

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Midazolam B. Braun 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder	5 mg midazolam (som midazolamhydroklorid, 5,56 mg)
----------------------------	---

Hver ampulle med 1 ml inneholder	5 mg midazolam (som midazolamhydroklorid, 5,56 mg)
----------------------------------	---

Hver ampulle med 10 ml inneholder	50 mg midazolam (som midazolamhydroklorid, 55,6 mg)
-----------------------------------	--

Hjelpestoffer med kjent effekt: natrium 2,2 mg/ml
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Klar, fargeløs, vannholdig oppløsning
pH: 2,9 – 3,7

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Midazolam B. Braun er et kortidsvirkende søvninduserende legemiddel, med følgende indikasjon:

Hos voksne:

- **Sedasjon med opprettholdt bevissthet** før og under diagnostiske eller terapeutiske inngrep, med eller uten lokal anestesi
- **Generell anestesi**
 - premedikasjon før innledning av generell anestesi
 - innledning av generell anestesi
 - som sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi
- **Sedasjon på intensivavdelinger**

Hos barn:

- **Sedasjon med opprettholdt bevissthet** før og under diagnostiske eller terapeutiske inngrep, med eller uten lokal anestesi
- **Generell anestesi**
 - som premedikasjon før innledning av generell anestesi
- **Sedasjon på intensivavdelinger**

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Standard dosering

Midazolam er et potent sedativt legemiddel som krever dosetitrering og sakte administrering. Titrering er sterkt anbefalt for på en sikker måte å oppnå ønsket sedasjonsnivå i henhold til klinisk behov, fysisk status, alder og annen samtidig medisiner. Hos voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter og pediatriske pasienter bør dosen innstilles med forsiktighet, og det bør tas hensyn til risikofaktorer relatert til hver enkelt pasient.

Standard doseringer er angitt i tabellen nedenfor. Ytterligere detaljer er angitt i teksten etter tabellen.

Tabell 1: Standard dosering

Indikasjon	Voksne <60 år	Voksne ≥60 år / svake eller kronisk syke	Barn
Sedasjon med opprettholdt bevissthet	intravenøst Initialdose: 2 – 2,5 mg Titreringsdose: 1 mg Totaldose: 3,5 – 7,5 mg	intravenøst Initialdose: 0,5 – 1 mg Titreringsdose: 0,5 – 1 mg Totaldose: <3,5 mg	intravenøst hos pasienter 6 måneder – 5 år Initialdose: 0,05 – 0,1 mg/kg Totaldose: <6 mg intravenøst hos pasienter 6 – 12 år Initialdose: 0,025 – 0,05 mg/kg Totaldose: <10 mg rektalt hos pasienter >6 måneder 0,3 – 0,5 mg/kg intramuskulært hos pasienter 1 – 15 år 0,05 – 0,15 mg/kg
Premedikasjon før anestesi	intravenøst 1 – 2 mg, gjentas intramuskulært 0,07 – 0,1 mg/kg	intravenøst Initialdose: 0,5 mg Langsom opptitrering etter behov intramuskulært 0,025 – 0,05 mg/kg	rektalt hos pasienter >6 måneder 0,3 – 0,5 mg/kg intramuskulært hos pasienter 1 – 15 år 0,08 – 0,2 mg/kg
Innledning av anestesi	intravenøst 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg uten premedikasjon)	intravenøst 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 mg/kg uten premedikasjon)	
Sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi	intravenøst Intermitterende doser på 0,03 – 0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusjon med 0,03 – 0,1 mg/kg/time	intravenøst lavere doser enn anbefalt til voksne <60 år	
Sedasjon på intensivavdelinger	intravenøst Oppstartsdose: 0,03 – 0,3 mg/kg med doseøkninger på 1 – 2,5 mg Vedlikeholdsdose: 0,03 – 0,2 mg/kg/time		intravenøst hos nyfødte barn ≤32 svangerskapsuke 0,03 mg/kg/time intravenøst hos nyfødte

Indikasjon	Voksne <60 år	Voksne ≥60 år / svake eller kronisk syke	Barn
			barn >32 uker og spedbarn opp til 6 måneder 0,06 mg/kg/time intravenøst hos pasienter >6 måneder Oppstartsdose: 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 eller kirurgiske inngrep administreres midazolam intravenøst.

Doseringen skal individualiseres og titreres og bør ikke administreres raskt eller som en enkelt bolusinjeksjon.

Inntreden av sedasjon kan variere individuelt etter pasientens fysiske status og de spesifikke doseringsforholdene (f.eks. administreringshastighet og doseringsmengde).

Om nødvendig kan det administreres etterfølgende doser i samsvar med individuelle behov.

Virkningen inntreffer ca. 2 minutter etter injeksjonen. Maksimal effekt oppnås etter ca. 5-10 minutter.

Voksne

Den intravenøse injeksjonen av midazolam bør gis sakte, med en hastighet på ca. 1 mg per 30 sekunder.

Hos voksne under 60 år er initialdosen 2-2,5 mg som gis 5-10 minutter før inngrepet starter. Ytterligere doser på 1 mg kan gis ved behov.

Gjennomsnittlige totaldoser har vist seg å ligge mellom 3,5-7,5 mg. En totaldose på mer enn 5 mg er vanligvis ikke nødvendig.

Hos voksne over 60 år, svake eller kronisk syke pasienter, administreres 0,5-1 mg som startdose 5-10 minutter før inngrepet starter. Ytterligere doser på 0,5-1 mg kan gis ved behov. Siden maksimal effekt kanskje ikke oppnås like raskt hos disse pasientene, skal midazolam som gis i tillegg titreres svært langsomt og forsiktig. En totaldose på mer enn 3,5 mg er vanligvis ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Intravenøs administrering: Midazolam bør titreres sakte for å oppnå ønsket klinisk effekt. Initialdosen med midazolam bør administreres over 2-3 minutter.

Før inngrepet startes eller ny dose gis, må man vente ytterligere 2-5 minutter for fullstendig å kunne bedømme den sedative effekten. Dersom ytterligere sedasjon er nødvendig, bør titreringen fortsette med små doser inntil ønsket sedasjonsnivå er oppnådd.

Spedbarn og barn under 5 år kan trenge vesentlige høyere doser (mg/kg) enn eldre barn og ungdom.

