

1. LEGEMIDLETS NAVN

Midazolam Accord 1 mg/ml, injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning
Midazolam Accord 5 mg/ml, injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 1 mg midazolam (som midazolamhydroklorid)

Volum	5 ml
Mengde midazolam	5 mg

Hjelpestoff: Inneholder 3,53 mg natrium (som natriumklorid) per ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

Hver ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg midazolam (som midazolamhydroklorid)

Volum	1 ml	3 ml	10 ml
Mengde midazolam	5 mg	15 mg	50 mg

Hjelpestoff: Inneholder 1,96 mg natrium (som natriumklorid) per ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

1 mg/ml: Klar, fargeløs til lysegul oppløsning med en pH i området 2,9 – 3,7 og en osmolalitet på 270 mOsm/kg til 330 mOsm/kg.

5 mg/ml: Klar, fargeløs til lysegul oppløsning med en pH i området 2,9 – 3,7 og en osmolalitet på 170 mOsm/kg til 230 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Midazolam er en korttidsvirkende, søvninduserende aktiv substans som er indisert for:

Voksne:

- Sedasjon med opprettholdt bevissthet før og under terapeutiske prosedyrer med eller uten lokalbedøvelse.
- Anestesi
 - Premedikasjon før innledning av anestesi
 - Innledning av anestesi

– Som en sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi.

- Sedasjon på intensivbehandling

Barn:

- Sedasjon med opprettholdt bevissthet før og under terapeutiske prosedyrer med eller uten lokalbedøvelse.
- Anestesi
 - Premedikasjon før innledning av anestesi
- Sedasjon på intensivbehandling

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Midazolam er et kraftig sedativt middel som krever titrering og langsom administrasjon. Titrering anbefales sterkt for å oppnå ønsket sedasjon på en trygg måte i henhold til kliniske behov, fysisk status, alder og andre medisiner. Hos voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter og barn, bør dosen bestemmes med forsiktighet og risikofaktorer relatert til hver enkelt pasient må tas i betraktning. Standarddoseringer er angitt i tabell 1 og ytterligere detaljer er angitt i teksten etter tabell 1.

Tabell 1: Standarddoseringer av Midazolam

Indikasjon	Voksne < 60 år	Voksne ≥ 60 år / svekket eller kronisk syke	Barn
Sedasjon med opprettholdt bevissthet	i.v. Initialdose: 2 – 2,5 mg Titreringsdoser: 1 mg Total dose: 3,5-7,5 mg	i.v. Initialdose: 0,5-1 mg Titreringsdoser: 0,5-1 mg Total dose: <3,5 mg	i.v. til pasienter 6 måneder-5 år Initialdose: 0,05-0,1 mg/kg Total dose: <6 mg i.v. til pasienter i alderen 6-12 år Initialdose: 0,025-0,05 mg/kg Total dose: <10 mg rektalt > 6 måneder 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1–15 år 0,05-0,15 mg/kg
Anestesi premedikasjon	i.v. 1 -2 mg gjentas i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Initialdose: 0,5mg langsom opptitrering etter 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
Anestesi innledning	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 uten premedikasjon)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 uten premedikasjon)	
Sedativ komponent i kombinasjonsanestesi	i.v. Intermitterende doser på 0,03-0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusjon med 0,03-0,1 mg/kg/time	i.v. Lavere doser enn det som er anbefalt for voksne <60 år	

Sedasjon på intensivavdeling	i.v. Initialdose: 0,03-0,3 mg/kg i trinn på 1-2,5 mg Vedlikeholdsdose: 0,03-0,2 mg/kg/time	i.v. til nyfødte født før 32. svangerskapsuke 0,03 mg/kg/time i.v. til nyfødte født etter 32. svangerskapsuke og barn opptil 6 måneder 0,06 mg/kg/time i.v. til pasienter > 6 måneders alder Initialdose: 0,05-0,2 mg/kg Vedlikeholdsdose: 0,06-0,12 mg/kg/time
------------------------------	---	---

Dosering for sedasjon med opprettholdt bevissthet

For sedasjon med opprettholdt bevissthet, forut for diagnostisk eller kirurgisk intervensjon, administreres midazolam i.v. Dosen må individualiseres og titreres og skal ikke administreres ved rask injeksjon eller enkelt bolusinjeksjon. Sedasjonen inntretr individuelt, avhengig av pasientens fysiske tilstand og spesielle omstendigheter ved doseringen (dvs. administrasjonshastighet og dosestørrelse). Om nødvendig kan senere doser administreres etter individuelle behov. Virkningen inntretr omtrent 2 minutter etter injeksjonen. Maksimal effekt inntretr etter omtrent 5-10 minutter.

Voksne

Intravenøs injeksjon med midazolam bør gis langsomt med en hastighet på ca.1 mg/30 sekunder.

Til voksne under 60 år gis en initial dose på 2-2,5 mg 5-10 minutter før prosedyren starter. Ytterligere doser på 1 mg kan gis etter behov. Gjennomsnittlig total dose ligger i området 3,5-7,5 mg. En total dose over 5 mg er vanligvis ikke nødvendig.

Til voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter må initialdosen reduseres til 0,5-1,0 mg og gis 5-10 minutter før prosedyren starter. Ytterligere doser på 0,5-1 mg kan gis etter behov. Siden det kan ta lenger tid å nå maksimal effekt hos disse pasientene, må tilleggsdoser av midazolam titreres svært langsomt og forsiktig. Det er vanligvis ikke nødvendig med total dose over 3,5 mg.

Barn

Intravenøs administrasjon: midazolam må titreres langsomt til ønsket klinisk effekt.

Initialdosen av midazolam bør administreres over 2-3 minutter. Man bør vente ytterligere 2-5 minutter for en fullstendig evaluering av den sedative effekten, før man starter prosedyren eller gjentar dosen. Hvis ytterligere sedasjon er nødvendig, fortsett med trinnvis titrering inntil passende sedasjonsnivå er nådd. Spedbarn og småbarn under 5 år kan trenge betydelig høyere doser (mg/kg) enn eldre barn og ungdommer.

