

1. LEGEMIDLETS NAVN

Midazolam hameln 1 mg/ml, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Midazolam hameln 5 mg/ml, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Midazolam hameln 1 mg/ml inneholder:

1,11 mg midazolamhydroklorid tilsvarende 1 mg midazolam.

Hver 2 ml, 5 ml, 10 ml og 50 ml ampulle/hetteglass inneholder 2 mg, 5 mg, 10 mg og 50 mg midazolam.

1 ml Midazolam hameln 5 mg/ml inneholder:

5,56 mg midazolamhydroklorid tilsvarende 5 mg midazolam.

Hver 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml og 18 ml ampulle inneholder 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg og 90 mg midazolam.

Hjelpestoff med kjent med effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Legemidlet er en klar og fargeløs oppløsning.

pH 2,9–3,7

Osmolalitet 275–305 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Midazolam hameln er et korttidsvirkende, søvninduserende legemiddel som er ment å brukes:

hos voksne

- *Sedasjon med opprettholdt bevissthet* før og under diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer med eller uten lokal anestesi
- *Anestesi*
 - Premedikasjon før innledning av anestesi
 - Innledning av anestesi
 - Som en sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi.
- *Sedasjon i intensivavdeling*

hos barn

- *Sedasjon med opprettholdt bevissthet* før og under diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer med eller uten lokalanestesi
- *Anestesi*
 - Premedikasjon før innledning av anestesi
- *Sedasjon ved intensivavdeling*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Standarddosering

Midazolam er et kraftig sedativt middel som krever titrering og langsom administrering. 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 tabellen under. Ytterligere detaljer er angitt i teksten under tabellen.

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. hos pasienter 6 måneder–5 år Initialdose: 0,05–0,1 mg/kg Total dose: < 6 mg i.v. hos pasienter 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: 0,5 mg 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
Innledning av anestesi	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 i intensivbehandling	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. hos premature nyfødte barn født før 32. svangerskapsuke 0,03 mg/kg/time i.v. hos nyfødte barn født etter 32. svangerskapsuke og barn opptil 6 måneder 0,06 mg/kg/time i.v. hos pasienter > 6 måneders alder Initialdose: 0,05–0,2 mg/kg Vedlikeholdsdose: 0,06–0,12 mg/kg/time

Administrasjonsmåte

Dosering for sedasjon med opprettholdt bevissthet

For sedasjon med opprettholdt bevissthet, forut for diagnostisk eller kirurgisk intervensjon, administreres midazolam intravenøst. 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 dokestørrelse). Om nødvendig kan senere doser administreres etter individuelle behov. Virkningen inntretr omtrent 2 minutter etter injeksjonen. Maksimal effekt inntretr etter omtrent 5 til 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 initialdose på 2 til 2,5 mg 5 til 10 minutter før prosedyren starter. Ytterligere doser på 1 mg kan gis etter behov. Gjennomsnittlig total dose ligger i området 3,5 til 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 til 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.

Pediatrisk populasjon

Intravenøs administrasjon: midazolam må titreres langsomt til ønsket klinisk effekt. Initialdosen av midazolam bør administreres over 2 til 3 minutter. Man bør vente ytterligere 2 til 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, derfor anbefales ikke sedasjon med opprettholdt bevissthet for barn under 6 måneder.
- Barn fra 6 måneder til 5 år: initialdose 0,05 til 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 overstige 6 mg. Forlenget sedasjon og risiko for hypoventilasjon kan forekomme med høyere doser.
- Barn fra 6 til 12 år: initialdose 0,025 til 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 til 16 år: dosering som for voksne.

Rektal administrasjon: Den totale dosen av midazolam varierer vanligvis fra 0,3 til 0,5 mg/kg. 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. 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.

Intramuskulær administrasjon: dosene som brukes, varierer mellom 0,05 til 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.

Hos barn som veier mindre enn 15 kg anbefales ikke midazolam-oppløsninger 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 nedsatt oppfattelsesevne) 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 til 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 overdosering 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 til 0,1 mg/kg gitt 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 til 0,05 mg/kg gitt i.m. Dersom det samtidig gis bedøvelse bør midazolam-dosen reduseres. Vanlig dose er 2 til 3 mg.