- Pediatriske pasienter under 6 måneder: Pediatriske pasienter under 6 måneder er spesielt følsomme for luftveisobstruksjon og hypoventilasjon. Bruk til sedasjon med opprettholdelse av bevissthet hos barn under 6 måneder anbefales derfor ikke.
- Pediatriske pasienter i alderen 6 måneder-5 år: Initialdose 0,05-0,1 mg/kg. En totaldose på inntil 0,6 mg/kg kan være nødvendig for å nå ønsket nivå, men totaldosen bør ikke overskride 6 mg. Vedvarende sedasjon og risiko for hypoventilasjon kan være assosiert med høyere doser.
- Pediatriske pasienter i alderen 6-12 år: Initialdose 0,025-0,05 mg/kg. En totaldose på inntil 0,4 mg/kg opp til maksimalt 10 mg kan være nødvendig. Vedvarende sedasjon og risiko for hypoventilasjon kan være assosiert med høyere doser.
- Pediatriske pasienter i alderen 12-16 år: Samme dosering som voksne.

Rektal administrering: Den totale dosen av midazolam er vanligvis 0,3-0,5 mg/kg. Rektal administrering av oppløsningen foretas ved hjelp av en plastapplikator som er festet til enden av sprøyten. Dersom administreringsvolumet er for lite, kan det tilsettes ekstra vann opptil et totalt volum på 10 ml. Totaldosen bør administreres på én gang, og gjentatt rektal administrering bør unngås. Det anbefales ikke å bruke rektal administrering til barn under 6 måneder, da det kun foreligger begrensede data for denne populasjonen.

Intramuskulær administrering: Dosene som er brukt varierer fra 0,05 til 0,15 mg/kg. En totaldose på mer enn 10,0 mg er vanligvis ikke nødvendig. Denne administreringsmåten bør bare brukes i unntakstilfeller. Rektal administrering bør foretrekkes fremfor intramuskulær injeksjon, ettersom denne administreringsmåten er smertefull.

Hos barn med kroppsvekt 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 premedikasjon før generell anestesi

Premedikasjon med midazolam kort tid før et inngrep, gir sedasjon (trøtthet eller søvnighet inntreffer, og engstelse opphører), muskelrelaksasjon og anterograd amnesi.

Midazolam kan også administreres i kombinasjon med antikolinergika.

Til denne indikasjonen bør midazolam administreres intravenøst eller intramuskulært, dypt inn i en stor muskel 20-60 minutter før innledning av anestesi, eller hos barn fortrinnsvis rektalt (se under).

Det er påkrevd med adekvat observasjon av pasienten etter administrering av premedikasjon, ettersom følsomheten varierer fra person til person, og det kan oppstå symptomer på overdosering.

Voksne

Til preoperativ sedasjon og for å fremme amnesi ved preoperative hendelser, er anbefalt dose til voksne under 60 år med ASA physical status I og II, 1-2 mg intravenøst og gjentatt etter behov, eller 0,07-0,1 mg/kg administrert intramuskulært.

Dosen må reduseres og individualiseres når midazolam administreres til voksne over 60 år, svake eller kronisk syke pasienter. Anbefalt intravenøs dose er 0,5 mg, og denne bør opptitreres langsomt etter behov. Anbefalt intramuskulær dose er 0,025-0,05 mg/kg og den vanlige dosen er 2-3 mg. Ved samtidig administrering av anestetika bør midazolamdosen reduseres.

Pediatrisk populasjon

Nyfødte og barn opptil 6 måneder

Bruk hos barn under 6 måneder anbefales ikke, da det er begrensede data.

Barn over 6 måneder

Rektal administrering: Den totale dosen av midazolam, som vanligvis ligger i området 0,3-0,5 mg/kg, bør administreres 15-30 minutter før innledning av anestesi.

Rektal administrering av oppløsningen foretas ved hjelp av en plastapplikator som er festet til enden av sprøyten. Dersom administreringsvolumet er for lite, kan det tilsettes ekstra vann opptil et totalt volum på 10 ml.

Intramuskulær administrering: Ettersom intramuskulær injeksjon er smertefull, bør denne administreringsmåten bare brukes i unntakstilfeller. Rektal administrering bør foretrekkes. Dosering i området 0,08-0,2 mg/kg midazolam, som administreres intramuskulært, er imidlertid vist å være effektiv og sikker.

Hos pediatriske pasienter i alderen 1-15 år kreves det forholdsvis høyere doser i forhold til kroppsvekten enn hos voksne.

Hos pediatriske pasienter med kroppsvekt under 15 kg, anbefales det ikke å bruke midazolamoppløsninger med konsentrasjoner over 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Innledning av generell anestesi

Voksne

Dersom midazolam brukes til innledning av anestesi før anestesimidlene er administrert, varierer den individuelle responsen. Dosen bør titreres til ønsket effekt i henhold til pasientens alder og kliniske status.

Dersom midazolam brukes før eller i kombinasjon med andre intravenøse legemidler eller legemidler til inhalasjon til innledning av anestesi, bør initialdosen for hvert av legemidlene reduseres vesentlig, i enkelte tilfeller helt ned til 25 % av den vanlige initialdosen av det enkelte legemidlet.

Det ønskede anestesinivå nås ved trinnvis titrering. Den intravenøse innledningsdosen av midazolam bør gis sakte som påfølgende doser. Dosetillegg på høyst 5 mg bør injiseres over 20-30 sekunder med 2 minutters mellomrom mellom hvert påfølgende tillegg.

- Hos voksne under 60 år med premedisinering, vil en intravenøs dose på 0,15-0,2 mg/kg vanligvis være tilstrekkelig.
- Hos voksne under 60 år uten premedisinering, kan dosen være høyere (0,3-0,35 mg/kg intravenøst). Hvis nødvendig, kan det benyttes dosetillegg på ca. 25 % av pasientens initialdose for å fullføre innledningen. Alternativt kan innledningen fullføres med inhalasjonsanestetika. I resistente tilfeller kan det benyttes en totaldose på inntil 0,6 mg/kg til innledning, men så store doser kan forsinke restitusjonen.
- Ved premedisinering hos voksne over 60 år og hos svake eller kronisk syke pasienter bør dosen reduseres signifikant, f.eks. ned til 0,05-0,15 mg/kg administrert intravenøst over 20-30 sekunder, med 2 minutter til effekt inntreffer.

- Voksne over 60 år uten premedisinering, trenger vanligvis mer midazolam til innledning. En initialdose på 0,15-0,3 mg/kg anbefales. Pasienter uten premedisinering og med alvorlige systemiske sykdommer eller som på annen måte er svakelige, trenger normalt mindre midazolam til innledning av anestesi. En initialdose på 0,15-0,25 mg/kg er som regel tilstrekkelig.

Sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi

Voksne

Midazolam kan gis som sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi, enten som ytterligere intermitterende små intravenøse doser (i området 0,03-0,1 mg/kg) eller som kontinuerlig intravenøs infusjon av midazolam (i området 0,03-0,1 mg/kg/time), vanligvis i kombinasjon med analgetika. Dosen og doseintervallene varierer i henhold til pasientens individuelle reaksjon.

Hos voksne over 60 år, svake eller kronisk syke pasienter, kreves det lavere vedlikeholdsdoser.

Sedasjon på intensivavdelinger

Det ønskede sedasjonsnivå nås ved trinnvis titrering av midazolam, fulgt av enten kontinuerlig infusjon eller intermitterende bolus, i samsvar med klinisk behov, fysisk status, alder og annen samtidig medisinering (se pkt. 4.5).

Voksne

Intravenøs initialdose: 0,03-0,3 mg/kg bør gis sakte i påfølgende doser. Hvert dosetillegg på 1-2,5 mg bør injiseres over 20-30 sekunder med 2 minutters mellomrom mellom hvert dosetillegg.

Hos hypovolemiske, karkontraherte eller hypotermiske pasienter skal initialdosen reduseres eller utelates.

Dersom midazolam gis sammen med potente analgetika, bør sistnevnte administreres først, slik at de sedative virkningene av midazolam kan titreres forsiktig på toppen av sedasjonen som skyldes analgetika.

Intravenøs vedlikeholdsdose: Dosene kan variere fra 0,03 til 0,2 mg/kg/time.

Hos hypovolemiske, karkontraherte eller hypotermiske pasienter bør vedlikeholdsdosen reduseres. Sedasjonsnivået bør vurderes regelmessig.

Ved langvarig sedasjon kan det utvikles toleranse, og det kan være nødvendig å øke dosen.

Barn over 6 måneder

Til intuberte og ventilerte pediatriske pasienter bør det gis en initialdose på 0,05-0,2 mg/kg, administrert langsomt intravenøst over minst 2 til 3 minutter inntil ønsket klinisk effekt. Midazolam bør ikke administreres som rask intravenøs dose.

Initialdosen følges av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 0,06-0,12 mg/kg/time (1 til 2 mikrogram/kg/min). Infusjonshastigheten kan økes eller reduseres etter behov (vanligvis med 25 % av den initiale eller påfølgende infusjonshastighet), eller det kan gis supplerende intravenøse doser midazolam for å øke eller vedlikeholde den ønskede effekten.

Ved infusjon av midazolam til hemodynamisk ustabile pasienter bør normal initialdose titreres med små dosetillegg og pasienten monitoreres for hemodynamisk ustabilitet, f.eks. hypotensjon. Disse pasientene er også følsomme overfor den respirasjonshemmende virkningen av midazolam og krever nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Nyfødte og barn opp til 6 måneder

Midazolam bør gis som kontinuerlig intravenøs infusjon. I begynnelsen gis 0,03 mg/kg/time (0,5 mikrogram/kg/min) til nyfødte barn født før eller i 32. svangerskapsuke eller 0,06 mg/kg/time (1 mikrogram/kg/min) til nyfødte barn født etter 32. svangerskapsuke og barn opp til 6 måneder.

Intravenøse initialdoser anbefales ikke til premature spedbarn, nyfødte og barn opp til 6 måneder. I stedet bør infusjonen utføres raskere i løpet av de første timene for å opprette terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

Infusjonshastigheten bør revurderes nøye og ofte, særlig etter de første 24 timer, for å administrere lavest mulig effektiv dose og for å redusere risikoen for legemiddelakkumulering.

Det er påkrevd med nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Hos premature spedbarn, nyfødte og barn med kroppsvekt under 15 kg anbefales det ikke å bruke midazolamoppløsninger med konsentrasjoner over 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Bruk hos spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan midazolam gi en mer uttalt og forlenget sedasjon, som også kan omfatte klinisk relevant respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær depresjon. Midazolam skal derfor doseres med forsiktighet hos denne pasientpopulasjonen og titreres til ønsket effekt (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon reduserer clearance av intravenøst midazolam med en påfølgende økning i terminal halveringstid. De kliniske effektene kan derfor være sterkere og forlenget. Nødvendig dose midazolam kan reduseres og passende overvåking av vitale tegn bør utføres (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor midazolam, benzodiazepiner eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Sedasjon med opprettholdt bevissthet hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt eller akutt respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Midazolam bør kun administreres av erfarne leger der utstyr for overvåking av og støtte til respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner er tilgjengelig, samt personer som spesifikt er opplært innen gjenkjenning og håndtering av forventede bivirkninger, inkludert hjerte- og lungeredning.

Det er rapportert alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger, inkludert respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans og/eller hjerrestans. Det er mer sannsynlig at slike livstruende hendelser oppstår ved for hurtig injeksjon eller ved administrering av høye doser (se pkt. 4.8).

Benzodiazepiner er ikke anbefalt som førstelinjehandling ved psykotisk sykdom.

Spesiell forsiktighet er nødvendig ved innledning av sedasjon med opprettholdt bevissthet hos pasienter med nedsatt respiratorisk funksjon.

Pediatrike pasienter under 6 måneder er spesielt følsomme overfor luftveisobstruksjon og hypoventilasjon. Det er derfor svært viktig at titreringen utføres med små dosetillegg inntil klinisk effekt er oppnådd og at respirasjonsfrekvens og oksygenmetning monitoreres nøye.

Når midazolam brukes som premedikasjon er det påkrevd med adekvat observasjon av pasienten etter administrering, siden følsomheten varierer individuelt og symptomer på overdosering kan oppstå.

Spesiell forsiktighet må utvises når midazolam administreres til høyrisikopasienter:

- voksne over 60 år
- kronisk syke eller svake pasienter, f.eks.
 - pasienter med kronisk respirasjonsinsuffisiens,
 - pasienter med kronisk nyresvikt,
 - pasienter med nedsatt leverfunksjon (benzodiazepiner kan utløse eller forverre encefalopati hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon),
 - pasienter med nedsatt hjertefunksjon,
 - pediatriske pasienter, særlig pasienter med ustabil kardiovaskulær funksjon.

Disse høyrisikopasientene trenger lavere doser (se pkt. 4.2) og bør monitoreres kontinuerlig for tidlige tegn på endringer i vitale funksjoner.

Som for alle forbindelser med CNS-hemmende og/eller muskelrelakserende egenskaper, må det utvises særlig varsomhet når midazolam administreres til pasienter med myasthenia gravis.

