

1. LEGEMIDLETS NAVN

Midazolam Accordpharma 1 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder midazolamhydroklorid tilsvarende 1 mg midazolam.

Hver 5 ml ferdigfylte sprøyte inneholder midazolamhydroklorid tilsvarende 5 mg midazolam.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 3,53 mg natrium (som natriumklorid) pr. ml oppløsning til injeksjon eller infusjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (gradering 0,1 ml)

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, uten fremmedlegemer med pH i området 2,9–3,7 og 270 mOsm/kg til 330 mOsm/kg osmolalitet.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Midazolam Accordpharma er et korttidsvirkende, søvninduserende legemiddel som er indisert:

Hos voksne:

- *Bevisst sedasjon* før og under diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer med eller uten lokalanestesi
- *Anestesi*
 - Premedisinering før induksjon av anestesi
 - Induksjon av anestesi
 - En sedativ komponent i kombinert anestesi
- *Sedasjon på intensivavdeling*

Hos barn:

- *Bevisst sedasjon* før og under diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer med eller uten lokalanestesi
- *Anestesi*
 - Premedisinering før induksjon av anestesi
- *Sedasjon på intensivavdeling*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Midazolam Accordpharma er anbefalt til administrering til voksne og barn fra 12 år.

Standarddosering

Midazolam er et potent sedativum som krever titrering og langsom administrering. Titrering anbefales sterkt for å oppnå ønsket sedasjonsnivå trygt og i henhold til klinisk behov, fysisk status, alder og samtidig medisinering. Hos voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter og pediatriske pasienter, skal dosen fastsettes med forsiktighet, og risikofaktorer assosiert med hver enkelt pasient skal tas i betraktning. Standarddoser er oppgitt i tabellen nedenfor.

Mer informasjon er oppgitt etter tabellen.

Indikasjon	Voksne <60 år	Voksne ≥60 år / svekkede eller kronisk syke	Barn (≥ 12 år)
Bevisst sedasjon	<i>i.v.</i> Initialdose: 2–2,5 mg Titreringsdoser: 1 mg Totaldose: 3,5–7,5 mg	<i>i.v.</i> Initialdose: 0,5–1 mg Titreringsdoser: 0,5–1 mg Totaldose: <3,5 mg	<i>i.v.</i> <i>samme som voksne</i> <i>i.m.</i> 0,05–0,15 mg/kg
Anestesi-premedisinering	<i>i.v.</i> 1–2 mg gjentatt <i>i.m.</i> 0,07–0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Initialdose: 0,5 mg Langsom opptitrering etter behov <i>i.m.</i> 0,025–0,05 mg/kg	<i>i.m.</i> 0,07–0,1 mg/kg
Anestesi-induksjon	<i>i.v.</i> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 uten premedisinering)	<i>i.v.</i> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 uten premedisinering)	
Sedativ komponent i kombinert anestesi	<i>i.v.</i> intermitterende doser på 0,03–0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusjon på 0,03–0,1 mg/kg/time	<i>i.v.</i> lavere doser enn anbefalt for voksne <60 år	
Sedasjon på intensivavdeling	<i>i.v.</i> Metningsdose: 0,03–0,3 mg/kg med påfølgende doser på 1–2,5 mg Vedlikeholdsdose: 0,03–0,2 mg/kg/time		<i>i.v.</i> Metningsdose: 0,05–0,2 mg/kg Vedlikeholdsdose: 0,03–0,12 mg/kg/time

Dosering ved bevisst sedasjon

For bevisst sedasjon før diagnostisk eller kirurgisk intervensjon administreres midazolam intravenøst. Dosen skal individualiseres og titreres, og skal ikke administreres som en rask eller enkel bolusinjeksjon. Starten av sedasjon kan variere individuelt avhengig av pasientens fysiske tilstand og de detaljerte omstendighetene rundt doseringen (f.eks. administrasjonshastighet, dosemengde). Ved behov kan etterfølgende doser administreres etter individuelt behov. Virkningen inntreffer ca. 2 minutter etter injeksjonen. Maksimum effekt oppnås i løpet av ca. 5 til 10 minutter.

Voksne:

Intravenøs injeksjon av midazolam skal gis langsomt ved en hastighet på ca. 1 mg på 30 sekunder. Hos voksne under 60 år blir initialdosen 2 til 2,5 mg gitt 5 til 10 minutter før starten av prosedyren. Ytterligere doser på 1 mg kan gis etter behov. Gjennomsnittlige totaldoser er vist å være fra 3,5 til 7,5 mg. En totaldose på mer enn 5 mg er som regel ikke nødvendig.

Hos voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter skal initialdosen reduseres til 0,5–1,0 mg og gis 5–10 minutter før starten av prosedyren. Ytterligere doser på 0,5 til 1 mg kan gis etter behov. Ettersom det kan ta lengre tid å nå maksimum effekt hos disse pasientene, bør ytterligere midazolam titreres svært langsomt og forsiktig. En totaldose på mer enn 3,5 mg er som regel ikke nødvendig.

Barn (≥ 12 år):

Intravenøs administrasjon: Midazolam bør titreres langsomt til den ønskede kliniske effekten oppnås. Initialdosen av midazolam skal administreres i løpet av 2 til 3 minutter. Man må vente ytterligere 2 til 5 minutter for å evaluere den sedative effekten fullstendig før en prosedyre startes eller en dose gjentas. Hvis ytterligere sedasjon er nødvendig, skal titrering fortsettes i små trinn til egnet sedasjonsnivå oppnås.

- Pediatriske pasienter 12 år og eldre: skal doseres som voksne.