Pediatrisk populasjon

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 til 0,5 mg/kg, bør administreres 15 til 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.

Intramuskulær administrasjon: Siden intramuskulær injeksjon er smertefullt, bør denne metoden kun velges i unntakstilfeller. Rektal administrasjon er å foretrekke. Det er imidlertid påvist at en dosering av midazolam fra 0,08 til 0,2 mg/kg gitt i.m., er effektivt og sikkert. Til barn mellom 1 til 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 midazolam-oppløsninger 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 som inhalasjon til innledning av anestesi, bør initialdosen 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 til 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 til 0,2 mg/kg. Til 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 innledningen kan gjentatte doser, som er omtrent 25 % høyere enn pasientens initialdose, 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.
- Til premedisinerte voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter bør dosen reduseres vesentlig, f.eks. ned til 0,05 til 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 til 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 til 0,25 mg/kg er vanligvis tilstrekkelig.

Sedativ komponent i kombinasjonsanestesi

Voksne

Midazolam kan gis som en sedativ komponent ved kombinert anestesi, enten ved ytterligere, intermitterende små i.v. doser (i området mellom 0,03 til 0,1 mg/kg), eller ved kontinuerlig intravenøs infusjon av midazolam (i området mellom 0,03 til 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 til 0,3 mg/kg bør gis langsomt og trinnvis. Hvert trinn på 1 til 2,5 mg bør injiseres over 20 til 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 til 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.

Pediatrisk populasjon

Nyfødte og barn opptil 6 måneder:

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

Intravenøse initialdoser anbefales ikke til premature spedbarn, premature 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 til 0,2 mg/kg i.v., langsomt over minst 2 til 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 til 0,12 mg/kg/time (1 til 2 mikrog/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 barn, nyfødte og barn som veier mindre enn 15 kg anbefales ikke midazolam-oppløsninger med høyere konsentrasjon enn 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) kan midazolam være ledsaget av mer uttalt og langvarig sedasjon, inkludert klinisk relevant respiratorisk og kardiovaskulærdepresjon. Midazolam bør derfor doseres nøye i denne pasientpopulasjonen, og titreres for ønsket effekt (se pkt. 4.4). Hos pasienter med nyresvikt (kreatininclearance <10 ml/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'-hydroksy-midazolam-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 de kliniske effektene hos pasienter med nedsatt leverfunksjon være sterkere og vare lenger, langvarige. 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 benzodiazepiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av dette legemidlet til sedasjon med opprettholdt bevissthet hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt eller akutt respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Midazolam bør kun administreres av erfarne leger, og i omgivelser hvor det finnes utstyr til overvåkning og støtte av respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner, og helsepersonell som har trening i gjenkjenning og behandling av forventede bivirkninger, inkludert hjerte-lunge-redning. Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger er rapportert. Disse har inkludert respirasjondepresjon, apné, respirasjonsstans og/eller hjerrestans. Slike livstruende hendelser er mer sannsynlig når injeksjonen gis for raskt eller når det administreres en høy dose (se pkt. 4.8).

Benzodiazepiner anbefales ikke som primær behandling av psykotiske tilstander.

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

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

Når midazolam brukes som premedikasjon, er tilstrekkelig observasjon av pasienten etter administrering obligatorisk, da interindividuell følsomhet varierer og symptomer på overdosering kan forekomme.

Spesielle forholdsregler må tas når midazolam gis til høyrisikopasienter:

- voksne over 60 år
- kronisk syke eller svekkede pasienter, f.eks.
 - pasienter med kronisk respirasjonssvikt
 - pasienter med kronisk nyresvikt

- pasienter med nedsatt leverfunksjon (benzodiazepiner kan utløse eller forverre encefalopati hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon)
- pasienter med nedsatt hjertefunksjon
- barn, særlig de som er kardiovaskulært ustabile.

