av midazolam, med hensyn til at effekten kan være kraftigere eller lengre vedvarende etter samtidig administrasjon av en CYP3A4-hemmer, selv ved en enkelt administrasjon. Særlig administrasjon av høye doser eller langtidsinfusjoner med midazolam til pasienter som får sterke CYP3A4-hemmere, f.eks. under intensiv behandling, kan resultere i langvarig hypnotisk effekt, forsinket restitusjon og respirasjonsdepresjon som krever dosejusteringer.

Med hensyn til induksjon, bør det tas hensyn til at induksjonsprosessen trenger flere dager for å nå dets maksimale effekt og også flere dager for å forsvinne. I motsetning til en behandling i flere dager med en inducer, er en kortvarig behandling ventet å resultere i mindre tydelige legemiddelinteraksjoner med midazolam. For sterke inducere, kan likevel ikke en relevant induksjon utelukkes, selv etter selv etter korttidsbehandling.

Midazolam er ikke kjent for å endre farmakokinetikken til andre legemidler.

Legemidler som hemmer CYP3A

Antifungale legemidler i azol-gruppen:

- Ketokonazol økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam 5 ganger, mens den terminale halveringstiden økte ca. 3 ganger. Dersom parenteral midazolam administreres samtidig med den sterke CYP3A-hemmeren ketokonazol, bør det gjøres i en intensivavdeling eller under lignende forhold for å sikre nøye klinisk monitorering og egnet medisinsk håndtering i tilfelle respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon. Vekslende dosering og dosejustering bør vurderes, spesielt hvis mer enn en enkelt i.v. dose midazolam administreres. Samme anbefaling kan også gjelde for andre antifungale legemidler i azolgruppen (se videre), siden økt sedativ effekt av intravenøs midazolam er rapportert, selv om det er i mindre grad.
- Vorikonazol økte eksponeringen av intravenøs midazolam 3 ganger, mens dens halveringstid i eliminasjonsfasen økte ca. 3 ganger.
- Flukonazol og itrakonazol økte begge plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam 2-3 ganger assosiert med en økning i terminal halveringstid med henholdsvis 2,4 ganger for itrakonazol og 1,5 ganger for flukonazol.
- Posakonazol økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam med ca. 2 ganger.

Man bør huske at hvis midazolam gis oralt, vil eksponeringen bli drastisk høyere enn det som er nevnt over, sær for ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol.

Midazolam ampuller er ikke indisert for oral administrasjon.

Makrolidantibiotika

- Erytromycin resulterte i økning av plasmakonsentrasjonene for intravenøs midazolam med ca. 1,6-2 ganger, assosiert med en økning i terminal halveringstid for midazolam med 1,5-1,8 ganger.

- Klaritromycin økte plasmakonsentrasjonene for midazolam med opptil 2,5 ganger, assosiert med en økning i terminal halveringstid med 1,5-2 ganger.

Tilleggsinformasjon for oralt midazolam.

- Roksitromycin: Mens det ikke finnes tilgjengelige data vedrørende roksitromycin og intravenøsmidazolam, indikerer den svake effekten på terminal halveringstid av oralt midazolam i tablettform, en økning på 30 %, at effekten av roksitromycin ved intravenøs midazolam kan være ubetydelig.

HIV- proteasehemmere

- Sakinavir og andre HIV-proteasehemmere: Samtidig administrasjon med proteasehemmere kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av midazolam. Ved samtidig administrasjon med ritonavir- booster lopinavir, økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam 5,4 ganger, assosiert med en liknende økning i terminal halveringstid. Dersom parenteral midazolam administreres samtidig med HIV-proteasehemmere, bør behandlingsrammen følge beskrivelsen i avsnittet over, antifungale legemidler i azol-gruppen, for ketokonazol.

Tilleggsinformasjon for oralt midazolam.

Basert på data for andre CYP3A4-hemmere, ventes plasmakonsentrasjonene for midazolam å være vesentlig høyere når midazolam gis oralt. Proteasehemmere bør derfor ikke administreres samtidig med oralt administrert midazolam.