Intramuskulær administrasjon: Anvendte doser er mellom 0,05 og 0,15 mg/kg. En totaldose på mer enn 10,0 mg er som regel ikke nødvendig. Denne administrasjonsveien skal kun benyttes i eksepsjonelle tilfeller.

Anestesidose

Premedisinering

Premedisinering med midazolam gitt kort tid før en prosedyre gir sedasjon (indusert søvnighet eller døsighet og angstdemping) og preoperativt hukommelsestap.

Midazolam kan også administreres i kombinasjon med antikolinergika. For denne indikasjonen skal midazolam administreres *intravenøst eller* intramuskulært, dypt i en stor muskelmasse, 20 til 60 minutter før induksjon av anestesi. *Pasientene må overvåkes nøye og kontinuerlig etter premedisinering*, da den interindividuelle følsomheten varierer, og symptomer på overdosering kan oppstå.

Voksne:

For preoperativ sedasjon og for å svekke hukommelsen av preoperative hendelser er anbefalt dose for voksne med ASA fysisk status I og II og under 60 år *1–2 mg intravenøst, gjentatt etter behov, eller* 0,07 til 0,1 mg/kg intramuskulært. Dosen må reduseres og tilpasses når midazolam administreres til voksne som er over 60 år, svekkede eller kronisk syke. *Anbefalt initial intravenøs dose er 0,5 mg, og bør opptitreres langsomt etter behov.* En dose på 0,025 til 0,05 mg/kg administrert intramuskulært er anbefalt. *Ved samtidig administrering av opioider bør midazolamdosen reduseres.* Den normale dosen er 2 til 3 mg.

Barn over 12 år og eldre:

Intramuskulær administrasjon: Da intramuskulær injeksjon er smertefullt, skal denne administrasjonsmåten kun benyttes i eksepsjonelle tilfeller. Et doseområde fra 0,07 til 0,1 mg/kg midazolam administrert intramuskulært har vist seg å være effektivt og sikkert.

Induksjon

Voksne:

Hvis midazolam brukes til induksjon av anestesi før andre anestetika har blitt administrert, er den individuelle responsen varierende. Dosen bør titreres til ønsket effekt i samsvar med pasientens alder og kliniske status. Når midazolam brukes før eller i kombinasjon med andre intravenøse eller inhalerte legemidler til induksjon av anestesi, skal initialdosen av hvert legemiddel reduseres betydelig, *av og til så lavt som 25 % av den vanlige initialdosen av de individuelle legemidlene.*

Det ønskede nivået av anestesi oppnås ved hjelp av trinnvis titrering. Den intravenøse induksjonsdosen av midazolam skal gis langsomt og trinnvis. Hvert trinn på høyst 5 mg skal injiseres over 20 til 30 sekunder, med 2 minutters mellomrom mellom påfølgende økning.

Hos *premedisinerte voksne under 60 år* er en i.v. dose på 0,15 til 0,2 mg/kg som regel tilstrekkelig.

- Hos *ikke-premedisinerte voksne under 60 år* kan dosen være høyere (0,3 til 0,35 mg/kg i.v.). Hvis det er nødvendig for å fullføre induksjon, kan dosen økes trinnvis med ca. 25 % av pasientens initialdose. Induksjon kan i stedet fullføres med inhalerte anestetika. Ved resistens kan en totaldose på opptil 0,6 mg/kg brukes til induksjon, men større doser som dette kan forlenge restitusjonsperioden.
- Hos *premedisinerte voksne som er over 60 år, svekkede eller kronisk syke*, bør dosen reduseres betydelig, f.eks. ned til 0,05–0,15 mg/kg administrert i.v. over 20–30 sekunder og beregne 2 minutter før effekten trer i kraft.
- *Ikke-premedisinerte voksne over 60 år* krever som regel mer midazolam for induksjon; en initialdose på 0,15 til 0,3 mg/kg er anbefalt. Ikke-premedisinerte pasienter med alvorlig systemisk sykdom eller annen svekkelse krever som regel mindre midazolam for induksjon. En initialdose på 0,15 til 0,25 mg/kg er som regel tilstrekkelig.

Sedativ komponent i kombinert anestesi

Voksne:

Midazolam kan gis som en sedativ komponent i kombinert anestesi enten som ytterligere intermitterende små i.v. doser (mellom 0,03 og 0,1 mg/kg) eller kontinuerlig infusjon av i.v. midazolam (mellom 0,3 til 0,1 mg/kg/time), som regel i kombinasjon med analgetika. Dosen og doseintervallene varierer ut fra pasientens individuelle reaksjon.

Hos voksne som er over 60 år, svekkede eller kronisk syke, er lavere vedlikeholdsdoser nødvendig.

Sedasjon på intensivavdelinger

Ønsket nivå av sedasjon oppnås ved hjelp av trinnvis titrering av midazolam, etterfulgt av enten kontinuerlig infusjon eller intermitterende bolus, i samsvar med klinisk behov, fysisk status, alder og samtidig medisinerings (se pkt. 4.5).

Voksne:

Intravenøs metningsdose: 0,03 til 0,3 mg/kg bør gis langsomt og trinnvis. Hvert trinn på 1 til 2,5 mg skal injiseres over 20 til 30 sekunder, med 2 minutters mellom påfølgende økning. Hos hypovolemiske eller hypotermiske pasienter, eller pasienter med vasokonstriksjon, skal metningsdosen reduseres eller utelates.

Når midazolam gis med potente analgetika, skal sistnevnte administreres først, slik at de sedative effektene av midazolam kan titreres sikkert på toppen, i tillegg til eventuell sedasjon fra analgetikumet.