- Barn under 6 måneder: barn under 6 måneder er spesielt sårbare for luftveisobstruksjon og hypoventilering. Av denne grunn anbefales ikke sedasjon med opprettholdt bevissthet for barn under 6 måneder.
- Barn fra 6 måneder til 5 år: initialdose 0,05-0,1 mg/kg. En total dose opptil 0,6 mg/kg kan være nødvendig for å oppnå ønsket endepunkt, men den totale dosen bør ikke være over 6 mg. Forlenget sedasjon og risiko for hypoventilasjon kan kobles til høyere doser.

- Barn fra 6-12 år: initialdose 0,025-0,05 mg/kg. En total dose på opptil 0,4 mg/kg til maksimalt 10 mg kan være nødvendig. Forlenget sedasjon og risiko for hypoventilasjon kan forekomme med høyere doser.
- Barn fra 12-16 år: dosering som for voksne.

Rektal administrasjon: den totale dosen av midazolam varierer vanligvis fra 0,3-0,5 mg/kg. Rektal administrering av løsningen i ampullen utføres ved hjelp av en plastapplikator som festes på enden av sprøyten. Hvis volumet som skal administreres er for lite, kan det tilsettes vann opp til et totalt volum på 10 ml. Den totale dosen bør administreres på en gang og gjentatt rektal administrasjon bør unngås.

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

Dyp i.m. administrasjon: dosene som brukes varierer mellom 0,05-0,15 mg/kg. En total dose over 10,0 mg er vanligvis ikke nødvendig. Denne administrasjonsmåten bør kun brukes i unntakstilfeller. Rektal administrasjon er å foretrekke, da i.m. injeksjon er smertefullt.

Til barn som veier mindre enn 15 kg anbefales ikke midazolamoppløsninger med høyere konsentrasjon enn 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Dosering ved anestesi

Premedikasjon

Premedikasjon med midazolam som gis umiddelbart før en prosedyre, forårsaker sedasjon (induserer søvnighet eller døsighet og mindre nervøsitet) og preoperativ nedsatt hukommelse.

Midazolam kan også administreres sammen med antikolinergika. For denne indikasjonen bør midazolam administreres i.v. eller i.m., dypt i en stor muskel, 20-60 minutter før innledning av anestesi eller fortrinnsvis rektalt til barn (se under). Nøye og kontinuerlig overvåkning av pasientene etter at premedikasjon er gitt er svært viktig, da individuell følsomhet varierer og symptomer på overdose kan forekomme.

Voksne

For preoperativ sedasjon, og for å nedsette hukommelsen for preoperative hendelser, er anbefalt dose for voksne med ASA Physical Status I & II og under 60 år, 1-2 mg i.v. gjentatt etter behov, eller 0,07-0,1 mg/kg gitt dypt i.m. Dosen må reduseres og individualiseres når midazolam gis til voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter. Anbefalt initial i.v. dose er 0,5 mg, som bør titreres langsomt opp etter behov. Det anbefales en dose på 0,025-0,05 mg/kg gitt dypt i.m. Dersom det samtidig gis narkotika bør midazolamdosen reduseres. Vanlig dose er 2-3 mg.

Pediatrike pasienter

Nyfødte og barn opptil 6 måneder:

Bruk til barn under 6 måneder anbefales ikke, på grunn av utilstrekkelige data.

Barn over 6 måneder

Rektal administrasjon: Den totale dosen av midazolam, som vanligvis varierer mellom 0,3-0,5 mg/kg, bør administreres 15-30 minutter før anestesi induseres. Rektal administrasjon av løsningen i ampullen utføres ved hjelp av en plastapplikator som festes på enden av sprøyten.

Hvis volumet som skal administreres er for lite, kan det tilsettes vann opp til et totalt volum på 10 ml.

Dyp i.m. administrasjon: Siden dyp i.m. injeksjon er smertefullt, bør denne metoden kun velges i unntakstilfeller. Rektal administrasjon er å foretrekke. Det er imidlertid vist at en dosering av midazolam fra 0,08 til 0,2 mg/kg gitt dypt i.m. er effektivt og sikkert. Til barn mellom 1-15 år er det nødvendig med forholdsvis høyere doser enn til voksne, i forhold til kroppsvekt.

Til barn som veier mindre enn 15 kg anbefales ikke midazolamoppløsninger med høyere konsentrasjon enn 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Innledning av anestesi

Voksne

Hvis midazolam brukes til innledning av anestesi før andre anestesimidler er gitt, vil den individuelle responsen variere. Dosen bør titreres til ønsket effekt i forhold til pasientens alder og kliniske status. Når midazolam brukes før eller i kombinasjon med andre midler gitt i.v. eller til inhalasjon til innledning av anestesi, bør den initiale dosen av hvert middel reduseres vesentlig, noen ganger ned til 25 % av vanlig initialdose for individuelle midler.

Ønsket anestesinivå nås ved trinnvis titrering. Intravenøse innledningsdoser av midazolam bør gis langsomt og trinnvis. Hvert trinn, som ikke bør overstige 5 mg bør injiseres over 20-30 sekunder, og det bør gå 2 minutter mellom hver dose.

Til premedisinerte voksne under 60 år, er det vanligvis nok med en intravenøs dose på 0,15 – 0,2 mg/kg.

Til ikke-premedisinerte voksne under 60 år, kan dosen være høyere (0,3-0,35 mg/kg i.v.). Hvis det er nødvendig for å fullføre innledningen kan gjentatte doser, som er omtrent 25 % av pasientens initiale dose, brukes. Innledning kan i stedet fullføres med inhalasjonsanestetika. I resistente tilfeller kan en total dose på opptil 0,6 mg/kg brukes til innledning, men slike større doser kan forlenge oppvåkningstiden.

Hos premedisinerte voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter, bør dosen reduseres vesentlig, f.eks. ned til 0,05-0,15 mg/kg gitt i.v. over 20-30 sekunder og med 2 minutters pause for å vurdere effekten.

Ikke-premedisinerte voksne over 60 år trenger vanligvis mer midazolam til innledning, en initial dose på 0,15-0,3 mg/kg anbefales. Ikke-premedisinerte pasienter med alvorlig systemisk sykdom eller annen svekkelse, trenger vanligvis mindre midazolam til innledning. En initial dose på 0,15-0,25 mg/kg er vanligvis tilstrekkelig.