Disse høyriskopasientene 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 og/eller midler som har muskelavslappende 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 i intensivbehandling, 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 i intensivbehandling, 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, humørsvingninger, hallusinasjoner og kramper. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: depersonalisering, nummenhet og prikking i ekstremiteter, overfølsomhet for lys, støy og fysisk kontakt. Siden risikoen for abstinenssymptomer er større etter brå seponering av behandlingen, anbefales det å redusere dosen gradvis.

Amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme ved terapeutiske doser. (ofte er denne effekten veldig ønskelig i situasjoner som før og under kirurgiske og diagnostiske prosedyrer), hvis varigheten av den står i direkte forhold til den gitte dosen, med risiko for å øke ved høyere doser. Langvarig hukommelsestap kan forårsake problemer for polikliniske pasienter, som er planlagt utskrivet 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, uro, irritabilitet, ufrivillige bevegelser (inkludert tonisk/kloniske kramper og muskeltremor), hyperaktivitet, fiendtlighet, vrangforestilling, sinne, aggressivitet, angst, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre ugunstige atferdsmessige effekter, 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. Ved tegn på disse reaksjonene, bør seponering av legemidlet vurderes.

Endret utskillelse av midazolam

Utskillelsen av midazolam kan endres hos pasienter som får stoffer som hemmer eller inducerer 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, lavt hjertevolum og hos nyfødte (se pkt. 5.2).

Søvnapné

Midazolam bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med søvnapnésyndrom, og pasienter bør overvåkes regelmessig.

Premature nyfødte 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 luftveiene og oksygenmetning er nødvendig. Rask injeksjon bør unngås hos nyfødte.

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

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

Barn under 6 måneder:

Hos disse pasientene er midazolam kun tiltenkt sedasjon i intensivbehandling.

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 pkt. «Premature nyfødte» over).

Samtidig bruk av alkohol/CNS-hemmende midler:

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

Anamnese med alkohol- eller legemiddelmisbruk:

Midazolam, som andre benzodiazepiner, bør unngås hos pasienter med bakgrunn som alkohol- eller stoffmisbrukere.

Risiko ved samtidig bruk av opioider:

Samtidig bruk av Midazolam og opioider kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene, bør samtidig foreskrivning av sedativer, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler, som midazolam, og opioider være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom det tas en beslutning om å forskrive midazolam samtidig med opioider, bør den laveste effektive dosen brukes, og behandlingsvarigheten bør være så kort som mulig (se også generell doseanbefaling i pkt. 4.2).

Pasientene må overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjondepresjon og sedasjon. I denne forbindelse anbefales det sterkt å informere pasienter og deres omsorgspersoner (der det er aktuelt) om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Utskrivningskriterier:

Etter å ha fått midazolam, skal pasientene utskrives fra sykehus eller klinikken bare når anbefalt av behandlende lege, og bare hvis de er i følge med en ledsager. Det anbefales at pasienten ledsages når han kommer hjem etter utskrivelsen.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Midazolam metaboliseres av CYP3A4 og CYP3A5.

CYP3A-hemmere og -induktorer har potensiale til henholdsvis å øke og redusere midazolams plasmakonsentrasjon og dets effekter, og dermed kreve tilsvarende dosejusteringer.

Farmakokinetiske interaksjoner med stoffer som hemmer eller induserer CYP3A4 er mer uttalt ved oral 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 oral 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 CYP3A4-modulering på farmakokinetikken til midazolam etter rektal og intramuskulær administrasjon. Det forventes at disse interaksjonene vil være mindre uttalt for endetarmen enn for den orale ruten fordi mage-tarmkanalen er forbikoblet mens effekten av CYP3A4-modulering etter intravenøs administrasjon ikke bør være signifikant forskjellig fra det somer sett med intravenøs administrasjon av midazolam.