Kalsiumkanalblokkere

- Diltiazem: En enkeltdose diltiazem økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam med ca. 25 % og terminal halveringstid ble forlenget med 43 %.

Tilleggsinformasjon for oralt midazolam.

- Verapamil/diltiazem økte plasmakonsentrasjonene av oralt midazolam, henholdsvis 3- og 4 ganger. Terminal halveringstid for midazolam ble økt med henholdsvis 41 % og 49 %.

Ulike legemidler/urter

- Atorvastatin viste en 1,4 gangers økning i plasmakonsentrasjonene for intravenøst midazolam, sammenlignet med kontrollgruppe.

Tilleggsinformasjon for oralt midazolam.

- Nefazodon økte plasmakonsentrasjonene av oralt midazolam 4,6 ganger, med en økning i terminal halveringstid med 1,6 ganger.
- Aprepitant, avhengig av dosering, økte plasmakonsentrasjonene av oralt midazolam 3,3 ganger etter dosering 80 mg/dag, assosiert med en økning i terminal halveringstid med ca. 2 ganger.

Legemidler som induserer CYP3A

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonene av intravenøst midazolam med ca. 60 % etter 7 dager med rifampicin 600 mg en gang daglig. Terminal halveringstid ble redusert med ca. 50-60 %.

Tilleggsinformasjon for oralt midazolam.

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonene av oralt midazolam med 96 % hos friske personer og dets psykomotoriske effekt var så godt som tapt.
- Karbamazepin/fenytoin: Gjentatt dosering av karbamazepin eller fenytoin resulterte i en reduksjon i plasmakonsentrasjonene av oralt midazolam med opptil 90 % og en avkortning av terminal halveringstid med 60 %.
- Efavirenz: En 5-doblet økning i forholdsmessig del av CYP3A4-genererte metabolitten α -hydroksymidazolam til midazolam, noe som bekrefter den CYP3A4- induserende effekten.

Urter og mat

Johannesurt (*Hypericum perforatum*) reduserte plasmakonsentrasjonene av midazolam med ca. 20-40 %, assosiert med en reduksjon i terminal halveringstid med ca. 15-17 %. Den CYP3A4-induserende effekten kan variere, avhengig av det spesifikke johannesurt-ekstraktet.

Farmakodynamikk:

Interaksjoner mellom legemidler:

Samtidig administrasjon av midazolam med andre sedativa/hypnotika og sentralt dempende legemidler, inkludert alkohol, øker risikoen for sedasjon, respiratorisk depresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-depressiv effekt.

Eksempelene omfatter opioid-derivater (når de brukes som analgetika, hostemidler eller som substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner anvendt som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat; sedative antidepressiva, eldre type H1-antihistaminer og sentraltvirkende antihypertensiva.

Dosering og varighet av samtidig bruk bør være begrenset (se pkt. 4.4).

Alkohol kan forsterke midazolams sedative effekt markant. Inntak av alkohol bør absolutt unngås under administrasjon av midazolam (se pkt. 4.4).

Midazolam reduserer den minimale alveolære konsentrasjon (MAC) av inhalasjonsanestetika.

Opioider:

Samtidig bruk av sedativa, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler slik som Midazolam Panpharma, og opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om midazolam til å bedømme sikkerheten under graviditet. Dyreforsøk tyder ikke på en teratogen effekt, men som for andre benzodiazepiner er det sett føtotoxisitet. Det foreligger ikke data for eksponering under graviditet under de første to trimestre av graviditeten.

Det er rapportert at administrasjon av høye midazolam-doser i siste trimester av graviditeten, under fødselen eller ved induksjon av anestesi før keisersnitt, medførte bivirkninger hos moren eller fostret (risiko for aspirasjon hos moren, uregelmessig hjerterefrekvens hos fostret, samt hypotoni, dårlig sugerefleks, hypotermi og respirasjonsdepresjon hos den nyfødte).