Intravenøs vedlikeholdsdose: Doser kan være i området 0,03 til 0,2 mg/kg/time. Hos hypovolemiske eller hypotermiske pasienter, eller pasienter med vasokonstriksjon, bør vedlikeholdsdosen reduseres. Nivået av sedasjon skal vurderes jevnlig. Ved langvarig sedasjon kan det utvikles toleranse, og doseøkning kan være nødvendig.

Barn 12 år og eldre:

Hos intuberte og ventilerte pediatrike pasienter skal en metningsdose på 0,05 til 0,2 mg/kg i.v. administreres sakte over minst 2 til 3 minutter for å fastslå ønsket klinisk effekt. Midazolam skal ikke administreres som en hurtig intravenøs dose. Metningsdosen etterfølges av en kontinuerlig i.v. infusjon ved 0,03 til 0,12 mg/kg/t (0,5 til 2 µg/kg/min). Infusjonshastigheten kan økes eller reduseres (vanligvis med 25 % av den innledende eller påfølgende infusjonshastigheten) etter behov, eller supplerende i.v. doser av midazolam kan administreres for å øke eller opprettholde ønsket effekt. Når en infusjon med midazolam påbegynnes hos hemodynamisk kompromitterte pasienter, bør den vanlige metningsdosen titreres i små trinn, og pasienten må overvåkes for hemodynamisk ustabilitet, for eksempel hypotensjon. Disse pasientene er også sårbare for midazolams respirasjonsdempende effekter og krever nøye overvåking av luftveiene og oksygenmetningen.

Bruk i spesielle populasjoner:

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam resultere i kraftigere og mer langvarig sedasjon, som kan medføre klinisk relevant respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær depresjon. Midazolam bør derfor doseres forsiktig i denne pasientpopulasjonen og titreres for ønsket effekt (se pkt. 4.4). Hos pasienter med nyresvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) ligner farmakokinetikken til ubundet midazolam etter en enkelt i.v. dose den som rapporteres hos friske frivillige. Etter langvarig infusjon hos pasienter innlagt på intensivavdelinger var imidlertid den gjennomsnittlige varigheten av sedasjonseffekten hos populasjonen med nyresvikt betydelig forhøyet, mest sannsynlig på grunn av en akkumulering av 1'-hydroksymidazolamglukuronid (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon reduserer clearance av i.v. midazolam med en påfølgende økning i terminal halveringstid. Derfor kan de kliniske effektene hos pasienter med nedsatt leverfunksjon være sterkere og av lengre varighet. Den nødvendige dosen av midazolam må kanskje reduseres, og riktig overvåking av vitale data bør initieres (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Midazolam Accordpharma skal ikke gis til barn under 12 år, ettersom delgraderingen på den ferdigfylte sprøyten ikke muliggjør nøyaktig administrasjon av legemidlet i denne populasjonen. Andre midazolam formuleringer er imidlertid tilgjengelige for bruk i denne populasjonen.

Når mengden legemiddel som skal injiseres, må justeres basert på pasientens kroppsvekt, brukes den graderte, ferdigfylte sprøyten for å oppnå det nødvendige volumet ved å kaste overflødig legemiddel før injeksjonen ved i.v. eller i.m. bolusinjeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Midazolam skal ikke brukes hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor benzodiazepiner eller overfor noen av **hjelpstoffene** listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av dette legemidlet for bevisst sedasjon hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt eller akutt respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Midazolam bør kun administreres av erfarne leger hvis med tilgang til fullstendig utstyr til overvåking og støtte av respiratorisk og kardiovaskulær funksjon, og av personer med spesifikk opplæring innen gjenkjenning og håndtering av ventede bivirkninger, inkludert hjerte- og lungeredning. Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger har blitt rapportert. Disse inkluderer respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans og/eller hjerrestans. Slike livstruende hendelser er mer sannsynlige når injeksjonen gis for raskt eller ved høy dosering (se pkt. 4.8).

Benzodiazepiner er ikke anbefalt som primær behandling av psykotisk lidelse.

Spesiell forsiktighet må utvises for indikasjonen bevisst sedasjon hos pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon.

Når midazolam brukes til premedisinering, er adekvat observasjon av pasienten etter administrasjon obligatorisk, ettersom følsomhet kan variere fra person til person og det kan oppstå symptomer på overdosering.

Spesiell forsiktighet bør utvises når midazolam administreres til høyrisikopasienter:

- voksne over 60 år
- kronisk syke eller svekkede pasienter, f.eks.
- pasienter med kronisk utilstrekkelig respirasjonsfunksjon
- pasienter med kronisk nyresvikt, nedsatt leverfunksjon (benzodiazepiner kan fremskynde eller forverre encefalopati hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon) eller nedsatt hjerterfunksjon
- pediatriske pasienter, spesielt ved kardiovaskulær instabilitet

Disse høyrisikopasientene krever lavere dosering (se pkt. 4.2) og bør overvåkes kontinuerlig for tidlige tegn på endrede vitalfunksjoner.

I likhet med enhver substans med CNS-depressive og/eller muskelrelakserende egenskaper, bør man være spesielt forsiktig når midazolam administreres til en pasient med myasthenia gravis.

Toleranse

Noe tap av effekt er rapportert ved bruk av midazolam til langvarig sedasjon på intensivavdeling.

Avhengighet

Når midazolam brukes til langvarig sedasjon på intensivavdelingen, bør man være oppmerksom på muligheten for å utvikle fysisk avhengighet av midazolam. Risikoen for avhengighet øker ut fra dose

og behandlingsvarighet, og er høyere hos pasienter med en anamnese med alkohol- og/eller narkotikamisbruk (se pkt. 4.8).