Når det administreres sammen med en CYP3A4-hemmer, kan de kliniske effektene av midazolam være sterkere og også vare lenger, og en lavere dose kan være nødvendig. Det anbefales derfor at klinisk virkning og vitale tegn overvåkes nøye under bruk av midazolam og at det tas i betraktning at virkningen kan være kraftigere og vare lenger etter samtidig administrasjon av en CYP3A4-hemmer, selv om de bare gis en gang. Spesielt administrering av høye doser eller langvarig infusjon av midazolam til pasienter som får sterke CYP3A4-hemmere, f.eks. under intensivbehandling, kan resultere i langvarige hypnotiske virkninger, forsinket gjenoppretting og respirasjonsdepresjon, og kan derfor kreve dosejusteringer. Effekten av midazolam kan være svakere og vare kortere når det administreres sammen med en CYP3A-induktor, og en høyere dose kan være nødvendig.

Når det gjelder induksjon, bør det tas i betraktning at den induserende prosessen trenger flere dager for å oppnå maksimal effekt, og også flere dager for å forsvinne. I motsetning til behandling i flere dager med en induktor, forventes kortvarig behandling å gi mindre åpenbar DDI med midazolam. Imidlertid kan relevant induksjon ikke utelukkes selv etter kortvarig behandling, for sterke induktorer.

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

Legemidler som hemmer CYP3A:

Azol-fungicider

- Ketokonazol øker plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam fem ganger, mens den terminale halveringstiden øker med omtrent tre ganger. Dersom parenteral midazolam gis samtidig med den sterke CYP3A-hemmeren ketokonazol, bør det gjøres på intensivavdeling eller tilsvarende som sikrer nøye klinisk overvåkning og korrekt medisinsk behandling i tilfelle respirasjonsdepresjon og/eller langvarig sedasjon. Trinnvis dosering og dosejustering bør vurderes, særlig dersom mer enn en enkelt dose av midazolam gis. De samme anbefalingene kan også gjelde for andre azol-fungicider (se under), siden økt sedativ effekt av intravenøs midazolam, om enn i mindre grad, er rapportert.
- Vorikonazol øker eksponeringen (plasmakonsentrasjonen) for intravenøs midazolam tre ganger, mens eliminasjonshalveringstiden øker med omtrent tre ganger.
- Både flukonazol og itrakonazol øker plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam 2–3 ganger, i tillegg til en økning av terminal halveringstiden med 2,4 ganger for itrakonazol og 1,5 ganger for flukonazol.
- Posakonazol øker plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam til det dobbelte.
- Det bør tas i betraktning at hvis midazolam gis oralt, vil eksponeringen bli drastisk mye høyere enn det som er nevnt over, særlig for ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol.

Midazolam-ampuller/-glass er ikke indisert for oral administrering.

Makrolidantibiotika

- Erytromycin forårsaket en økning av plasmakonsentrasjonen for intravenøs midazolam med omtrent 1,6–2 ganger, sammen med en økning av terminale halveringstiden for midazolam 1,5–1,8 ganger.
- Klaritromycin økte plasmakonsentrasjonen av midazolam med opptil 2,5 ganger forbundet med en økning i halveringstiden på 1,5–2 ganger.

Ytterligere informasjon om oral midazolam

- Telitromycin økte plasmanivåene av oral midazolam med 6 ganger.
- Roksitromycin: Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om roksitromycin sammen med intravenøs midazolam, men den svake effekten på terminal halveringstid for orale midazolam-

tabletter, en økning på 30 %, tyder på at effekten av roksitromycin på intravenøs midazolam er liten.

Intravenøs anestesi

- Intravenøs propofol økte AUC og halveringstid for intravenøs midazolam med 1,6 ganger.

Proteasehemmere

- Sakinavir og andre hiv-proteasehemmere: Samtidig administrasjon av proteasehemmere kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av midazolam. Ved samtidig administrering av ritonavir-forsterket lopinavir, vil plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam øke 5,4 ganger, med en tilsvarende økning i terminal halveringstid. Hvis parenteral midazolam gis sammen med hiv-proteasehemmere, bør behandlingen følge beskrivelsen i punktet ovenfor for azol-fungicider, ketokonazol.
- HCV (Hepatitt C-virus)-proteasehemmere: Boceprevir og telaprevir reduserer midazolam-clearance. Denne effekten resulterte i en 3,4 ganger økning av midazolam AUC etter i.v.-administrering og fire ganger forlenget eliminasjonshalveringstid.