Der er videre risiko for at barn født av mødre som har fått langvarig behandling med benzodiazepiner i siste stadium av graviditeten, kan ha utviklet fysisk avhengighet og har risiko for abstinenssymptomer i den postnatale periode.

Følgelig bør midazolam ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig. Det bør helst ikke brukes ved keisersnitt.

Hvis midazolam skal brukes i forbindelse med kirurgi når fødselen nærmer seg, skal risikoen for fosteret tas i betraktning.

Amming

Midazolam passerer over i morsmelk i små mengder. Ammende mødre skal rådes til å avbryte ammingen i 24 timer etter administrasjon av midazolam.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sedasjon, amnesi, nedsatt oppmerksomhet og nedsatt muskelfunksjon kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner negativt. Før pasientene får midazolam, skal de rådes til ikke å kjøre bil eller

bruke maskiner før de er helt restituert. Legen skal avgjøre når disse aktiviteter kan gjenopptas. Det anbefales at pasientene har en ledsager når de skal hjem etter avsluttet behandling.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert, når midazolam injiseres:

Frekvenskategorier er som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Ikke kjent	Hypersensitivitet, angioødem, anafylaktisk sjokk
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Ikke kjent	Konfusjonstilstand, eufori, hallusinasjoner Agitasjon*, fiendtlighet*, raseri*, aggressivitet*, oppspilthet* Fysisk legemiddelavhengighet og abstinenssyndrom Misbruk
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Ikke kjent	Ufrivillige bevegelser (inkludert toniske/kloniske bevegelser og muskelskjelving)*, hyperaktivitet* Sedasjon (langvarig og postoperativ sedasjon), nedsatt oppmerksomhet, somnolens, hodepine, svimmelhet, ataksi, anterograd amnesi**, med en varighet som er direkte relatert til administrert dose Konvulsjoner er rapportert i premature spedbarn og nyfødte Konvulsjoner etter legemiddelseponering
<i>Hjertesykdommer</i>	
Ikke kjent	Hjertestans og bradykardi Kounis syndrom*
<i>Karsykdommer</i>	
Ikke kjent	Hypotensjon, vasodilatasjon, tromboflebitt, trombose
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Ikke kjent	Hypoventilasjon, apné, pustestans, dyspné, laryngospasme, hikke
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Ikke kjent	Kvalme, oppkast, forstoppelse, munntørrehet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Ikke kjent	Utslett, urtikaria, pruritus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	

Ikke kjent	Tretthet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	
Ikke kjent	Fall, frakturer***
<i>Sosiale forhold</i>	
Ikke kjent	Angrep*

*særlig etter parenteral administrering

* Slike paradoksale legemiddelreaksjoner er rapportert særlig hos barn og eldre (se pkt 4.4).

** Anterograd amnesi kan fortsatt finnes på slutten av prosedyren, og i noen tilfeller har langvarig hukommelsestap blitt rapportert (se pkt 4.4).

*** Risikoen for fall og frakturer øker hos de som samtidig bruker beroligende midler (inkludert alkoholholdige drikker) og hos eldre.

Avhengighet: Bruk av midazolam – selv i terapeutiske doser – kan medføre utvikling av fysisk avhengighet. Etter langvarig i.v. administrasjon, kan spesielt brå seponering av legemidlet medføre abstinenssymptomer, inklusive abstinenskramper (se pkt. 4.4). Tilfeller av misbruk er blitt rapportert.

Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger er rapportert. Det er større risiko for livstruende hendelser hos voksne over 60 år og hos pasienter med kjent respirasjonsinsuffisiens eller redusert hjertefunksjon, spesielt når injeksjonen gis for fort og når det gis høy dosering (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Som andre benzodiazepiner, medfører midazolam vanligvis søvnighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering av midazolam er sjelden livstruende dersom legemidlet er tatt alene, men kan medføre arefleksi, apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon og i sjeldne tilfeller koma. Koma, dersom det oppstår, varer vanligvis kun få timer, men kan forlenges og være syklisk, spesielt hos eldre. Den respirasjonshemmende effekten av benzodiazepiner er mer alvorlig hos pasienter med respiratorisk sykdom.