Toleranse

Det er rapportert noe dårligere effekt når midazolam er brukt som langvarig sedasjon på intensivavdelinger.

Avhengighet

Når midazolam brukes til langvarig sedasjon på intensivavdelinger, må man huske på at midazolam kan føre til fysisk avhengighet. Risikoen for avhengighet øker med økende dosering og behandlingsvarighet, den er også høyere hos pasienter som tidligere har misbrukt alkohol og/eller rusmidler (se pkt. 4.8).

Abstinenssymptomer

Under langvarig behandling med midazolam på intensivavdelinger kan det utvikles fysisk avhengighet. Brå seponering av behandlingen vil derfor ledsages av abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan oppstå: hodepine, diaré, muskelsmerter, ekstrem angst, anspenhet, rastløshet, forvirring, irritabilitet, søvnforstyrrelser, humørsvingninger, hallusinasjoner og kramper. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: depersonalisering, nummenhet og prikkende følelse i ekstremiteter, overfølsomhet for lys, lyd og fysisk kontakt. Da risikoen for abstinenssymptomer er større etter brå seponering, anbefales en gradvis nedtrapping av dosen.

Amnesi

Anterograd amnesi kan oppstå ved terapeutiske doser, og varigheten er direkte relatert til administrert dose, med økt risiko ved høyere dosering (ofte er denne effekten svært ønskelig, f.eks. i situasjoner før og under kirurgiske og diagnostiske inngrep). Vedvarende amnesi kan være et problem hos polikliniske pasienter som etter planen skal skrives ut etter et inngrep. Pasienter som har fått midazolam parenteralt bør bare skrives ut fra sykehuset eller behandlingsstedet dersom de er i følge med en ledsager.

Paradoksale reaksjoner

Paradoksale reaksjoner som f.eks. rastløshet, agitasjon, irritabilitet, ufrivillige bevegelser (herunder tonisk-kloniske kramper og muskelskjelvinger), hyperaktivitet, fiendtlighet, vrangforestillinger, sinne, aggressivitet, angst, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende atferd og andre forstyrrelser knyttet til atferd, paroksysmal opphisselse og angrep er rapportert ved bruk av midazolam. Disse reaksjonene kan forekomme når det administreres høye doser og/eller når injeksjonen gis raskt. Det er rapportert høyest forekomst av slike reaksjoner hos barn og eldre. Seponering bør vurderes dersom slike reaksjoner oppstår.

Søvnapné

Midazolam skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med søvnapné syndrom og pasientene skal kontrolleres regelmessig.

Endret eliminering av midazolam

Elimineringen av midazolam kan forandres hos pasienter som får forbindelser som hemmer eller inducerer CYP3A4 og det kan være nødvendig å justere midazolamdosen i henhold til dette (se pkt. 4.5).

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

For tidlig fødte spedbarn og nyfødte

På grunn av økt risiko for apné anbefales det å utvise ekstrem varsomhet hos premature og tidligere premature barn som er ikke-intuberte under sedasjonen. Det er påkrevd med nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning. Hurtig injeksjon bør unngås hos nyfødte.

Nyfødte har reduserte og/eller umodne organfunksjoner og er også følsomme overfor midazolams kraftige og/eller forlengede respiratoriske effekter. Hemodynamiske bivirkninger er rapportert hos pediatrike pasienter med kardiovaskulær ustabilitet. Rask intravenøs administrering bør unngås hos denne populasjonen.

Pediatrike pasienter under 6 måneder

Hos denne populasjonen er midazolam kun indisert for sedasjon på intensivavdelinger. Pediatrike pasienter under 6 måneder er spesielt følsomme overfor luftveisobstruksjon og hypoventilasjon.

Dosen må derfor opptitreres med små dosetillegg inntil klinisk effekt er oppnådd, og respirasjonsfrekvens og oksygenmetning må overvåkes nøye (se også avsnittet "For tidlig fødte spedbarn og nyfødte" over).

Samtidig bruk av alkohol / CNS-hemmende midler

Samtidig bruk av midazolam og alkohol og/eller CNS-hemmende midler skal unngås. Slik samtidig bruk kan øke de kliniske effektene av midazolam, muligens inkludert kraftig sedasjon som kan føre til koma eller død, eller klinisk relevant respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Tidligere misbruk av alkohol eller legemidler

Som andre benzodiazepiner bør midazolam unngås hos pasienter som tidligere har misbrukt alkohol eller legemidler.

Kriterier for utskriving

Etter å ha fått midazolam, bør pasientene kun utskrives fra sykehuset eller behandlingsstedet dersom dette anbefales av behandlende lege og de har en ledsager. Det anbefales at pasienten følges av ledsager når han/hun reiser hjem etter utskrivelse.

Spesielle advarsler/forsiktighetsregler med hensyn til hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2,19 mg natrium per 1 ml ampulle. Dette tilsvarer 0,11 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 21,94 mg natrium per 10 ml ampulle. Dette tilsvarer 1,01 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Midazolam metaboliseres via cytokrom P450 3A4-enzymene (CYP3A4 og CYP3A5). Hemmere og inducere av CYP3A4 har potensiale til å henholdsvis øke og redusere plasmakonsentrasjonene, og dermed effektene av midazolam, noe som krever dosejustering i henhold til dette.

Farmakokinetiske interaksjoner med CYP3A4-hemmere og -indusere er mer uttalt ved peroral enn ved intravenøs administrering av midazolam, spesielt siden CYP3A4 også finnes i øvre gastrointestinaltraktus. Dette er fordi både systemisk clearance og tilgjengelighet vil bli endret ved peroral administrering, mens ved parenteral administrering blir kun systemisk clearance påvirket. Etter en intravenøs enkeltdose med midazolam vil påvirkningen på maksimal klinisk effekt grunnet CYP3A4-hemming være liten, mens varigheten av effekt kan være forlenget. Etter langvarig dosering med midazolam kan imidlertid både styrke og varighet av effekt være økt dersom CYP3A4 hemmes.

Det er ingen tilgjengelige studier av hvordan CYP3A4-modulering påvirker farmakokinetikken til midazolam etter rektal eller intramuskulær administrering. Det forventes at disse interaksjonene vil være mindre uttalte ved rektal enn ved peroral administrering fordi gastrointestinaltraktus unngås, mens etter intramuskulær administrering bør effektene av CYP3A4-modulering ikke være signifikant forskjellig fra det som ses ved intravenøs administrering av midazolam.