Abstinenssymptomer

Ved langvarig behandling med midazolam på intensivavdelingen kan det utvikles fysisk avhengighet. Brå seponering av behandlingen vil derfor medføre abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan forekomme: hodepine, diaré, muskelsmerter, ekstrem angst, anspenhet, rastløshet, forvirring, irritabilitet, søvnforstyrrelser, humørendringer, hallusinasjoner og kramper. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer forekomme: depersonifisering, nummenhet og kribling i ekstremitetene, overfølsomhet overfor lys, støy og fysisk kontakt. Ettersom risikoen for abstinenssymptomer er høyere etter brå seponering av behandlingen, anbefales det å redusere doseringen gradvis.

Amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme ved terapeutiske doser (ofte en svært ønskelig effekt før og under kirurgiske og diagnostiske prosedyrer). Varigheten er direkte relatert til den administrerte dosen med høyere risiko ved høyere doser. Langvarig amnesi kan være problematisk hos polikliniske pasienter som skal skrives ut etter intervensjon. Etter parenteral tilførsel av midazolam skal pasienter kun skrives ut fra sykehuset eller konsultasjonsrommet hvis de har en ledsager.

Paradoksale reaksjoner

Paradoksale reaksjoner, for eksempel rastløshet, agitasjon, irritabilitet, ufrivillige bevegelser (inkludert toniske/kloniske anfall og muskeltremor), hyperaktivitet, fiendtlighet, aggressivitet, angst, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende atferd og andre negative atferdseffekter, paroksysmal opphisselse og angrep, er rapportert å forekomme med midazolam. Disse reaksjonene kan forekomme med høye doser og/eller når injeksjonen gis raskt. Den høyeste forekomsten av slike reaksjoner er rapportert hos barn og eldre. I slike tilfeller bør seponering av legemidlet overveies.

Endret eliminasjon av midazolam

Eliminasjon av midazolam kan endres hos pasienter som får forbindelser som hemmer eller induserer CYP3A4, og dosen av midazolam kan måtte justeres tilsvarende (se pkt. 4.5).

Eliminasjon av midazolam kan også være forsinket hos pasienter med leverdysfunksjon, lavt minuttvolum og hos nyfødte (se pkt. 5.2).

Søvnapné

Midazolaminjeksjon skal kun brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med søvnapné syndrom, og pasienter skal overvåkes jevnlig.

Samtidig bruk av alkohol/CNS-depressiva:

Samtidig bruk av midazolam med alkohol og/eller CNS-depressiva bør unngås. Slik samtidig bruk har potensiale til å øke de kliniske effektene av midazolam, og kan muligens medføre kraftig sedasjon som kan resultere i koma eller dødsfall eller klinisk relevant respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Anamnese med alkohol- eller medikamentmisbruk:

Midazolam, i likhet med andre benzodiazepiner, bør unngås hos pasienter med en anamnese med alkohol- eller narkotikamisbruk.

Kriterier for utskrivning

Etter mottak av midazolam skal pasienter kun skrives ut fra sykehuset eller konsultasjonsrommet etter anbefaling fra den behandlende legen og med en ledsager. Det anbefales at pasienten ledsages hjem etter utskrivning.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Midazolam metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Ettersom hemmere og induktorer av CYP3A har potensiale til henholdsvis å øke og redusere plasmakonsentrasjonene, og dermed effektene av midazolam, må dosen justeres tilsvarende.

Farmakokinetiske interaksjoner med CYP3A4-hemmere eller -induktorer er sterkere for oral midazolam enn for intravenøs midazolam, spesielt ettersom CYP3A4 også finnes i den øvre gastrointestinalkanalen. Dette skyldes at for oral administrasjonsvei endres både systemisk clearance og tilgjengelighet, mens for parenteral administrasjonsvei endres kun systemisk clearance.

Etter en enkeltdose av i.v. midazolam vil innvirkningen på maksimum klinisk effekt grunnet CYP3A4-hemming være liten, men effekten kan være mer langvarig. Etter langvarig dosering av midazolam, økes imidlertid både styrken og varigheten av effekten ved CYP3A4-hemming.

Det finnes ingen undersøkelser av CYP3A4-modulering på farmakokinetikken til midazolam etter rektal og intramuskulær administrasjon. Det er forventet at disse interaksjonene vil være mindre uttalte for den rektale administrasjonsveien enn den orale, da gastrointestinalkanalen omgås, mens etter i.m. administrering skal ikke effektene av CYP3A4-modulering variere betydelig fra de observert med i.v. midazolam.

Det anbefales derfor å overvåke kliniske effekter og vitale data nøye ved samtidig administrering med en CYP3A4-hemmer. De kliniske effektene til midazolam kan være sterkere og mer langvarige, og det kan være nødvendig med en lavere dose. Man bør være klar over at administrering av høye doser eller langvarige infusjoner av midazolam til pasienter som får sterke CYP3A4-hemmere, f.eks. under intensivbehandling, kan resultere i langvarige hypnotiske effekter, forsinket restitusjon og respirasjonsdepresjon, og dermed nødvendiggjøre dosejustering.

Med hensyn til induksjon bør man ta i betraktning at det tar flere dager før induksjonsprosessen når maksimal effekt, og flere dager før den avtar igjen. I motsetning til en behandling med en induktor på flere dager, forventes en kortvarig behandling å resultere i mindre åpenbar DDI med midazolam. For sterke induktorer kan imidlertid ikke en relevant induksjon utelukkes, selv etter kortvarig behandling. Midazolam er ikke vist å endre farmakokinetikken til andre legemidler. Effekten av midazolam kan være svakere og av kortere varighet ved samtidig administrering med en CYP3A-induktor og det kan være nødvendig med en høyere dose.