Benzodiazepiner øker effekten av andre legemidler som demper sentralnervesystemet, inkludert alkohol.

Behandling

Overvåking av pasientens vitale tegn. Initier støttebehandling i henhold til pasientens kliniske tilstand. Pasienter kan i visse tilfeller ha behov for symptomatisk behandling for kardiorespiratorisk effekt eller effekt på sentralnervesystemet. Dersom legemidlet er tatt oralt bør videre absorpsjon forebygges ved bruk av egnet metode, f.eks. behandling innen 1-2 timer med medisinsk kull. Dersom medisinsk kull brukes til døde pasienter anbefales det å bruke luftveisbeskyttelse. Maveskylling er ikke anbefalt rutinemessig, men kan vurderes etter inntak av flere ulike midler.

Bruk av flumazenil, en benzodiazepin-antagonist, bør vurderes dersom CNS-hemmingen er alvorlig. Dette skal kun administreres under nøye overvåkning. Flumazenil har en kort halveringstid (ca. en time), derfor vil pasienter som har fått flumazenil kreve nøye monitorering etter at effekten har utgått.

Flumazenil må brukes med ekstrem forsiktighet i nærvær av legemidler som reduserer krampeterskelen (f.eks. trisykliske antidepressiva). Det henvises til preparatomtalen for flumazenil for ytterligere informasjon om korrekt bruk av dette legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypnotika og sedativa: benzodiazepinderivater, ATC kode: N05C D08.

Midazolam er et derivat av imidazobenzodiazepingruppen. Den frie basen er et lipofilt stoff med lav vannløselighet. Det basiske nitrogenatom i posisjon 2 i imidazobenzodiazepinringen utgjør den aktive delen i midazolam som danner vannløselige salter med syrer. Saltene danner en stabil og godt tolerert injeksjonsoppløsning.

Den farmakologiske virkning av midazolam er kortvarig på grunn av rask metabolsk omdannelse. Midazolam har en sedativ og søvninduserende effekt med uttalt intensitet. Det virker også anxiolytisk, antikonvulsivt og muskelrelakserende.

Etter intramuskulær eller intravenøs administrasjon oppstår det anterograd amnesi av kort varighet (pasienten husker ikke hendelser som inntraff under den maksimale aktivitet av den aktive substansen).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon etter intramuskulær injeksjon

Midazolam absorberes raskt og fullstendig fra muskelvev. Maksimale plasmakonsentrasjoner nås i løpet av 30 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten etter intramuskulær injeksjon er over 90%.

Absorpsjon etter rektal administrasjon

Midazolam absorberes raskt etter rektal administrasjon. Maksimale plasmakonsentrasjoner nås etter ca. 30 minutter. Den absolutte biotilgjengelighet er ca. 50%.

Distribusjon

Når midazolam injiseres intravenøst viser plasmakonsentrasjons-tids-kurven en eller to distinkte distribusjonsfaser. Distribusjonsvolumet i steady state er 0,7-1,2 l/kg. 96-98% midazolam bindes til plasmaproteiner. Hovedfraksjonen av plasmaproteinbindingen skyldes albumin. Det er en langsom og ikke signifikant passasje av midazolam over i cerebrospinalvæsken. Det er vist at midazolam langsomt passerer placenta hos mennesker og inngår i den føtale sirkulasjon. Det finnes små mengder midazolam i human melk.

Biotransformasjon

Midazolam utskilles nesten fullstendig ved biotransformasjon. Den del av dosen som ekstraheres av leveren, er beregnet til 30-60%. Midazolam hydrokseres av cytokrom P4503A4 isozym, og hovedmetabolitten i urin og plasma er alfa-hydroksymidazolam. Plasmakonsentrasjonene av alfa-hydroksymidazolam er 12% av modersubstansens. Alfa-hydroksymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrar kun minimalt (ca. 10%) til effekten av intravenøs midazolam.