Ytterligere informasjon om oral midazolam

Basert på data for andre CYP3A4-hemmere, forventes plasmakonsentrasjonen av midazolam å være signifikant høyere når midazolam gis oralt. Derfor bør ikke proteasehemmere gis samtidig med oral midazolam.

Kalsiumkanalblokkere

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

Ytterligere informasjon om oral midazolam

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

Andre legemidler/urter

- Atorvastatin ga en økning i plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam på 1,4 ganger, sammenlignet med kontrollgruppe.
- Intravenøs fentanyl er en svak hemmer av eliminering av midazolam: AUC og halveringstid for intravenøs midazolam økte 1,5 ganger i nærvær av fentanyl.

Ytterligere informasjon om oral midazolam

- Nefazodon økte plasmakonsentrasjonen av oral midazolam 4,6 ganger med en økning av terminal halveringstid på 1,6 ganger.
- Aprepitant økte plasmakonsentrasjonen av oral midazolam 3,3 ganger etter 80 mg/dag sammen med en dobling av terminal halveringstid, avhengig av dose.

Legemidler som induserer CYP3A

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam med omtrent 60 % etter syv dager med 600 mg rifampicin daglig. Terminal halveringstid ble redusert med omtrent 50–60 %.
- Ticagrelor er en svak CYP3A-induktor og har bare små effekter på intravenøst midazolam (-12 %) og 4-hydroksymidazolam (-23 %) eksponering.

Ytterligere informasjon om oral midazolam

- Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonen av oral midazolam med 96 % hos friske personer, og dets psykomotoriske virkninger ble nesten fullstendig borte.
- Karbamazepin/fenytoin: Gjentatte doser av karbamazepin eller fenytoin resulterte i en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av oral midazolam med opptil 90 % og en forkorting av terminal halveringstid på 60 %.

- Den meget sterke CYP3A4-induksjonen som ble sett etter mitotan eller enzalutamid resulterte i en dyp og langvarig reduksjon av midazolamnivået hos kreftpasienter. AUC for oral 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'-hydroksey-midazolam) og moderforbindelsen, men den kliniske betydningen av dette er ukjent.
- Vermurafenib modulerer CYP-isoenzymer og inducerer CYP3A4 mildt: Gjentatt dose gitt resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon av oral midazolam-eksponering 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.

Ytterligere informasjon om oral midazolam

Quercetin (også inneholdt i ginkgo biloba) og panax ginseng har begge svake enzyminduserende effekter og redusert eksponering for midazolam oralt med ca. 20–30 %.

Akutt proteinforskyvning

- Valproinsyre: en økt konsentrasjon av fritt midazolam på grunn av fortregning av plasmaproteinbindingssteder av valproinsyre kan ikke utelukkes, men den kliniske relevansen av en slik interaksjon er ukjent.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner (DDI)

Samtidig administrering av midazolam med andre sedativa/hypnotika og CNS-hemmende midler, inkludert alkohol, øker sannsynligheten for økt sedasjon og kardiovaskulær depresjon. Eksempler inkluderer opiatderivater (det være seg 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 øke den beroligende effekten av midazolam betydelig. Det anbefales sterkt at alkoholinntak unngås ved bruk av midazolam (se pkt.4.4).

Midazolam reduserer minimums alveolekonsentrasjon (MAC) av inhalasjonsanestetika.

Opioider:

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data relatert til bruken av midazolam under graviditet. Dyrestudier indikerer ikke teratogen effekt, men skade på fosterutvikling er observert som med andre benzodiazepiner.

Det finnes ingen tilgjengelige data om eksponering under svangerskapets første to trimestre. Det har blitt antydnet at bruk av benzodiazepiner i første trimester av svangerskapet er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser.

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 hjerterytme 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 bør midazolam ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig. 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 hos mennesker i små mengder. Ammende mødre bør anbefales å avstå fra amming i 24 timer etter administrasjon av midazolam.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sedasjon, amnesi, nedsatt oppmerksomhet og svekket muskulær funksjon kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner negativt. Før pasienten får midazolam, bør vedkommende advares om ikke å kjøre eller bruke maskiner før han/hun er helt restituert. Legen skal bestemme når slike aktiviteter kan gjenopptas. Det anbefales at pasienten ledsages når han/hun reiser hjem etter utskrивelsen.