Legemidler som hemmer CYP3A:

Azolantimykotika:

- Ketokonazol økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam 5 ganger, mens den terminale halveringstiden økte ca. 3 ganger. Hvis parenteralt midazolam administreres sammen med den sterke CYP3A-hemmeren ketokonazol, skal det utføres på en intensivavdeling eller i et lignende miljø med nøye klinisk overvåking og egnet medisinsk behandling i tilfeller med respirasjonsdepresjon og/eller langvarig sedasjon. Utspredt dosering og dosejustering bør vurderes, spesielt hvis mer enn én enkel intravenøs dose av midazolam blir administrert. Den samme anbefalingen kan også gjelde for andre azolantimykotika (se nedenfor), ettersom det er rapportert økte sedative effekter av i.v. midazolam, men i mindre grad.
- Vorikonazol økte eksponeringen for intravenøs midazolam 3–4 ganger, mens eliminasjonshalveringstiden økte ca. 3 ganger.
- Både flukonazol og itrakonazol økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam 2–3 ganger, assosiert med en økning i terminal halveringstid på 2,4 ganger for itrakonazol og 1,5 ganger for flukonazol.
- Posakonazol økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam ca. 2 ganger.

Man bør være oppmerksom på at hvis midazolam gis oralt, vil eksponeringene være drastisk høyere enn de nevnt ovenfor, spesielt med ketokonazol, itraconazol og vorikonazol.

Midazolaminjeksjon er ikke indisert for oral administrering.

Makrolidantibiotika

- Erytromycin resulterte i en ca. 1,6–2 ganger økning i plasmakonsentrasjone av intravenøs midazolam, assosiert med en 1,5–1,8 ganger økning i terminal halveringstid av midazolam.
- Klaritromycin økte plasmakonsentrasjonene av midazolam opptil 2,5 ganger, assosiert med en 1,5–2 ganger økning i terminal halveringstid.

Tilleggsinformasjon om oral midazolam

- Telitromycin økte plasmanivåene av oral midazolam 6 ganger.
- Roksitromycin: Selv om det ikke finnes informasjon om roksitromycin med i.v. midazolam, indikerer den milde effekten på terminal halveringstid for den orale midazolamtablett på 30 % en liten effekt av roksitromycin på intravenøs midazolam.

Intravenøse anestesimidler

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

Proteasehemmere

- Sakinavir og andre hiv-proteasehemmere: Samtidig administrering med proteasehemmere kan forårsake en kraftig økning i konsentrasjonen av midazolam. Ved samtidig administrasjon med ritonavir-boosteren lopinavir, økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam 5,4 ganger, assosiert med en lignende økning i terminal halveringstid. Hvis parenteral midazolam administreres samtidig med hiv-proteasehemmere, bør behandlingsmiljøet følge beskrivelsen i punktet ovenfor for azolantimykotika, ketokonazol.
- HCV-proteasehemmere: Boceprevir og telaprevir reduserer midazolamclearance. Denne effekten resulterte i en 3,4 ganger økning i AUC for midazolam etter i.v. administrering, og forlenget eliminasjonshalveringstiden 4 ganger.

Tilleggsinformasjon om oral midazolam

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

Kalsiumkanalblokkere

- Diltiazem: En enkelt dose med diltiazem gitt til pasienter som gjennomgår koronar bypass, økte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam med ca. 25 %, og den terminale halveringstiden ble forlenget med 43 %. Dette var mindre enn den 4 ganger økningen observert etter oral administrasjon av midazolam.

Tilleggsinformasjon om oral midazolam

- Verapamil økte plasmakonsentrasjonene av oral midazolam 3 ganger. Terminal halveringstid for midazolam ble økt med 41 %.

Diverse legemidler/plantebasert legemiddel

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

Tilleggsinformasjon om oral midazolam

- Nefazodon økte plasmakonsentrasjonene av oral midazolam 4,6 ganger, med en 1,6 ganger økning av terminal halveringstid.

- Tyrosinkinasehemmere er vist å være potente hemmere av CYP3A in vitro (imatinib, lapatinib) eller in vivo (idelalisib). Etter samtidig administrasjon av idelalisib økte oral midazolameksponering gjennomsnittlig 5,4 ganger.
- NK1-reseptorantagonister (aprepitant, netupiant, kasoprepitant) ga en doseavhengig økning i plasmakonsentrasjonene av oral midazolam på opptil ca. 2,5–3,5 ganger og økte terminal halveringstid med omtrent 1,5–2 ganger.
- Det ble observert en svak interaksjon med midazolams eliminering med samtidige endringer i eksponering (endring i AUC < 2 ganger) (everolimus, cyklosporin, simeprevir, propiverin) for flere legemidler og plantebaserte legemidler. Disse svake interaksjonene er forventet å være ytterligere svekket etter i.v. administrasjon.

Legemidler som induserer CYP3A

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonene av intravenøs midazolam med ca. 60 % etter 7 dager med rifampicin 600 mg én gang daglig. Den terminale halveringstiden ble redusert med ca. 50–60 %.
- Tikagrelor er en svak CYP3A-induktor, men har kun små effekter på eksponering for intravenøst administrert midazolam (-12 %) og 4-hydroksey-midazolam (-23 %).