Eliminasjon

Hos friske frivillige er midazolams terminale halveringstid mellom 1,5 og 2,5 timer. Plasmaclearance er i området 300-500 ml/min. Midazolam utskilles hovedsakelig renalt (60-80% av den injiserte dose) og gjenfinnes som glukuronkonjugert alfa-hydroksymidazolam. Mindre enn 1% av dosen gjenfinnes i urinen som uomdannet stoff. Terminal halveringstid for alfa-hydroksymidazolam er under 1 time. Når

midazolam gis som i.v. infusjon, er eliminasjonskinetikken ikke forskjellig fra kinetikken etter en bolusinjeksjon.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Eldre

Hos voksne over 60 år kan terminal halveringstid være forlenget med opptil fire ganger.

Barn

Den rektale absorpsjonshastighet hos barn tilsvarer den hos voksne, men biotilgjengeligheten er lavere (5-18%). Terminal halveringstid etter i.v. og rektal administrasjon er kortere hos barn i alderen 3-10 år (1-1,5 timer) sammenlignet med voksne. Forskjellen er forenlig med økt metabolsk clearance hos barn.

Nyfødte

Hos nyfødte er terminal halveringstid i gjennomsnitt 6-12 timer, sannsynligvis på grunn av umoden lever, og clearance er nedsatt (se pkt. 4.4).

Fedme

Gjennomsnittlig terminal halveringstid hos adipøse pasienter er lengre enn hos ikke-adipøse pasienter (5,9 vs 2,3 timer). Det skyldes en økning på ca. 50% i distribusjonsvolumet, korrigert for total kroppsvekt. Clearance er ikke signifikant forskjellig hos adipøse og ikke-adipøse pasienter.

Pasienter med leverinsuffisiens

Terminal halveringstid hos cirrhotiske pasienter kan være lengre og clearance redusert, sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.4).

Pasienter med nyreinsuffisiens

Terminal halveringstid hos pasienter med kronisk nyresvikt tilsvarer den hos friske frivillige.

Alvorlig syke pasienter

Terminal halveringstid forlenges opptil seks ganger hos alvorlig syke pasienter.

Pasienter med hjerteinsuffisiens

Terminal halveringstid er lengre hos pasienter med kongestiv hjertesykdom, sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data av interesse for den forskrivende lege som ikke allerede er beskrevet andre steder i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid

Saltsyreoppløsning 10 %

Natriumhydroksidoppløsning 4 %

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter fortynning: Kjemisk og fysikalsk stabilitet i bruk er vist for 24 timer ved 20°C beskyttet for lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis rekonstituert legemiddel ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Midazolam Panpharma 1 mg/ml: 5 ml ampulle (type I, fargeløst glass), eske med 5, 6, 10 eller 25.

Midazolan Panpharma 5 mg/ml:

1 ml ampulle (type I, fargeløst glass), eske med 1, 5, 6, 10 eller 25.

3 ml ampulle (type I, fargeløst glass), eske med 1, 5, 6, 10 eller 25.

10 ml hetteglass (type II, fargeløst glass) med propp (klorobutyl), forseglet med en plastflip-up kapsel, eske med 5, 6, 10 eller 25.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Injeksjonsvæsken er kun til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Injeksjonsvæsken skal ikke brukes hvis den inneholder synlige partikler. Ubrukt legemiddel bør kastes.

Midazolam injeksjonsvæske, oppløsning kan fortynnes i følgende oppløsninger til infusjon:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PANPHARMA
ZI du Clairay –
35133 Luitré
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Midazolam Panpharma 1 mg/ml: 05-3759

Midazolam Panpharma 5 mg/ml: 05-3761

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 2006-04-24

Dato for siste fornyelse: 2008-11-24

10. OPPDATERINGSDATO

27.06.2023