Uten tilstrekkelig søvn eller hvis alkohol inntas, vil sannsynligheten for svekket årvåkenhet økes (se pkt. 4.5).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert når midazolam injiseres:

Frekvensen av bivirkninger er klassifisert i følgende kategorier:

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	Hyppigheten kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data

<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Ikke kjent	Overfølsomhet, angioødem, anafylaktisk sjokk
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Ikke kjent	Forvirringstilstand, desorientering, følelsesmessige forstyrrelser og humørsvingninger, endringer i libido Fysisk legemiddelavhengighet og seponeringssyndrom Misbruk Paradoksale reaksjoner* inkludert; rastløshet, uro, irritabilitet, nervøsitet, fiendtlighet, sinne, aggressivitet, angst, mareritt, unormale drømmer, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre uønskede atferdsmessige effekter, paroksysmal opphisselse
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	

Ikke kjent	Ufrivillige bevegelser (inkludert toniske/kloniske bevegelser og muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedasjon (langvarig og postoperativt), redusert årvåkenhet, søvnighet, hodepine, svimmelhet, ataksi, anterograd amnesi**, varigheten av disse er direkte relatert til den administrerte dosen Krampetrekninger er rapportert hos premature spedbarn og nyfødte. Krampetrekter mot narkotika
<i>Hjertesykdommer</i>	
Ikke kjent	Hjertestans, bradykardi, Kounis syndrom****
<i>Karsykdommer</i>	
Ikke kjent	Hypotensjon, vasodilatasjon, tromboflebitt, trombose
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Ikke kjent	Respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans, dyspné, laryngospasmer, hikke
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Ikke kjent	Kvalme, oppkast, forstoppelse, munntørrehet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Ikke kjent	Utslett, urtikaria (elveblest), pruritus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Ikke kjent	Tretthet, erytem/smerte på injeksjonsstedet
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	
Ikke kjent	Fall, frakturer***
<i>Sosiale forhold</i>	
Ikke kjent	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

Avhengighet:

Bruk av midazolam, også i terapeutiske doser, kan føre til utvikling av fysisk avhengighet. Etter langvarig intravenøs 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 meldeskjemaet som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Som andre benzodiazepiner, kan midazolam ofte forårsake søvnighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering 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 respirasjonshemmende effekten av benzodiazepiner er alvorligere hos pasienter med luftveissykdom. Benzodiazepiner øker effekten av andre CNS-hemmende 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 oral 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 én 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 handlingene til benzodiazepiner formidles gjennom en forbedring av GABA-erg neurotransmisjon ved hemmende synapser. I nærvær av benzodiazepiner forbedres affiniteten til GABA-reseptoren for neurotransmitteren gjennom positiv allosterisk modulering som resulterer i en økt virkning av frigjort GABA på den postsynaptiske transmembrankloridionstrømmen.

Midazolam er et derivat av imidazobenzodiazepingruppen. Selv om den frie basen er et lipofilt stoff med lav oppløselighet i vann, gjør det basiske nitrogenet i posisjon 2 i imidazobenzodiazepinringen at det aktive stoffet i midazolam kan danne vannløselige salter med syrer. Disse produserer en stabil og godt tolerert løsning til injeksjon eller infusjon. Dette sammen med rask metabolsk transformasjon er årsaken til hurtig effekt og kort varighet av effektene. På grunn av sin lave toksisitet har midazolam et bredt terapeutisk område.

Farmakodynamiske effekter

Midazolam har hypnotiske og beroligende effekter preget av en hurtig begynnelse og kort varighet. Det reduserer også angst og kramper og virker muskelavslappende. Midazolam svekker psykomotorisk funksjon etter en enkelt og/eller flere doser, men forårsaker minimale hemodynamiske endringer.