Det anbefales derfor at klinisk effekt og vitale tegn overvåkes nøye under bruk av midazolam. Det bør tas i betraktning at interaksjonene kan bli mer uttalt og forlenget etter samtidig administrering av en CYP3A4-hemmer, også etter en enkeltdose. Det bør tas i betraktning at administrering av midazolam i høye doser eller som infusjon over lang tid til pasienter som får sterke CYP3A4-hemmere, kan resultere i langvarig hypnotisk virkning, forsinket tilfriskning og respirasjonsdepresjon, og dosejustering kan være nødvendig.

Med hensyn til induksjon bør det tas i betraktning at induksjonsprosessen vil pågå i flere dager før maksimal virkning oppnås og også flere dager før virkningen/effekten forsvinner/går tilbake. I motsetning til behandling med en induser over flere dager, forventes korttidsbehandling å resultere i mindre tydelige legemiddelinteraksjoner med midazolam. For sterke indukere kan imidlertid ikke en relevant induksjon utelukkes, selv etter korttidsbehandling.

Det er ikke kjent at midazolam endrer farmakokinetikken til andre legemidler.

Tabell 2: Interaksjoner mellom midazolam og legemidler som hemmer CYP3A

Legemiddel	Interaksjoner med intravenøst midazolam ^a
Antimykotika av azoltypen^b	
Ketokonazol, vorikonazol	Ketokonazol og vorikonazol økte plasmakonsentrasjonene av intravenøst midazolam henholdsvis 5 ganger og 3-4 ganger, mens den terminale halveringstiden økte ca. 3 ganger. Dersom parenteral midazolam administreres samtidig med disse sterke CYP3A4-hemmerene bør det gjøres på en intensivavdeling eller under tilsvarende forhold for å sikre nøye klinisk overvåking og egnet medisinsk håndtering, i tilfelle respirasjonsdepresjon og/eller forlenget sedasjon. Tidsforskjøvet dosering og dosejustering bør vurderes, spesielt hvis mer enn en enkeltdose intravenøst midazolam administreres. Samme anbefaling kan også gjelde for andre antimykotika av azoltypen, siden økt sedativ effekt av intravenøst midazolam er rapportert, selv om det er i mindre grad.
Flukonazol, itraconazol	Både flukonazol og itraconazol økte plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam 2-3 ganger, og ga i tillegg en økning av terminal halveringstid på 2,4 ganger for itraconazol og 1,5 ganger for flukonazol.

Posakonazol	Posakonazol økte plasmakonsentrasjonene av intravenøst midazolam med ca. 2 ganger.
Makrolidantibiotika	
Erytromycin	Erytromycin forårsaket en økning av plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam på ca. 1,6-2 ganger, sammen med en økning av terminal halveringstid for midazolam på 1,5-1,8 ganger.
Klaritromycin	Klaritromycin økte plasmakonsentrasjonen av midazolam med opptil 2,5 ganger sammen med en økning i terminal halveringstid på 1,5-2 ganger.
Telitromycin, Roksitromycin	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Telitromycin økte plasmanivåene for peroralt midazolam 6 ganger. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om roksitromycin sammen med intravenøst midazolam, men den svake effekten på terminal halveringstid for perorale midazolam-tabletter, en økning på 30 %, tyder på at effekten av roksitromycin på intravenøs midazolam er liten.

Intravenøse anestetika	
Propofol	Intravenøst propofol økte AUC og halveringstiden for intravenøst midazolam 1,6 ganger.
Proteasehemmere^c	
Saquinavir og andre hiv- (human immunsviktvirus) proteasehemmere	Samtidig administrering av proteasehemmere kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av midazolam. Ved samtidig administrering av ritonavir-forsterket lopinavir, økte plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam 5,4 ganger, i tillegg til en tilsvarende økning i terminal halveringstid. Hvis parenteralt midazolam administreres sammen med hiv-proteasehemmere, bør anbefalingene gitt over for antimykotika av azoltypen, ketokonazol og vorikonazol, følges.
Hepatitt C-virus (HCV) proteasehemmere	Boceprevir and telaprevir reduserer clearance av midazolam. Denne effekten ga en økning av midazolams AUC på 3,4 ganger etter intravenøs administrering, og forlenget halveringstiden 4 ganger.
Kalsiumkanalblokkere	
Diltiazem	En enkeltdose diltiazem gitt til pasienter som gjennomgikk koronar bypasskirurgi, økte plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam med ca. 25 % og terminal halveringstid ble forlenget med 43 %. Dette var mindre enn økningen på 4 ganger som ble sett etter peroral administrering av midazolam.
Verapamil	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Verapamil økte plasmakonsentrasjonen av peroralt midazolam 3 ganger. Den terminale halveringstiden for midazolam økte med 41 %.
Andre legemidler/plantebaserte produkter	
Atorvastatin	Atorvastatin ga en økning i plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam på 1,4 ganger, sammenlignet med en kontrollgruppe.
Fentanyl	Intravenøst fentanyl er en svak hemmer av midazolameliminasjon: AUC og halveringstiden for intravenøst administrert midazolam økte 1,5 ganger i nærvær av fentanyl.
Nefazodon	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Nefazodon økte plasmakonsentrasjonen av peroralt midazolam 4,6 ganger, i tillegg til en økning av terminal halveringstid på 1,6 ganger.
Aprepitant	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Doser med aprepitant ≥ 80 mg/dag økte, på en doseavhengig måte, plasmakonsentrasjonene av peroralt midazolam ca. 3,3 ganger og økte terminal halveringstid ca. 2 ganger.
Tyrosinkinasehemmere	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Tyrosinkinasehemmere er vist å være potente hemmere av CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) og <i>in vivo</i> (idelalisib). Etter samtidig administrering av idelalisib, økte eksponeringen av peroralt midazolam i gjennomsnitt 5,4 ganger.
NK ₁ -reseptorantagonister	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> NK ₁ -reseptorantagonister (aprepitant, netupitant, casoprepitant) økte, på en doseavhengig måte, plasmakonsentrasjonene for peroralt

	midazolam med inntil ca. 2,5-3,5 ganger og økte terminal halveringstid med ca. 1,5-2 ganger.
Andre	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> For en rekke legemidler og plantebaserte legemidler ble det sett en svak interaksjon med midazolams eliminasjon sammen med endringer i eksponering (<2 ganger endring i AUC) (everolimus, ciklosporin, simeprevir, propiverin). Disse svake interaksjonene forventes å være enda svakere etter intravenøs administrering.