Sedativ komponent ved kombinert anestesi

Voksne

Midazolam kan gis som en sedativ komponent ved kombinert anestesi, enten ved ytterligere, intermitterende små i.v. doser (fra 0,03-0,1 mg/kg) eller ved kontinuerlig intravenøs infusjon av midazolam (i området mellom 0,03-0,1 mg/kg/time), vanligvis i kombinasjon med

analgetika. Dosen og intervallet mellom dosene varierer i forhold til pasientens individuelle reaksjon.

Til voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter, vil det være nødvendig med lavere vedlikeholdsdose.

Sedasjon på intensivavdeling

Ønsket sedasjonsnivå oppnås med trinnvis titrering av midazolam, etterfulgt av enten kontinuerlig infusjon eller intermitterende bolusdoser etter behov, klinisk status, alder og annen medisinerings (se pkt. 4.5).

Voksne

Intravenøs initialdose: 0,03-0,3 mg/kg bør gis langsomt og trinnvis. Hvert trinn på 1-2,5 mg bør injiseres over 20-30 sekunder, og det bør gå 2 minutter mellom hver dose. Til pasienter med hypovolemi, vasokonstriksjon eller hypotermi, bør initialdosen reduseres eller utelates.

Når midazolam gis sammen med potente analgetika, bør sistnevnte gis først slik at den sedative effekten av midazolam trygt kan titreres på toppen av eventuell sedasjon som er forårsaket av analgetika.

Intravenøs vedlikeholdsdose: dosen kan variere fra 0,03-0,2 mg/kg/time. Til pasienter med hypovolemi, vasokonstriksjon eller hypotermi bør vedlikeholdsdosen reduseres. Sedasjonsnivået bør vurderes regelmessig. Ved sedasjon over lang tid, kan toleranse utvikles og det kan være nødvendig å øke dosen.

Nyfødte og barn opptil 6 måneder:

Midazolam bør gis som kontinuerlig i.v. infusjon. Start 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 barn opptil 6 måneder.

Intravenøse initialdoser anbefales ikke til premature spedbarn, nyfødte og barn opptil 6 måneder. I stedet kan infusjonen løpe fortere i de første timene for å etablere terapeutisk plasmakonsentrasjon. Infusjonshastigheten bør vurderes regelmessig og nøye, særlig etter de første 24 timene, slik at lavest mulig effektiv dose administreres og reduserer potensialet for akkumulasjon av legemiddel.

Nøye overvåkning av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning er nødvendig.

Barn over 6 måneder

Til intuberte og ventilerte barn, bør det gis en initialdose på 0,05-0,2 mg/kg i.v., langsomt over minst 2-3 minutter for å oppnå ønsket klinisk effekt. Midazolam bør ikke administreres raskt intravenøst. Initialdosen følges opp av kontinuerlig i.v. infusjon ved 0,06-0,12 mg/kg/time (1 til 2 µg/kg/min). Infusjonshastigheten kan økes eller minskes (vanligvis med 25 % av starthastigheten eller senere infusjonshastighet) etter behov, eller supplerende i.v. doser av midazolam kan gis for å øke eller opprettholde ønsket effekt.

Når det startes infusjon med midazolam til hemodynamisk ustabile pasienter, bør den vanlige initialdosen titreres trinnvis og pasienten må overvåkes for hemodynamisk ustabilitet, for eksempel hypotensjon. Disse pasientene er også utsatt for den respirasjonsdempende effekten av midazolam og krever nøye overvåkning av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Til premature spedbarn, nyfødte og barn som veier mindre enn 15 kg anbefales ikke midazolamoppløsninger med høyere konsentrasjon enn 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Bruk hos spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml / min) kan midazolam ledsages av mer uttalt og langvarig sedering, inkludert klinisk relevant respirasjons- og kardiovaskulær depresjon. Midazolam bør derfor doseres nøye i denne pasientpopulasjonen og titreres for ønsket effekt (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <10ml/min), vil farmakokinetikken for ubundet midazolam etter en enkelt i.v. dose være lik den som rapporteres for friske frivillige. Etter lengre tids infusjon hos pasienter på intensivavdeling, vil imidlertid gjennomsnittlig varighet av sedativ effekt hos pasienter med nyresvikt være betydelig forlenget, sannsynligvis på grunn av akkumulering av 1'-hydroksymidazolam glukuronid (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon:

Nedsatt leverfunksjon reduserer utskillelsen av i.v. midazolam med en påfølgende økning av terminal halveringstid. Derfor kan den kliniske effekten bli sterkere og vare lenger hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nødvendig dose av midazolam må kanskje reduseres, og adekvat overvåkning av vitale tegn bør etableres. (Se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Se ovenfor og pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, benzodiazepiner eller overfor et eller flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler ved bruk

Midazolam bør administreres kun av erfarne leger i omgivelser som har utstyr for overvåkning og støtte av respiratorisk og kardiovaskulær funksjon og av helsepersonell som har trening i gjenkjenning og behandling av forventede bivirkninger, inkludert hjerte-lungeredning.

Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger er rapportert. Disse inkluderer nedsatt respirasjon, apné, respirasjonsstans og/eller hjerrestans. Slike livstruende hendelser er mer sannsynlig dersom injeksjonen gis for raskt eller når det gis en høy dose (se pkt. 4.8).

Benzodiazepiner anbefales ikke til primærbehandling av psykotisk sykdom.

Spesielle forholdsregler er nødvendig for innledning av sedasjon med opprettholdt bevissthet hos pasienter med nedsatt lungefunksjon.

Barn under 6 måneder er spesielt sårbare for luftveisobstruksjon og hypoventilasjon, derfor må titrering skje trinnvis til klinisk effekt og nøye overvåkning av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning er viktig.

Når midazolam brukes som premedikasjon, er det nødvendig å observere pasienten nøye etter administrering, siden individuell følsomhet varierer og symptomer på overdose kan forekomme.

Spesielle forholdsregler må tas når midazolam gis til høyrisikopasienter:

- voksne over 60 år
- kronisk syke eller svekkede pasienter.
- pasienter med kronisk respirasjonssvikt
- pasienter med kronisk nyresvikt
- pasienter med nedsatt leverfunksjon (benzodiazepiner kan presipitere eller forverre encefalopati hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon)
- pasienter med nedsatt hjertefunksjon
- barn, særlig de som er kardiovaskulært ustabile

Disse høyrisikopasientene krever lavere dosering (se pkt. 4.2) og bør overvåkes kontinuerlig for tidlige tegn på endringer i vitale funksjoner.