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

Midazolam absorberes raskt etter rektal administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter omtrent 30 minutter. Absolutt biotilgjengelighet er omtrent 50 %.

Distribusjon

Etter intravenøs injeksjon av midazolam kan man se én eller to tydelige distribusjonsfaser på plasmakonsentrasjon/tid-kurven. Distribusjonsvolum ved steady-state er 0,7–1,2 l/kg. 96–98 % av midazolam bindes til plasmaproteiner. Mesteparten av plasmaproteinbindingen skyldes albumin. Midazolam passerer langsomt og i liten mengde over i cerebrospinalvæsken. Det er vist at midazolam krysser placenta og går langsomt over i fosterets blodomløp hos mennesker. Små mengder midazolam er funnet i brystmelk hos mennesker. Midazolam er ikke et substrat for legemiddeltransportører.

Biotransformasjon

Midazolam metaboliseres nesten fullstendig gjennom biotransformasjon. Det er antatt at 30–60 % av dosen elimineres via leveren. Midazolam hydroksylyseres av cytokrom P-450 CYP3A4- og CYP3A5-isoenzymet og hovedmetabolitten i urin og plasma er 1'-hydroksy-midazolam (også kjent som alfa-hydroksy-midazolam). Plasmakonsentrasjonen av 1'-hydroksy-midazolam er 12 % av den opprinnelige forbindelsen. 1'-hydroksy-midazolam er farmakologisk aktivt, men bidrar i liten grad (omtrent 10 %) til effekten av intravenøs midazolam.

Eliminasjon

Hos friske forsøkspersoner er halveringstiden for eliminasjon av midazolam 1,5–2,5 timer. Eliminasjonshalveringstiden er under en time, derfor reduseres konsentrasjonen av den opprinnelige forbindelsen og hovedmetabolitten parallelt etter midazolamadministrasjon. Plasmaclearance er i området 300–500 ml/min. Midazolam elimineres primært gjennom nyrene (60–80 % av injisert dose) og gjenfinnes som glukuronid-konjugert 1'-hydroksy-midazolam. Mindre enn 1 % av dosen gjenfinnes som uendret stoff i urinen. Eliminasjonskinetikken for midazolam er den samme for intravenøs infusjon som for bolusinjeksjon. Gjentatte administrasjoner av midazolam induserer ikke medikamentmetaboliserende enzymer involvert i biotransformasjon.

Farmakokinetikk hos høyrisikopasienter

Eldre

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

Barn

Den rektale absorpsjonshastigheten hos barn tilsvarende absorpsjonshastigheten hos voksne, selv om biotilgjengeligheten er lavere (5–18 %). Eliminasjonshalveringstiden etter rektal og intravenøs tilførsel er kortere hos barn i alderen 3–10 år (1–1,5 timer) enn hos voksne. Forskjellen tilsvarende den høyere metabolske clearance hos barn.

Nyfødte

Eliminasjonshalveringstiden hos premature og fullfødte nyfødte er gjennomsnittlig 6–12 timer, antagelig på grunn av umoden lever, dessuten er clearance redusert. Nyfødte med asfyksi-relatert nedsatt lever- og nyrefunksjon risikerer å generere uventet høy serum midazolam-konsentrasjon på grunn av signifikant redusert og variabel clearance (se pkt. 4.4).

Overvektige

Hos overvektige pasienter er gjennomsnittlig halveringstid lenger enn hos normalvektige personer (5,9 timer sammenlignet med 2,3 timer). Dette skyldes en økning i distribusjonsvolum på omtrent 50 %, korrigert for kroppsvekt. Clearance er lik hos overvektige og normalvektige personer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter med cirrhose kan være forlenget og clearance kan være kortere enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ubundet midazolam endres ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Den farmakologisk mildt aktive hoved-midazolam-metabolitten, 1'-hydroksy-midazolam-glukuronid, som skilles ut gjennom nyrene, akkumuleres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne akkumuleringen gir en langvarig sedasjon. Midazolam hameln bør derfor administreres forsiktig og titreres til ønsket effekt (se pkt.4.4).