^a For enkelte interaksjoner er tilleggsinformasjon for bruk av peroralt administrert midazolam gitt. Interaksjoner med CYP3A-hemmere er mer uttalt for peroralt enn for intravenøst administrert midazolam. Midazolam B. Braun er ikke indisert til peroral administrering.

^b Dersom midazolam gis peroralt med et antimykotikum av azoltypen (spesielt ketokonazol, itraconazol eller vorikonazol), vil eksponering bli mye høyere enn ved intravenøs administrering.

^c Basert på data for andre CYP3A4-hemmere, forventes plasmakonsentrasjonene for midazolam å være signifikant høyere enn når midazolam gis peroralt. Proteasehemmere bør derfor ikke gis samtidig med peroralt administrert midazolam.

Tabell 3: Interaksjoner mellom midazolam og legemidler som induserer CYP3A

Legemiddel	Interaksjon med intravenøst midazolam ^a
Rifampicin	Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonene av intravenøst midazolam med ca. 60 % etter 7 dager med rifampicin 600 mg/dag. Terminal halveringstid ble redusert med ca. 50-60 %. <i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonene av peroralt midazolam med 96 % hos friske personer og dets psykomotoriske effekt var nesten helt borte.
Karbamazepin, fenytoin	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Gjentatt dosering av karbamazepin eller fenytoin resulterte i en reduksjon i plasmakonsentrasjonene av peroralt midazolam med opptil 90 % og en reduksjon av terminal halveringstid på 60 %.
Mitotan, enzalutamid	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Den svært sterke CYP3A4-induksjonen som er sett etter bruk av mitotan og enzalutamid medførte en uttalt og vedvarende reduksjon i midazolamnivåer hos kreftpasienter. AUC for peroralt administrert midazolam var redusert til henholdsvis 5 % og 14 % av normale verdier.
Tikagrelor	Tikagrelor er en svak CYP3A-induser og har kun en svak effekt på eksponering for intravenøst administrert midazolam (-12 %) og 4-hydroksymidazolam (-23 %).
Klobazam, efavirenz	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Klobazam og efavirenz er svake indusere av midazolammetabolismen og reduserer AUC for modersubstansen med ca. 30 %. Dette gir en 4-5 ganger økning i forholdet mellom den aktive metabolitten (1'-hydroksymidazolam) og modersubstansen, men klinisk signifikans av dette er ukjent.
Vemurafenib	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Vemurafenib modulerer CYP-isozymer and induserer CYP3A4 i mindre grad: Administrering av gjentatte doser ga en gjennomsnittlig reduksjon i eksponering av peroralt midazolam på 39 % (opptil 80 % hos enkelte individer).
Plantebaserte produkter og mat	
Prikkperikum	Prikkperikum (<i>Hypericum perforatum</i>) reduserte

	plasmakonsentrasjonene av midazolam med ca. 20-40 %, sammen med en reduksjon i terminal halveringstid på ca. 15-17 %. Den CYP3A4-induserende effekten kan variere, avhengig av det spesifikke johannesurt-ekstraktet.
Quercetin	<i>Informasjon for peroralt midazolam</i> Quercetin (finnes også i ginkgo biloba) og panax ginseng har begge svake enzyminduserende effekter og reduserer eksponering for midazolam etter peroral administrering med ca. 20-30 %.
Akutt proteinfortrenging	
Valproat	Økte konsentrasjoner av fritt midazolam på grunn av fortrenging fra bindingssetene på plasmaproteiner av valproat kan ikke utelukkes. Den kliniske relevansen av en slik interaksjon er ikke kjent.

^a For enkelte interaksjoner er tilleggsinformasjon for bruk av peroralt administrert midazolam gitt. Interaksjoner med CYP3A-indusere er mer uttalt for peroralt enn for intravenøst administrert midazolam. Midazolam B. Braun er ikke indisert for peroral administrering.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering av midazolam og andre sedativer/hypnotika og CNS-hemmende midler inkludert alkohol, gir sannsynligvis økt sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon.

Eksempler inkluderer opioidderivater (når de brukes som analgetika, antitussiva eller substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner brukt som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedative antidepressiver, tidligere generasjoner av H₁-antihistaminer og sentralt virkende antihypertensiver.

Alkohol kan forsterke den sedative effekten av midazolam betraktelig. Inntak av alkohol bør absolutt unngås ved administrering av midazolam.

Midazolam reduserer den minimale alveolære konsentrasjonen (MAC) av inhalasjonsanestetika som brukes ved generell anestesi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for midazolam til å kunne vurdere sikkerhet under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen teratogen effekt, men som for andre benzodiazepiner er det observert føtotoksisitet.

Det foreligger ikke data fra eksponerte svangerskap under de to første trimestre. Det antas at bruk av benzodiazepiner under første trimester av svangerskapet er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser.

Det er rapportert at administrering av høye doser midazolam i siste trimester av svangerskapet, under fødselen eller brukt til innledning av anestesi ved keisersnitt, har forårsaket bivirkninger hos mor og foster (aspirasjonsrisiko hos moren, uregelmessigheter i føtal hjerterefleks, hypotoni, dårlig sugerefleks, hypotermi og respirasjonsdepresjon hos den nyfødte).

Dessuten kan barn som er født av mødre som hadde fått langvarig behandling med benzodiazepiner i løpet av siste del av svangerskapet, ha utviklet fysisk avhengighet, og det kan være en viss risiko for at disse vil utvikle abstinenssymptomer i den postnatale perioden.

Midazolam kan derfor brukes under graviditet dersom det er strengt nødvendig, men bruk bør unngås ved keisersnitt.

Hvis midazolam brukes i forbindelse med kirurgiske inngrep nær termin, bør risikoen for den nyfødte tas i betraktning.

Amming

Midazolam går over i morsmelk i små mengder. Ammende mødre bør anbefales å avbryte ammingen i 24 timer etter administrering av midazolam.

Fertilitet

Ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sedasjon, amnesi, nedsatt oppmerksomhet og nedsatt muskelfunksjon kan redusere evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Før pasienten får midazolam, skal han/hun advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner inntil fullstendig restitusjon. Legen bør avgjøre når disse aktivitetene kan gjenopptas.

Det anbefales at pasienten har en ledsager på veien hjem etter utskrivelsen fra sykehuset.