Som med alle CNS-hemmende midler eller midler som har muskelrelakserende egenskaper, må det utvises særlig forsiktighet når midazolam gis til pasienter med myasthenia gravis.

Toleranse

Det er rapportert noe reduksjon i effekt når midazolam brukes over lang tid til sedasjon på intensivavdelinger.

Avhengighet

Når midazolam brukes til sedasjon over lang tid på intensivavdeling, må det tas i betraktning at det kan utvikles fysisk avhengighet av midazolam. Risikoen for avhengighet øker med dosen og varigheten av behandlingen. Den er også større hos pasienter med tidligere alkohol- og/eller legemiddelmisbruk (se pkt. 4.8).

Abstinenssymptomer

Under langvarig behandling med midazolam på intensivavdeling, kan det utvikles fysisk avhengighet. Derfor vil brå seponering av behandlingen medføre abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan forekomme: hodepine, diaré, muskelsmerter, ekstrem angst, spenning, rastløshet, forvirring, irritabilitet, søvnforstyrrelser i forbindelse med søvnløshet, humørsvingninger, hallusinasjoner og kramper. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: depersonalisering, nummenhet og prikking i ekstremitetene, overfølsomhet for lys, støy og fysisk kontakt. Siden risikoen for abstinenssymptomer er størst etter brå seponering av behandlingen, anbefales det å redusere dosen gradvis.

Amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme ved terapeutiske doser (ofte er denne effekten svært ønskelig i situasjoner som forut for og under kirurgiske og diagnostiske prosedyrer),

varigheten av den står i direkte forhold til den gitte dosen, og risikoen øker ved høyere doser. Vedvarende amnesi kan forårsake problemer for polikliniske pasienter, som er planlagt utskrevet etter prosedyren. Etter å ha fått midazolam parenteralt, bør pasientene kun utskrives fra sykehuset eller klinikken dersom de har ledsager.

Paradoksale reaksjoner

Paradoksale reaksjoner, som rastløshet, agitasjon, irritabilitet, ufrivillige bevegelser (inkludert toniske/kloniske kramper og muskeltremor), hyperaktivitet, fiendtlighet, villfarelse, sinnereaksjon, aggressivitet, angst, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende atferd og andre uheldige atferdseffekter, paroksysmal opphisselse og angrep, er rapportert å forekomme med midazolam. Disse reaksjonene kan forekomme ved høye doser og/eller når injeksjonen er gitt raskt. Den høyeste insidensen av slike reaksjoner er rapportert hos barn og eldre. I tilfelle disse reaksjonene bør seponering av legemidlet vurderes.

Endret utskillelse av midazolam

Utskillelsen av midazolam kan endres hos pasienter som får stoffer som hemmer eller induserer CYP3A4 og dosen av midazolam kan trenge tilsvarende justering (se pkt. 4.5).

Utskillelsen av midazolam kan også være forsinket hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, hjertesvikt og hos nyfødte (se pkt. 5.2).

Søvnapné

Midazolam-ampuller skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med søvnapné-syndrom, og pasienter bør overvåkes regelmessig.

Premature spedbarn og nyfødte

På grunn av økt risiko for apné, tilrådes ekstrem forsiktighet ved sedasjon av premature og tidligere premature, ikke intuberte pasienter. Nøye overvåkning av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning er nødvendig.

Rask injeksjon bør unngås hos nyfødte.

Nyfødte har redusert og/eller umoden organfunksjon og er også sårbare for alvorlige og/eller forlengede respiratoriske effekter av midazolam.

Hemodynamiske bivirkninger er rapportert hos barn med kardiovaskulær instabilitet, rask intravenøs administrasjon bør unngås hos disse pasientene.

Pediatriske pasienter under 6 måneder:

Hos disse pasientene er midazolam kun indisert for sedasjon på intensivavdeling.

Barn under 6 måneder er spesielt sårbare for luftveisobstruksjon og hypoventilasjon, derfor må titrering skje trinnvis til klinisk effekt, og nøye overvåkning av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning er viktig (se også avsnittet "Premature nyfødte og nyfødte" ovenfor).

Samtidig bruk av alkohol/CNS-hemmende midler:

Midazolam bør ikke brukes sammen med alkohol og/eller CNS-hemmende midler. Slik samtidig bruk kan potensere den kliniske effekten av midazolam, muligens inkludert alvorlig sedasjon som kan føre til koma eller død eller klinisk relevant respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Anamnese for alkohol- eller stoffmisbruk:

Midazolam, som andre benzodiazepiner, bør unngås hos pasienter med tidligere alkohol- eller stoffmisbruk.

Utskrivningskriterier

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er praktisk talt 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Midazolam metaboliseres av CYP3A4 og CYP3A5.

Midler som hemmer eller induserer CYP3A4, kan potensielt øke eller senke plasmakonsentrasjonen og dermed virkningen av midazolam, noe som kan kreve tilsvarende dosejustering.

Farmakokinetiske interaksjoner med stoffer som hemmer eller induserer CYP3A4 er mer uttalt ved peroral administrasjon enn ved i.v. administrasjon av midazolam, særlig siden CYP3A4 også finnes i øvre gastrointestinaltraktus. Dette er fordi både systemisk clearance og tilgjengelighet vil endres ved peroral administrasjon, mens for parenteral administrasjon vil kun endringen i systemisk clearance ha påvirkning.

Etter en enkelt dose i.v. midazolam, vil virkningen på maksimal klinisk effekt på grunn av hemming av CYP3A4 være mindre, mens varigheten av effekten kan være langvarig. Ved langvarig dosering av midazolam, vil imidlertid både styrke og varighet av effekt økes dersom CYP3A4 hemmes.

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

Når administrert sammen med en CYP3A4-hemmer, kan de kliniske virkningene av midazolam være sterkere og mer langvarige, og en lavere dose kan være nødvendig. Merk at administrasjon av midazolam i høye doser eller over lang tid til pasienter som får sterke CYP3A4-hemmere, f.eks. under intensivbehandling, kan resultere i langvarig hypnotisk virkning, forsinket tilfriskning og nedsatt respirasjonsfunksjon, og det kan derfor være nødvendig med dosejustering. Det anbefales å nøye overvåke de kliniske effektene og vitale tegn under bruk av midazolam sammen med en CYP3A4-hemmer. Interaksjoner mellom midazolam og legemidler som hemmer CYP3A4 er listet i tabell 2.