Tilleggsinformasjon om oral midazolam

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonene av oral midazolam med 96 % hos friske forsøkspersoner, og de psykomotoriske effektene forsvant nesten helt.
- Karbamazepin/fenytoin: Gjentatt dosering av karbamazepin eller fenytoin resulterte i en reduksjon i plasmakonsentrasjoner av oral midazolam med opptil 90 % og en forkortelse av terminal halveringstid med ca. 60 %.
- Den svært sterke CYP3A4-induksjonen som observeres etter mitotan eller enzalutamid, resulterte i en sterk og langvarig reduksjon i midazolamnivåer hos kreftpasienter. AUC for oralt administrert midazolam ble redusert til henholdsvis 5 % og 14 % av normalverdiene.
- Klobazam og efavirenz er svake induktorer for midazolammetabolisme og reduserer AUC for hovedforbindelsen med ca. 30 %. Det forekommer en resulterende 4,5 ganger økning i forholdet mellom den aktive metabolitten (α -hydroksey-midazolam) og hovedforbindelsen, men den kliniske signifikansen av dette er ukjent.
- Vemurafenib modulerer CYP-isozymer og induserer CYP3A4 lett: Gjentatt doseadministrering resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon i oral midazolameksponering på 39 % (opptil 80 % hos enkeltpersoner).

Plantebasert legemiddel og mat

- Johannesurt reduserte plasmakonsentrasjoner av midazolam med ca. 20–40 %, assosiert med en reduksjon i terminal halveringstid på ca. 15–17 %. Den CYP3A4-induserende effekten kan variere avhengig av den spesifikke johannesurtekstrakten.

Tilleggsinformasjon om oral midazolam

- Både kversetin (også til stede i Gingko biloba) og Panax ginseng har svake enzyminduserende effekter og reduserte eksponering for midazolam etter oral administrasjon til 20–30 %.

Akutt proteinfortrengning

- Valproinsyre: Økt konsentrasjon av fritt midazolam grunnet fortrenning fra plasmaproteinbindingssteder av valproinsyre kan ikke utelukkes, selv om den kliniske relevansen av denne interaksjonen ikke er kjent.

Farmakodynamikk:

Legemiddelinteraksjoner (DDI):

Samtidig administrasjon av midazolam med andre sedative/hypnotiske legemidler og CNS-depressiva, inkludert alkohol, vil sannsynligvis resultere i forsterket sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon. Eksempler inkluderer opiatderivater (brukt som analgetika, antitussiva eller substitusjonsbehandlinger), antipsykotika, andre benzodiazepiner brukt som anksiolytika eller

hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat; sedative antidepressiva, ikke-nylige H1-antihistaminer og sentraltvirkende antihypertensiva.

Alkohol kan forsterke den sedative effekten av midazolam merkbart. Inntak av alkohol frarådes sterkt ved administrasjon av midazolam (se pkt. 4.4).

Midazolam reduserer minimum alveolær konsentrasjon (MAC) av inhalerte anestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon om midazolam til å vurdere sikkerhet under graviditet. Studier på dyr angir ikke en teratogen effekt, men føtotoksisitet ble observert, i likhet med andre benzodiazepiner. Det finnes ikke informasjon om eksponerte graviditeter for de to første trimestrene i graviditeten. En økt risiko for medfødte misdannelser antydes å være assosiert med bruk av benzodiazepiner i første trimester av graviditeten.

Administrasjon av høye doser midazolam i siste trimester av graviditeten, under fødsel eller ved bruk som induksjonsmiddel for anestesi ved keisersnitt, er rapportert å produsere maternale eller føtale bivirkninger (inhalasjonsrisiko hos moren, uregelmessig føtal hjerterytme, hypotoni, dårlig sugeevne, hypotermi og respirasjonsdepresjon hos den nyfødte).

Spedbarn fra mødre som fikk benzodiazepiner kronisk i det siste stadiet av graviditeten, kan også ha utviklet fysisk avhengighet, og kan ha en viss risiko for å utvikle abstinenssymptomer i den postnatale perioden. Midazolam må derfor brukes under graviditet hvis det er helt nødvendig, men bruk ved keisersnitt bør unngås.

Risikoen for den nyfødte skal tas i betraktning ved administrasjon av midazolam for enhver operasjon nær termin.

Amming

Midazolam blir skilt ut i morsmelk i lave mengder. Ammende mødre bør rådes til å stanse ammingen i 24 timer etter administrasjon av midazolam.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Midazolam har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Sedasjon, amnesi, nedsatt oppmerksomhet og nedsatt muskelfunksjon kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Før pasienten får midazolam, bør de advares om ikke å kjøre eller bruke maskiner før de er helt restituerte. Legen bestemmer når disse aktivitetene kan gjenopptas. Det anbefales at pasienten ledsages når de reiser hjem etter utskrivning.

Utilstrekkelig søvn eller inntak av alkohol kan øke risikoen for nedsatt årvåkenhet.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger har blitt rapportert (*frekvens ikke kjent, kan ikke anslås utifra tilgjengelige data*) etter injisering av midazolam:

Frekvenskategorier er som følger:

Svært vanlige: $\geq 1/10$;

Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$;