Sannsynligheten for nedsatt årvåkenhet øker ved for lite søvn eller inntak av alkohol.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert i henhold til frekvens ved bruk av følgende konvensjon:

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 ut ifra tilgjengelige data)

Følgende bivirkninger er rapportert (hyppighet ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) ved injeksjon av midazolam:

Forstyrrelser i immunsystemet

Overfølsomhet, angioødem, anafylaktisk sjokk

Psykiatriske lidelser

Forvirringstilstand, desorientering, emosjonelle forstyrrelser og humørforstyrrelser, endringer i libido

Agitasjon*, fiendtlighet*, sinne*, aggressivitet*, opphisselse*

Fysisk avhengighet av legemidlet og abstinenssyndrom, misbruk

Nevrologiske sykdommer

Sedasjon (forlenget og postoperativ), redusert årvåkenhet, somnolens, hodepine, svimmelhet, ataksi, anterograd amnesi. Varigheten av disse bivirkningene er direkte relatert til dosen som administreres. Anterograd amnesi kan fortsatt forekomme etter inngrepet, og i isolerte tilfeller er det rapportert om langvarig amnesi (se pkt. 4.4).

Kramper er hyppigere rapportert hos premature barn og hos nyfødte.

Abstinenskramper.

Ufrivillige bevegelser (herunder tonisk-kloniske bevegelser og muskelskjelvninger)*, hyperaktivitet*.

Hjertesykdommer

Hjertestans, bradykardi, Kounis syndrom**

Karsykdommer

Hypotensjon, vasodilatasjon, tromboflebitt, trombose

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans, dyspné, laryngospasme, hikke

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme, oppkast, forstoppelse, munntørhet

Hud- og underhudssykdommer

Utslett, elveblest, pruritus

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Fatigue, erytem og smerte på injeksjonsstedet

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Fall, frakturer. Risikoen for fall og beinfrakturer øker hos pasienter som samtidig bruker sedativer (inkludert alkoholholdige drikker) og hos eldre.

Sosiale forhold

Angrep*

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

**Særlig etter parenteral administrering

Nedsatt nyrefunksjon: Det er større sannsynlighet for bivirkningsreaksjoner hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Avhengighet: Bruk av midazolam, selv i terapeutiske doser, kan føre til utvikling av fysisk avhengighet. Etter langvarig intravenøs administrering kan seponering, spesielt brå seponering av legemidlet, gi abstinenssymptomer, inkludert abstinenskramper (se pkt. 4.4). Tilfeller av misbruk er rapportert.

Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger har forekommet. Livstruende hendelser er mer sannsynlig hos voksne over 60 år og hos de som allerede har respirasjonssvikt eller nedsatt hjertefunksjon, særlig når injeksjonen gis for raskt eller når det gis en høy dose (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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Som for andre benzodiazepiner, er vanlige bivirkninger døsighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering av midazolam er sjelden livstruende dersom legemidlet tas alene, men kan føre til arefleksi, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon, apné og i sjeldne tilfeller koma.

Dersom koma oppstår, varer det vanligvis noen få timer. Effekten kan være forlenget og klinisk signifikant, spesielt hos eldre. Den respirasjonshemmende effekten av benzodiazepiner er langt mer alvorlig hos pasienter med respiratorisk sykdom.

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

Behandling

I de fleste tilfeller kreves det kun overvåking av vitale funksjoner. Ved behandling av overdosering bør det på intensivavdelingen utvises spesiell oppmerksomhet med hensyn til respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner. Benzodiazepinantagonisten flumazenil er indisert i tilfeller med alvorlig intoksikasjon ledsaget av koma eller respirasjonsdepresjon. Det har en kort halveringstid, og det kreves derfor overvåking av pasienter som har fått flumazenil etter at effekten har avtatt.

Det må utvises forsiktighet ved bruk av flumazenil i tilfeller av overdosering med flere legemidler og hos pasienter med epilepsi som allerede behandles med benzodiazepiner.

Flumazenil bør ikke brukes til pasienter som behandles med trisykliske antidepressiver, epileptogene legemidler, eller til pasienter med EKG-abnormaliteter (QRS- eller QT-forlengelse).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypnotika og sedativer, benzodiazepinderivater, ATC-kode: N05CD08

Midazolam har hypnotiske og sedative egenskaper som karakteriseres ved rask innsettende effekt og kort varighet. Det har også anxiolytiske, antikonvulsive og muskelrelakserende effekter. Midazolam reduserer psykomotorisk funksjon etter enkle og/eller multiple doser, men forårsaker minimale hemodynamiske endringer.

De sentraltvirkende effektene av benzodiazepiner medieres gjennom økt nevrotransmisjon via GABA ved hemmende synapser. I nærvær av benzodiazepiner får GABA-reseptoren økt affinitet for nevrotransmitteren gjennom positiv allosterisk modulering, noe som gir økt aktivitet av frigitt GABA på postsynaptisk transmembran kloridionstrøm.

Kjemisk sett, er midazolam et derivat i imidazobenzodiazepingruppen. Selv om den frie basen er en lipofil forbindelse med lav oppløselighet i vann, gjør basisk nitrogen i posisjon 2 i imidazobenzodiazepinringen det mulig for den aktive delen i midazolam å danne vannoppløselige salter med syrer. Disse danner en stabil og godt tolerert injeksjonsoppløsning. Dette, sammen med rask metabolisme, er grunnen til rask innsettende effekt med kort varighet. Grunnet lav toksisitet, har midazolam et bredt terapeutisk spekter.

Etter intramuskulær eller intravenøs administrering oppstår det anterograd amnesi av kort varighet (pasienten husker ikke hendelser som inntraff under den maksimale virkningen av legemidlet).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

- etter intramuskulær injeksjon

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

- etter rektal administrering

Midazolam absorberes raskt etter rektal administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 30 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 50 %.

Distribusjon

Når midazolam injiseres intravenøst, viser tidskurven for plasmakonsentrasjonen en eller to distinkte distribusjonssfaser.

Distribusjonsvolumet ved steady-state er 0,7-1,2 l/kg.

96 – 98 % av midazolam er bundet til plasmaproteiner. Hovedfraksjonen av plasmaproteinbindingen skyldes albumin.

Det skjer en sakte og ikke-signifikant passasje av midazolam over i cerebrospinalvæsken.

Det er vist at midazolam sakte passerer placenta hos mennesker og inngår i den føtale sirkulasjonen.

Små mengder av midazolam er funnet i morsmelk hos mennesker.

Biotransformasjon

Midazolam elimineres nesten fullstendig ved biotransformasjon.

Den delen av dosen som ekstraheres av leveren, er beregnet til 30 – 60 %.