Effekten av midazolam kan være svakere og av kortere varighet ved administrering sammen med en CYP3A-indusator og en høyere dose kan bli nødvendig. Interaksjoner mellom midazolam og legemidler som induserer CYP3A4 er listet i tabell 3.

Det bør tas i betraktning at induksjonsprosessen trenger flere dager for å nå maksimal virkning og også flere dager for å forsvinne. I motsetning til behandling over flere dager med

en induser, forventes korttidsbehandling å resultere i mindre tydelige legemiddelinteraksjoner med midazolam. Ved sterk CYP3A4-induksjon kan relevant induksjon forekomme også etter korttidsbehandling, og kan ikke utelukkes.

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

Legemidler som hemmer CYP3A:

Azolfungicider:

- Ketokonazol og vorikonazol økte plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam henholdsvis 5 ganger og 3-4 ganger, mens den terminale halveringstiden økte med omtrent 3 ganger. Hvis parenteral midazolam administreres samtidig med den sterke CYP3A-hemmeren ketokonazol, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåkning og tilfredsstillende medisinsk behandling i tilfelle av respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedering. Forskjøvet dosering og dosejustering bør vurderes, særlig hvis mer enn en enkel i.v. dose av midazolam blir gitt. Den samme anbefalingen kan gjelde også for andre azol-antifungale midler (se videre), da økt sedativ effekt av i.v. midazolam, selv om mindre, er rapportert.
- Flukonazol og itrakonazol økte begge plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam med 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 plasmakonsentrasjoner av intravenøs midazolam med omtrent 2 ganger.

Det er viktig å huske at dersom midazolam gis oralt, vil dets eksponering være drastisk høyere enn det som er nevnt ovenfor, spesielt med ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol.

Midazolam ampuller er ikke indisert for oral administrasjon.

Makrolide antibiotika

- Erytromycin resulterte i en økning i plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam med omtrent 1,6-2 ganger assosiert med en økning av den terminale halveringstiden for midazolam med 1,5-1,8 ganger.
- Klaritromycin økte plasmakonsentrasjonene av midazolam med opp til 2,5 ganger assosiert med en økning i terminal halveringstid med 1,5-2 ganger.

Ytterligere informasjon fra oral midazolam

- Telitromycin økte plasmanivået av oral midazolam 6 ganger.
- Roksitromycin: Selv om ingen informasjon om roksitromycin med i.v. midazolam er tilgjengelig, indikerer den milde effekten på den terminale halveringstiden for oral midazolam tablett, en økning på 30 %, at effekten av roksitromycin på intravenøs midazolam kan være mindre.

Intravenøse anestetika

Disposisjon av intravenøs midazolam ble også endret av intravenøs propofol (AUC og halveringstid økte med 1,6 ganger).

Proteasehemmere

- Sakinavir og andre hiv-proteasehemmere: Samtidig administrering med

proteasehemmere kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av midazolam. Ved samtidig administrering med ritonavir-boostet lopinavir, økte plasmakonsentrasjoner av intravenøs midazolam med 5,4 ganger, assosiert med en tilsvarende økning i terminal halveringstid. Hvis parenteral midazolam gis sammen med hiv-proteasehemmere, bør behandlingen følge beskrivelsen som er gitt ovenfor for azol-antifungale midler, ketokonazol.

- Proteasehemmere av hepatitt C-virus (HCV): Boceprevir og telaprevir reduserer midazolam-clearance. Denne effekten resulterte i en 3,4 gangers økning av midazolam AUC etter i.v. administrering og forlenget eliminasjonshalveringstiden fire ganger.

Ytterligere informasjon fra oral midazolam

- Basert på data for andre CYP3A4-hemmere, forventes plasmakonsentrasjoner av midazolam å være betraktelig høyere når midazolam gis oralt. Proteasehemmere bør derfor ikke bli gitt samtidig med oralt administrert midazolam.

Kalsiumkanalblokkere

- Diltiazem: En enkelt dose av diltiazem gitt til pasienter som gjennomgikk koronar bypass-operasjon, økte plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam med omtrent 25 %, og den terminale halveringstiden ble forlenget med 43 %. Dette var mindre enn den 4 gangers økningen som ble observert etter oral administrering av midazolam.

Ytterligere informasjon fra oral midazolam

- Verapamil økte plasmakonsentrasjonene av oral midazolam med 3 ganger. Den terminale halveringstiden for midazolam ble økt med 41 %.

Histamin-2 reseptorantagonister

- Cimetidin økte plasmakonsentrasjonen av midazolam ved steady state med 26 %.

Ulike legemidler/urter

- Atorvastatin resulterte i en 1,4 ganger økning i plasmakonsentrasjoner av i.v. midazolam sammenlignet med kontrollgruppen.
- Intravenøs fentanyl er en svak hemmer av eliminering av midazolam: AUC og halveringstid for i.v. midazolam ble økt 1,5 ganger i nærvær av fentanyl.

Ytterligere informasjon fra oral midazolam

- Nefazodon økte plasmakonsentrasjonene av oral midazolam med 4,6 ganger med en økning av den terminale halveringstiden med 1,6 ganger.
- Tyrosinkinasehemmere har vist seg å være potente hemmere av CYP3A4 *in vitro* (imatinib, lapatinib) eller *in vivo* (idelalisib). Etter samtidig administrering av idelalisib, ble oral eksponering for midazolam økt i gjennomsnitt 5,4 ganger.
- Dosen av NK1-reseptorantagonister (aprepitant, netupitant, casoprepitant) økte avhengig plasmakonsentrasjon av oral midazolam til omtrent 2,5-3,5 ganger og den terminale halveringstiden økte med omtrent 1,5-2 ganger.
- For en rekke legemidler eller urtemedisiner ble det observert en svak interaksjon med eliminering av midazolam med samtidig endring i eksponering (< dobbelt så stor endring i AUC) (everolimus, cyclosporin, simeprevir, propiverin). Disse svake interaksjonene forventes å bli ytterligere svekket etter i.v. administrasjon.
- Fluvoksamin økte plasmakonsentrasjonene av oral midazolam litt (28 %), mens halveringstiden ble fordoblet.

- Klorzoksazon reduserer forholdet mellom den CYP3A-genererte metabolitten 1-hidroksymidazolam (også kjent som alfa-hidroksymidazolam) til midazolam på grunn av sin CYP3A-hemmende effekt.