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

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

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
frekvens ikke kjent	Overfølsomhet, angioødem, anafylaktisk sjokk
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
frekvens ikke kjent	Forvirringstilstand, desorientering, følelses- og humørforstyrrelser, endringer i libido Paradoksale reaksjoner inkludert: agitasjon*, fiendtlighet*, sinne*, aggresjon*, paroksysmal opphisselse*, rastløshet*, irritabilitet*, nervøsitet*, angst*, mareritt*, unormale drømmer*, hallusinasjoner*, psykoser*, upassende atferd* og andre negative atferdseffekter Fysisk legemiddelavhengighet og abstinenssyndrom Misbruk
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
frekvens ikke kjent	Ufrivillige bevegelser (inkludert toniske/kloniske bevegelser og muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedasjon (langvarig og postoperativ), nedsatt årvåkenhet, somnolens, hodepine, svimmelhet, ataksi, anterograd amnesi**, der varigheten er direkte relatert til den administrerte dosen Abstinenskramper
<i>Hjertesykdommer</i>	
frekvens ikke kjent	Hjertestans, bradykardi, Kounis syndrom*****
<i>Karsykdommer</i>	
frekvens ikke kjent	Hypotensjon, vasodilatasjon, tromboflembitt, trombose
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
frekvens ikke kjent	Respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans, dyspné, laryngospasme, hikke
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
frekvens ikke kjent	Kvalme, brekninger, obstipasjon, munntørrehet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
frekvens ikke kjent	Utslett, urticaria, pruritus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
frekvens ikke kjent	Fatigue, erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	
frekvens ikke kjent	Fall, frakturer***
<i>Sosiale forhold</i>	
frekvens ikke kjent	Angrep*

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

**Anterograd amnesi kan fremdeles forekomme på slutten av prosedyren, og i noen få tilfeller er langvarig amnesi rapportert (se pkt. 4.4).

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

***Fall og brudd har vært rapportert hos brukere av benzodiazepiner. Risikoen for fall og frakturer er høyere hos personer som tar samtidige sedativa (inkludert alkoholholdige drikker), og hos eldre.

**** særlig etter parenteral administrasjon

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

Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger har forekommet. Livstruende hendelser er mer sannsynlige hos voksne over 60 år og personer med eksisterende insuffisiens eller nedsatt hjertefunksjon, spesielt når injeksjonen gis for raskt eller ved høy dosering (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer:

I likhet med andre benzodiazepiner forårsaker midazolam ofte svimmelhet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering av midazolam er sjelden livstruende hvis legemidlet tas alene, men kan føre til arefleksi, apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon og, i sjeldne tilfeller, koma. Tilfeller med koma varer som regel noen få timer, men kan være mer langvarige og sykliske, spesielt hos eldre pasienter. Respirasjonsdepresjonseffekter av benzodiazepin er mer alvorlig hos pasienter med luftveissykdom.

Benzodiazepiner øker effektene av andre CNS-depressiva, inkludert alkohol.

Behandling:

Overvåk pasientens vitale data og igangsett støttende tiltak, som indisert av pasientens kliniske tilstand. I særdeleshet kan pasienter kreve symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske effekter eller sentralnervøse effekter.

Ved oralt inntak bør ytterligere absorpsjon forhindres ved bruk av en egnet metode, f.eks. behandling innen 1–2 timer med aktivert kull. Ved bruk av aktivert kull er luftveisbeskyttelse avgjørende for søvnige pasienter. Ved blandet inntak kan ventrikkelskylling overveies, men ikke som et rutinemessig tiltak.

Ved alvorlig CNS-depresjon bør man overveie bruk av flumazenil, en benzodiazepinantagonist. Dette skal kun administreres under nøye overvåkede forhold. Ettersom det har en kort halveringstid (omtrent én time), må pasienter som får flumazenil overvåkes når effektene har opphørt. Flumazenil skal brukes med ekstrem forsiktighet ved tilstedeværelse av legemidler som reduserer krampeterskelen (f.eks. trisykliske antidepressiva). Se forskrivningsinformasjonen for flumazenil for mer informasjon om riktig bruk av dette legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hypnotika og sedativa (benzodiazepinderivater), ATC-kode: N05C D08.

Virkningsmekanisme

De sentralnervøse virkningene av benzodiazepiner medieres via en forbedring av GABAerg neurotransmisjon av inhibitoriske synapser. Ved tilstedeværelse av benzodiazepiner forsterkes affiniteten av GABA-reseptoren for neurotransmitteren via positiv allosterisk modulering, hvilket resulterer i økt virkning av frigjort GABA på postsynaptisk transmembran kloridionfluks.

Kjemisk sett er midazolam et derivat i imidazobenzodiazepingruppen. Selv om den frie basen er en lipofil substans med lav oppløselighet i vann, gjør det grunnleggende nitrogenet i posisjon 2 i imidazobenzodiazepinringsystemet at virkestoffet midazolam kan danne vannløselige salter med syrer. Disse produserer en stabil og godt tolerert injeksjonsoppløsning og er, i tillegg til rask metabolsk transformasjon, grunnen til effektene raske virkning og korte varighet. Den lave toksisiteten gjør at midazolam har et bredt terapeutisk område.

Etter i.m. eller i.v. administrasjon oppstår det kortvarig anterograd amnesi (pasienten husker ikke hendelser som inntraff under maksimal aktivitet av den aktive substansen).

Farmakodynamiske effekter

Midazolam har hypnotiske og sedative effekter som er karakterisert av rask virkning og kort varighet. Det har også angstdempende, krampestillende og muskelrelakserende effekter. Midazolam hemmer psykomotorisk funksjon etter enkle og/eller flere doser, men forårsaker minimale hemodynamiske endringer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon etter i.m. injeksjon

Absorpsjonen av midazolam fra muskelvevet er rask og fullstendig. Maksimale plasmakonsentrasjoner nås innen 30 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten etter i.m. injeksjon er over 90 %.