Midazolam hydroksyleres av cytokrom P450 CYP3A4-og CYP3A5-isozymer, og hovedmetabolitten i urin og plasma er alfa-hydroksymidazolam. Plasmakonsentrasjonene til alfa-hydroksymidazolam er 12 % av modersubstansens. Alfa-hydroksymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrar bare minimalt (ca. 10 %) til effekten av intravenøst administrert midazolam.

Eliminasjon

Hos unge, friske frivillige er halveringstiden for midazolam i området 1,5 – 2,5 timer.

Eliminasjonshalveringstiden for metabolitten er kortere enn 1 time. Derfor synker konsentrasjonen av modersubstans og hovedmetabolitt parallelt etter administrering av midazolam.

Plasmaclearance for midazolam ligger i området 300 – 500 ml/minutt.

Midazolams metabolitter skilles hovedsakelig ut via nyrene: 60 – 80 % av dosen utskilles i urin som glukuronidkonjugert alfa-hydroksymidazolam.

Mindre enn 1 % av dosen gjenfinnes i urinen som uendret legemiddel.

Når midazolam gis som intravenøs infusjon, er eliminasjonskinetikken ikke forskjellig fra kinetikken etter en bolusinjeksjon. Gjentatt administrering av midazolam induserer ikke legemiddelmetaboliserende enzymer.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Eldre

Hos voksne over 60 år kan halveringstiden være forlenget opptil fire ganger.

Barn

Rektal absorpsjonshastighet hos barn er tilsvarende som hos voksne, men biotilgjengeligheten er lavere (5-18 %). Eliminasjonshalveringstiden etter intravenøs og rektal administrering er kortere hos barn i alderen 3-10 år (1-1,5 timer) sammenlignet med voksne. Forskjellen samsvarer med økt metabolsk clearance hos barn.

Nyfødte

Hos nyfødte er eliminasjonshalveringstiden i gjennomsnitt 12 timer, sannsynligvis på grunn av umoden lever, og clearance er redusert (se pkt. 4.4). Nyfødte med asfyksirelatert nedsatt lever- og nyrefunksjon har risiko for å få uventede høye midazolamkonsentrasjoner i serum på grunn av signifikant redusert og variabel clearance.

Overvektige

Gjennomsnittlig halveringstid er lengre hos overvektige pasienter enn hos pasienter som ikke er overvektige (5,9 versus 2,3 timer). Dette skyldes en økning på ca. 50 % i distribusjonsvolumet, justert for total kroppsvekt. Clearance er ikke signifikant ulik hos overvektige og ikke-overvektige pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Clearance hos cirrhotiske pasienter kan være redusert, og eliminasjonen kan være lengre, sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken for ubundet midazolam er ikke endret hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Den svakt farmakologisk aktive hovedmetabolitten av midazolam, 1'-hydroksymidazolamglukuronid, som utskilles via nyrene, akkumuleres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne akkumuleringen kan føre til forlenget sedasjon. Midazolam bør derfor administreres med forsiktighet og titreres til ønsket effekt (se pkt. 4.4).

Alvorlig syke pasienter

Halveringstiden for midazolam forlenges opptil seks ganger hos alvorlig syke pasienter.

Pasienter med hjerteinsuffisiens

Halveringstiden er lengre hos pasienter med kongestiv hjertesvikt sammenlignet med friske personer (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Studier i neonatale mus tyder på at midazolam kan utløse apoptotisk nevrodegenerasjon i musehjerter under utvikling, spesielt ved kombinasjon med andre anestetika. Disse effektene har imidlertid ikke blitt reproduert hos mennesker og dosen brukt hos mus var høyere enn anbefalt dose av midazolam i den neonatale populasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyreoppløsning 10 %
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Midazolam B. Braun kan være uforlikelig med alkaliske parenterale tilberedninger, herunder også oppløsninger til parenteral ernæring med alkalisk pH.

Midazolam må ikke blandes med oppløsninger som inneholder bikarbonat eller andre alkaliske oppløsninger, aminoglykosider, amoksisillin, aminofyllin, fosfater eller fenotiaziner på grunn av kjemisk uforlikelighet og mulighet for utfelling.

Dette legemidlet skal ikke fortynnes i dekstranoppløsninger.

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

I litteraturen er det rapportert at preparater med midazolam har vært uforlikelige med injeksjonspreparater som inneholdt følgende virkestoffer:

aciclovir	imipenem
albumin	mezlocillinatrium
alteplase (human plasminogenaktivator)	omeprazolnatrium
amoksicillinatrium	fenobarbitalnatrium
acetazolamidnatrium	fenytoinnatrium
bumetanid	perfenazinenantat
deksametason-21-dihydrogenfosfat	kaliumkanrenoate
diazepam	ranitidinhydroklorid
dimenhydrinat	natriumhydrokortison-21-hydrogensuksinat
dinatriummetotreksat	sulbaktamnatrium/ampicillinatrium
enoksimon	teofyllin
flekainidacetat	tiopentalnatrium
fluorouracil	trimetoprim/sulfametoksazol
folinsyre	trometamol
foskarnetnatrium	urokinase
furosemidnatrium	

6.3 Holdbarhet

– uåpnet

Glassampuller: 3 år
Plastampuller, polyetylen: 2 år

– etter anbrudd

Dette legemidlet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

– etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved romtemperatur og i 3 dager ved 5 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør fortynninger brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og oppbevaringsbetingelsene brukerens ansvar, og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar beholderne i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Ampuller av fargeløst glass type I,
Innhold: 1 ml,
Pakningsstørrelser: pakninger med 10 ampuller
- Ampuller av fargeløst glass type I,
Innhold: 10 ml,
Pakningsstørrelser: pakninger med 5 eller 10 ampuller
- Gjennomsiktige polyetylenampuller (polyetylen med lav tetthet, LDPE), (lavtetthetspolyetylen, LDPE),
Innhold: 10 ml,
Pakningsstørrelser: pakninger med 4, 10 eller 20 ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Legemidlet leveres i beholdere til engangsbruk. Ubrukt innhold i åpne beholdere må kastes umiddelbart.

Midazolam B. Braun kan fortynnes i

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning,
- 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning,
- Ringeroppløsning og
- Hartmanns oppløsning,

til en endelig konsentrasjon på 15 mg midazolam per 100 – 1000 ml infusjonsvæske.

Forlikelighet med andre oppløsninger må kontrolleres før blanding.

Skal bare brukes hvis oppløsningen er klar og fargeløs og beholderen og dens lukkeanordning ikke er skadet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Tyskland

Postadresse:

34209 Melsungen, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4297

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 12. mai 2011

10. OPPDATERINGSDATO

20.10.2023