Legemidler som induserer CYP3A

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam med omtrent 60 % etter 7 dagers rifampicin 600 mg o.f. Den terminale halveringstid ble redusert med omtrent 50-60 %.
- Tikagrelor er en svak CYP3A-indusator og har bare små effekter på intravenøst administrert midazolam (-12 %) og 4-hidroksymidazolam (-23 %) eksponering.

Ytterligere informasjon fra oral midazolam

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonen av oralt midazolam med 96 % hos friske personer, og dets psykomotoriske effekter gikk nesten helt tapt.
- Karbamazepin/fenytoin: Gjentatte doser av karbamazepin eller fenytoin resulterte i en reduksjon i plasmakonsentrasjonene av oralt midazolam med opptil 90 % og en forkorting av den terminale halveringstiden med 60 %.
- Den meget sterke CYP3A4-induksjonen observert etter mitotan eller enzalutamide resulterte i en dyp og langvarig reduksjon av midazolam-nivåer hos kreftpasienter. AUC for oralt administrert midazolam ble redusert til henholdsvis 5 % og 14 % av normale verdier.
- Clobazam og efavirenz er svake indukere av midazolam metabolisme og reduserer AUC for moderforbindelsen med omtrent 30 %. Det er en resulterende 4-5 ganger økning i forholdet mellom den aktive metabolitten (1'-hydroksymidazolam) til moderforbindelsen, men den kliniske betydningen av dette er ukjent.
- Vemurafenib modulerer CYP-isozymer og induserer CYP3A4 mildt: Gjentatt doseadministrasjon resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon i oral eksponering for midazolam på 32 % (opptil 80 % hos individer).

Urter og mat

- Johannesurt reduserte plasmakonsentrasjonen av midazolam med omtrent 20-40 %, sammen med en reduksjon i terminal halveringstid på omtrent 15-17 %. Den CYP3A4-induserende effekten vil variere avhengig av det spesifikke johannesurt-ekstraktet.
- Echinacea purpurea rotekstrakt reduserer i.v. plasmakonsentrasjoner av midazolam med 20 % (AUC), og halveringstiden med omtrent 42 %.

Ytterligere informasjon fra oral midazolam

- Quercetin (finnes også i ginkgo biloba) og panax ginseng har begge svake enzyminduserende effekter og reduserer eksponering for midazolam etter oral administrering med omtrent 20-30 %.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner (DDI)

Samtidig administrering av midazolam med andre sedativa/hypnotika og CNS-hemmende midler, inkludert alkohol, øker sannsynligheten for økt sedasjon og nedsatt respirasjon. Eksempler på slike midler er opiater (enten de brukes som analgetika, antitussiva eller substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner som brukes som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sederende antidepressiva, eldre H1-antihistaminer og sentralt virkende antihypertensiva.

Alkohol kan medføre vesentlig øket sedativ virkning av midazolam. Alkoholinntak bør frarådes på det sterkeste ved administrasjon av midazolam (se pkt. 4.4).

Midazolam reduserer den minste alveolære konsentrasjonen (MAC) av inhalasjonsanestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av midazolam hos gravide kvinner til å vurdere sikkerhet under graviditet.

Dyrestudier indikerer ikke teratogen effekt, men skade på fosterutvikling er observert som med andre benzodiazepiner. En økt risiko for medfødt misdannelse forbundet med bruk av benzodiazepiner i første trimester av svangerskapet er antydnet.

Ved administrasjon av høye doser midazolam i svangerskapets siste trimester, under fødsel og når det brukes som innledningsmiddel for anestesi ved keisersnitt, er det rapportert bivirkninger hos mor eller foster (inhalasjonsfare for mor, uregelmessig hjerteraksjon hos fosteret, hypotoni, dårlig suging, hypotermi og nedsatt respirasjon hos den nyfødte). Dessuten kan nyfødte av mødre som har fått benzodiazepiner regelmessig gjennom hele siste del av svangerskapet, ha utviklet fysisk avhengighet og ha en viss risiko for å utvikle abstinenssymptomer etter fødselen.

Derfor kan midazolam brukes under svangerskap hvis det er strengt nødvendig, men det bør helst ikke brukes til keisersnitt.

Risikoen for den nyfødte bør tas i betraktning dersom det må gis midazolam for et kirurgisk inngrep nær termin.

Amming

Midazolam går over i morsmelken i små mengder. Ammende mødre bør tilrås å avstå fra amming i 24 timer etter administrasjon av midazolam.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Midazolam påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner i stor grad.

Sedasjon, amnesi, nedsatt oppmerksomhet og svekket muskulær funksjon kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner negativt. Før pasienten får midazolam, bør han/hun advares om ikke å kjøre eller bruke maskiner før han/hun er helt restituert. Legen bør bestemme når

slike aktiviteter kan gjenopptas. Det anbefales at pasienten blir ledsaget når de reiser hjem etter utskrivelsen.

Ved utilstrekkelig søvn eller konsum av alkohol, kan sannsynligheten for svekket årvåkenhet økes (se pkt. 4.5).

4.8 Bivirkninger

Tabell 4 oppsummerer bivirkninger som er rapportert (frekvens ikke kjent, kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) når midazolam injiseres:

Frekvenskategoriene er følgende:

Svært vanlige: ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Sjelden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

Tabell 2: Sammendrag av bivirkninger

<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
<i>Ukjent frekvens</i>	Overfølsomhet, angioødem, anafylaktisk sjokk
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
<i>Ukjent frekvens</i>	Forvirringstilstand, desorientering, emosjonell og euforisk stemning, forstyrrelser, endringer i libido Fysisk legemiddelavhengighet og seponeringssyndrom Misbruk Paradoksale reaksjoner * inkludert; rastløshet, agitasjon, irritabilitet, nervøsitet, fiendtlighet, sinne, aggressivitet, angst, mareritt, unormale drømmer, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre negative atferdseffekter, paroksysmal spenning
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
<i>Ukjent frekvens</i>	Ufrivillige bevegelser (herunder toniske / kloniske bevegelser og muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedasjon (langvarig og postoperativt), nedsatt våkenhet, søvnighet, hodepine, svimmelhet, ataksi, anterograd amnesi**, varigheten av disse er direkte relatert til den administrerte dosen