Distribusjon:

Når midazolam injiseres i.v., viser plasmakonsentrasjon/tid-kurven én eller to klare disposisjonsfaser. Distribusjonsvolumet ved steady state er 0,7–1,2 l/kg. 96–98 % av midazolam er bundet til plasmaproteiner. Det primære bindingsprotein er albumin. Midazolam passerer inn i cerebrospinalvæsken langsomt og i ubetydelig grad. Hos mennesker er midazolam påvist å krysse placenta langsomt og gå inn i den føtale sirkulasjonen. Små mengder midazolam finnes i morsmelk hos mennesker. Midazolam er ikke et substrat for legemiddeltransportører.

Metabolisme:

Midazolam elimineres nesten fullstendig via biotransformasjon. Fraksjonen av dosen som ekstraheres av leveren anslås å være 30–60 %. Midazolam hydroksyleres av cytokrom P450 CYP3A4- og CYP3A5-isozymer, og den primære urin- og plasmametabolitten er 1'-hydroksymidazolam (også kalt alfa-hydroksymidazolam). Plasmakonsentrasjoner av 1'-hydroksymidazolam er 12 % av de til hovedforbindelsen. 1'-hydroksymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrar kun minimalt (ca. 10 %) til effektene av intravenøs midazolam.

Eliminasjon

Hos unge, friske frivillige er eliminasjonshalveringstiden til midazolam fra 1,5 til 2,5 timer. Ettersom eliminasjonshalveringstiden til metabolitten er under én time, avtar konsentrasjonen av hovedforbindelsen og hovedmetabolitten parallelt etter administrasjon av midazolam. Plasmaclearance av midazolam er i området 300–500 ml/min. Metabolittene til midazolam utskilles primært via nyrene (60–80 % av den injiserte dosen) og gjenfinnes som glukurokonjugert 1'-hydroksymidazolam. Mindre enn 1 % av dosen gjenfinnes i urin som uendret legemiddel. Eliminasjonshalveringstiden til alfahydroksymidazolam er kortere enn 1 time.

Når midazolam gis via i.v. infusjon, er ikke eliminasjonskinetikken ulik den etter bolusinjeksjon. Gjentatte administrasjoner av midazolam induserer ikke legemiddelmetaboliserende enzymer.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Eldre

Hos voksne over 60 år kan eliminasjonshalveringstiden være opptil fire ganger lengre.

Barn

Eliminasjonshalveringstiden etter i.v. administrasjon er kortere hos barn på 3–10 år (1–1,5 timer) sammenlignet med den hos voksne. Forskjellen er konsekvent med økt metabolsk clearance hos barn.

Nyfødte

Hos nyfødte er eliminasjonshalveringstiden i gjennomsnitt 6–12 timer, sannsynligvis grunnet umoden lever, og clearance er redusert (se pkt. 4.4). Nyfødte med asfyksirelatert nedsatt lever- og nyrefunksjon har risiko for å generere uventet høye serumkonsentrasjoner av midazolam grunnet en signifikant redusert og variabel clearance (se pkt. 4.4).

Overvektige pasienter

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Clearance hos pasienter med cirrhose kan være redusert, og eliminasjonshalveringstiden kan være lengre sammenlignet med den hos friske frivillige (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ubundet midazolam er ikke endret hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Den farmakologisk milde aktive hovedmetabolitten til midazolam, 1'-hydroksy-midazolamglukuronid, som utskilles via nyrene, akkumuleres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne akkumulasjonen gir en langvarig sedasjon. Midazolam skal derfor administreres forsiktig og titreres til den ønskede effekten (se pkt. 4.4).

Kritisk syke pasienter

Eliminasjonshalveringstiden til midazolam er opptil seks timer lengre hos kritisk syke pasienter.

Pasienter med hjertesinsuffisiens

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen prekliniske data som er relevante for forskriveren, utover det som allerede er inkludert i andre punkter i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid

Saltsyre, konsentrert (til løsemiddel og pH-justering)

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Midazolam Accordpharma skal ikke fortynnes med 6 % w/v dekstran (med 0,9 % natriumklorid) i glukose.

Midazolam Accordpharma skal ikke blandes med alkaliske injeksjonsoppløsninger. Midazolam utfelles i oppløsninger som inneholder hydrogenkarbonat.

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

6.3 Holdbarhet

3 år

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av det fortynnede legemidlet er påvist i 24 timer ved romtemperatur (15–25 °C) eller i 3 dager ved +2 til +8 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal det fortynnede legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold ved bruk brukerens ansvar, og er som regel høyst 24 timer ved +2 til +8 °C, med mindre fortynning har blitt utført i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml klar, ferdigfylt glassprøyte med graderingsmerking (gradering pr. 0,1 ml) med bromobutylstempelkork, spisschette av styrenbutadien og stempelstang av polypropylen. Den ferdigfylte glassprøyten er pakket inn i ytteresken.

Pakningsstørrelser: 1 ferdigfylt sprøyte

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kompatibel med følgende infusjonsoppløsninger

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning
- Glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning
- Glukose 100 mg/ml (10 %) oppløsning
- Fruktose 50 mg/ml (5 %) oppløsning
- Ringers oppløsning
- Hartmanns oppløsning

Midazolam Accordpharma er til engangsbruk. Overflødig innhold skal kastes. Det anbefales ikke å bruke dette preparatet til flere administrasjoner hos samme pasient eller hos ulike pasienter.

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

Injeksjons-/infusjonsoppløsningen skal undersøkes visuelt før administrasjon. Kun oppløsninger uten synlige partikler skal brukes.

Ved kontinuerlig intravenøs infusjon kan Midazolam Accordpharma fortynnes i området 0,015 til 0,15 mg per ml med én av oppløsningene nevnt ovenfor.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12805

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

15. desember 2020 / 08. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

20.11.2024