	Krampetrekninger er rapportert hos premature spedbarn og nyfødte
	Abstinenskramper ved seponering
<i>Hjertesykdommer</i>	
Ukjent frekvens	Hjertestans, bradykardi, Kounis syndrom****
<i>Karsykdommer</i>	
Ukjent frekvens	Hypotensjon, vasodilatasjon, tromboflebitt, trombose
<i>Luftveissykdommer</i>	
Ukjent frekvens	Respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans, dyspné, laryngospasmer, hikke
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Ukjent frekvens	Kvalme, oppkast, forstoppelse, munntørrehet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Ukjent frekvens	Utslett, urticaria (elveblest), pruritus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Ukjent frekvens	Tretthet, erytem / smerte på injeksjonsstedet
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	
Ukjent frekvens	Fall, frakturer***
<i>Sosiale forhold</i>	
Ukjent frekvens	Overgrep*

*Slike paradoksale bivirkninger har blitt rapportert, spesielt blant barn og eldre (se pkt. 4.4)

**Anterograd amnesi kan fortsatt være til stede ved slutten av prosedyren og i noen tilfeller har det blitt rapportert langvarig hukommelsestap (se pkt. 4.4).

*** Det er rapportert fall og frakturer hos brukere av benzodiazepiner. Risikoen for fall og frakturer øker hos de som samtidig bruker sedativer (inkludert alkoholholdige drikker) og hos eldre.

**** særlig etter parenteral administrering

Nedsatt nyrefunksjon: Det er større sannsynlighet for bivirkninger 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 i.v. administrasjon, kan seponering, særlig brå seponering av preparatet, være ledsaget av abstinenssymptomer, inkludert kramper (se pkt. 4.4). Tilfeller med 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 fort 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 andre benzodiazepiner, kan midazolam ofte forårsake søvnighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdose av midazolam er sjeldent livstruende hvis legemidlet tas alene, men kan føre til arefleksi, apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk svikt og i sjeldne tilfeller til koma. Koma, hvis det inntreffer, varer vanligvis bare noen få timer, men kan være mer langvarig eller syklisk, særlig hos eldre pasienter. Den respirasjonshekkende effekten av benzodiazepiner er alvorligere hos pasienter med luftveissykdom. Benzodiazepiner øker effekten av andre CNS-hekkende midler, inkludert alkohol.

Behandling

Overvåk pasientens vitale funksjoner og iverksett støttetiltak hvis pasientens tilstand indikerer dette. Spesielt kan det hende at pasienter vil trenge symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske eller sentralnervøse bivirkninger.

Ved peroral administrasjon kan ytterligere absorpsjon forhindres ved hjelp av en passende metode, for eksempel behandling med aktivt kull innen 1-2 timer. Hvis aktivt kull brukes, er det nødvendig med beskyttelse av luftveiene hos søvnige pasienter. I tilfeller av blandingsintoksikasjon kan mageskylling vurderes, men ikke som rutinemessig tiltak.

Ved alvorlig påvirkning av sentralnervesystemet kan bruk av flumazenil, en benzodiazepinantagonist, vurderes.

Dette bør kun administreres under nøye overvåkning. Det har kort halveringstid (omtrent 1 time) og derfor kan pasienter som har fått flumazenil trenge overvåkning når virkningen avtar. Flumazenil må brukes med stor forsiktighet sammen med legemidler som senker krampeterskelen (f.eks trisykliske antidepressiva). Se forskrivningsinformasjonen 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: N05CD08.

Virkningsmekanisme

De sentrale virkningene av benzodiazepiner er mediert gjennom en forbedring av den GABAergiske nevrotransmisjonen ved hekkende synapser. I nærvær av benzodiazepiner blir affiniteten til GABA-reseptoren for nevrotransmitteren forbedret gjennom positiv allosterisk modulasjon, noe som resulterer i en økt virkning av frigitt GABA på den postsynaptiske transmembrane kloridionefluks.

Kjemisk sett er midazolam et derivat av imidazobenzodiazepingruppen. Selv om den frie basen er en lipofil substans med lav vannoppløselighet, gjør det basale nitrogenet i posisjon 2 i imidazobenzodiazepin ringsystemet det mulig for den aktive ingrediensen i midazolam å danne vannoppløselige salter med syrer, hvilket gir en stabil og godt tolerert injeksjonsløsning. Ved fysiologisk pH lukkes diazepinringen, og den frie basen blir dannet, noe som resulterer i en lipofil substans med rask virkning. Hurtig metabolsk omdannelse og fordeling er viktige grunner for den korte varighet av effekten.

Farmakodynamiske effekter

Midazolam har hypnotiske og beroligende effekter preget av rask begynnelse og kort varighet. Det har også angstdempende, krampestillende og muskelavslappende effekter.

Midazolam svekker psykomotorisk funksjon etter en enkel og/eller flere doser, men forårsaker minimale hemodynamiske forandringer.

Etter intramuskulær eller intravenøs administrasjon vil det forekomme kortvarig anterograd amnesi (pasienten husker ikke hendelser som inntraff mens stoffet hadde maksimal virkning).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon etter intramuskulær injeksjon

Midazolam absorberes raskt og fullstendig fra muskelvev. Maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 30 minutter. Absolutt biotilgjengelighet etter intramuskulær injeksjon er over 90 %.

Absorpsjon etter rektal administrasjon

Etter rektal administrering blir midazolam raskt absorbert. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås på omtrent 30 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten er omtrent 50 %.

Distribusjon

Når midazolam injiseres i.v., viser plasmakonsentrasjon-tidskurven en eller to distinkte disposisjonsfaser. Distribusjonsvolumet i stabil tilstand er 0,7-1,2 l / kg. 96-98 % av midazolam er bundet til plasmaproteiner. Det viktigste bindende proteinet er albumin. Det er en langsam og ubetydelig passering av midazolam i cerebrospinalvæsken. Hos mennesker har midazolam vist seg å krysse morkaken sakte og komme inn i fosterets sirkulasjon. Små mengder midazolam finnes i morsmelk. Midazolam er ikke et underlag for noen av medikamenttransporterne som er testet hittil (cellulær strømmingstransportør: P-glykoprotein; mobilopptakstransportører: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP1B3.2, OAT og rOatp1b2, som bare finnes i rotter).

Biotransformasjon

Midazolam elimineres nesten helt ved biotransformasjon. Fraksjonen av dosen som ble trukket ut av leveren er estimert til å være 30-60%. Midazolam hydroksyleres av cytokrom P450 CYP3A4-isozym, og den viktigste urin- og plasmametabolitten er 1'-hydroksymidazolam (også kjent som alfa-hydroksymidazolam). Plasmakonsentrasjoner av 1'-hydroksymidazolam er 12% av konsentrasjonen av morforbindelsen. 1'-hydroksymidazolam er farmakologisk aktiv, men bidrar bare minimalt (ca. 10%) til effekten av intravenøs midazolam

Eliminasjon

Hos unge, friske forsøkspersoner varierer eliminasjonshalveringstiden for midazolam fra 1,5 til 2,5 timer. Eliminasjonshalveringstiden for metabolitten er kortere enn 1 time; etter midazolam administrering avtar derfor konsentrasjonen av moderforbindelsen og hovedmetabolitten parallelt. Plasmaclearance av midazolam er i området 300–500 ml/min. Midazolams metabolitter skilles ut hovedsakelig via nyreveien (60 – 80 % av den injiserte dosen) og gjenvinnes som glukurokonjugert 1'-hydroksymidazolam. Mindre enn 1 % av

dosen gjenfinnes som uendret stoff i urinen. Eliminasjonshalveringstiden til alfahydroksymidazolam er kortere enn 1 time.

Når midazolam gis av i.v. infusjon, er eliminasjonskinetikken ikke forskjellig fra de som følger etter bolusinjeksjon. Gjentatte administrasjoner av midazolam induserer ikke legemiddelmetaboliserende enzymer.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Eldre

Hos voksne over 60 år, kan eliminasjonshalveringstiden være forlenget med opptil fire timer.

Barn

Den rektale absorpsjonshastigheten hos barn tilsvare absorpsjonshastigheten hos voksne, selv om biotilgjengeligheten er lavere (5 – 18 %). Eliminasjons-halveringstiden etter rektal og intravenøs tilførsel er kortere hos barn i alderen 3 – 10 år (1 – 1,5 timer) enn hos voksne. Forskjellen er konsistent med økt metabolsk clearance hos barn.

Nyfødte

Eliminasjonshalveringstiden hos nyfødte er gjennomsnittlig 6-12 timer, antagelig på grunn av umoden lever, dessuten er clearance redusert. Nyfødte med asfyksierelatert nedsatt lever- og nyrefunksjon risikerer å generere uventet høy serum midazolamkonsentrasjon på grunn av en betydelig redusert og variabel clearance (se pkt. 4.4).

Overvektige

Gjennomsnittlig halveringstid er større hos overvektige enn hos ikke-overvektige pasienter (5,9 mot 2,3 timer). Dette skyldes en økning på omtrent 50 % i distribusjonsvolumet korrigert for total kroppsvekt. Clearance er ikke signifikant forskjellig hos overvektige og ikke-overvektige pasienter.

Pasienter med leversvikt

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

Pasienter med nyresvikt

Farmakokinetikken til ubundet midazolam endres ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Den farmakologisk mildt aktive midazolammetabolitten, 1'-hydroksymidazolam glukuronid, som skilles ut gjennom nyren, akkumuleres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne ansamlingen kan gi en langvarig sedering. Midazolam bør derfor administreres forsiktig og titreres til ønsket effekt (se pkt. 4.4).

Kritisk syke pasienter

Eliminasjonshalveringstiden for midazolam forlenges opp til seks ganger hos kritisk syke pasienter.

Pasienter med hjertesvikt

Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter med hjertesvikt er lenger enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske data av betydning for den foreskrivende lege som kommer i tillegg til de som allerede er inkludert i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Konsentrert saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Midazolam injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning, må ikke fortynnes med 6 % dekstran (med 0,9 % natriumklorid) i glukose.

Midazolam injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning, må ikke blandes med alkaliske oppløsninger til injeksjon. Midazolam felles ut i oppløsninger som inneholder hydrogenkarbonat.

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

6.3 Holdbarhet

4 år

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynningene er vist i 24 timer ved romtemperatur (15-25 °C) eller i 3 dager ved 2-8 °C.

Fra et mikrobiologisk standpunkt bør fortynningene brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å overholde oppbevaringstid og -betingelser før preparatet brukes, som normalt ikke skal overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 mg/ml

Midazolam injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning, 1 mg/ml er fylt på 5 ml type – I, OPC (One Point Cut), klare ampuller med hvit snap-off-hette, hvit spiss og hvitt og blått bånd. 10 ampuller er pakket i hver kartong.

5 mg/ml

For 1 ml

Midazolam injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning, 5 mg/ml er fylt på 1 ml type – I,, OPC (One Point Cut), gjennomsiktig ampulle med hvit snap-off-hette, hvit spiss og hvitt og gult bånd. 10 ampuller er pakket i hver kartong.

For 3 ml

Midazolam injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning, 5 mg/ml er fylt på 3 ml type – I,, OPC (One Point Cut), gjennomsiktig ampulle med hvit snap-off-hette, hvit spiss og hvitt og blått bånd. 10 ampuller er pakket i hver kartong.

For 10 ml

Midazolam injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning, 5 mg/ml er fylt på 10 ml type – I,, OPC (One Point Cut), gjennomsiktig ampulle med hvit snap-off-hette, hvit spiss og hvitt og rødt bånd. 10 ampuller er pakket i hver kartong.

Ampullen leveres i blisterpakning/brett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forlikelig med følgende oppløsninger for infusjon

- Natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %)
- Glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %)
- Glukoseoppløsning 100 mg/ml (10 %)
- Fruktoseoppløsning 50 mg/ml (5 %)
- Ringers oppløsning
- Hartmanns oppløsning

Midazolamampuller er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Injeksjonsvæsken/infusjonsvæsken bør undersøkes visuelt før bruk. Kun oppløsninger fri for synlige partikler skal brukes.

Ved kontinuerlig intravenøs infusjon, kan midazolam injeksjonsløsning fortynnes i området 0,015-0,15 mg per ml med en av oppløsningene som er nevnt over.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/ml: 07-5068

5 mg/ml: 07-5069

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

05.11.2009 / 31.05.2013

10. OPPDATERINGSDATO

18.07.2024