Kritisk syke pasienter

Hos kritisk syke pasienter er eliminasjonshalveringstiden for Midazolam hameln forlenget med opptil seks ganger.

Pasienter med hjerteinsuffisiens

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ikke relevante prekliniske data for forskrivende lege utover informasjonen som finnes i andre avsnitt i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Natriumklorid
Saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

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

Kompatibiliteten må kontrolleres før administrering, hvis den er ment å blandes med andre legemidler.

Midazolam felles ut i oppløsninger som inneholder hydrogenkarbonat. Teoretisk er det sannsynlig at midazolaminjeksjonsvæsken er ustabil i løsninger med nøytral eller alkalisk pH. Hvis midazolam blandes med albumin, amoksisillinatrium, ampicillinatrium, bumetanid, deksametason-natriumfosfat, dimenhydrinat, floksacillinatrium, furosemid, hydrokortison-natriumsuksinat, pentobarbitalnatrium, perfenazin, proklorperazindisylat, ranitidin eller tiopentalnatrium, triazitamin eller trimetoprim-sulfametoksazol dannes det umiddelbart et hvitt bunnfall. Løsningen blir umiddelbart uklar, etterfulgt av et hvitt bunnfall, med nafcillinatrium. Med ceftazidim dannes en uklar løsning.

Med metotreksatnatrium dannes et gult bunnfall. Med klonidinhydroklorid dannes en oransje misfarging. Med omeprazolnatrium dannes en brun misfarging, etterfulgt av et brunt bunnfall. Med foscarnetnatrium produseres en gass.

Midazolam bør heller ikke blandes med aciklovir, albumin, alteplase, acetazolam-dinatrium, diazepam, enoksimon, flekainidacetat, fluorouracil, imipenem, mezlocillinatrium, fenobarbitalnatrium, fenyttinnatrium, kaliumkanrenoat, sulbaktamnatrium, teofyllin, trometamol, urokinase.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før første åpning

3 år

Holdbarhet etter første åpning

Midazolam hameln 1 mg/ml, eller 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er beregnet til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynningene under bruk (se pkt. 6.6) er demonstrert i 72 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn, med mindre metoden for åpning/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Må ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 mg/ml:

Klare ampuller av glass (type I-glass) som inneholder 2, 5 eller 10 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser: Pakninger med

- 5 ampuller på 2 ml
- 10 ampuller på 2 ml
- 25 ampuller på 2 ml
- 50 ampuller på 2 ml
- 100 ampuller på 2 ml

Pakninger med

- 5 ampuller på 5 ml
- 10 ampuller på 5 ml
- 25 ampuller på 5 ml
- 50 ampuller på 5 ml
- 100 ampuller på 5 ml

Pakninger med

- 5 ampuller på 10 ml
- 10 ampuller på 10 ml
- 25 ampuller på 10 ml
- 50 ampuller på 10 ml
- 100 ampuller på 10 ml

Klare hetteglass (type I-glass) som inneholder 50 ml oppløsning, lukket med en brombutylgummipropp.

Pakningsstørrelser: Pakninger med

- 1 hetteglass på 50 ml
- 5 hetteglass på 50 ml
- 10 hetteglass på 50 ml

5 mg/ml:

Klare ampuller av glass (type I-glass) som inneholder 1, 2, 3, 5, 10 eller 18 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser: Pakninger med

- 5 ampuller på 1 ml

- 10 ampuller på 1 ml
- 25 ampuller på 1 ml
- 50 ampuller på 1 ml
- 100 ampuller på 1 ml
- Pakninger med
 - 5 ampuller på 2 ml
 - 10 ampuller på 2 ml
 - 25 ampuller på 2 ml
 - 50 ampuller på 2 ml
 - 100 ampuller på 2 ml
- Pakninger med
 - 5 ampuller på 3 ml
 - 10 ampuller på 3 ml
 - 25 ampuller på 3 ml
 - 50 ampuller på 3 ml
 - 100 ampuller på 3 ml
- Pakninger med
 - 5 ampuller på 5 ml
 - 10 ampuller på 5 ml
 - 25 ampuller på 5 ml
 - 50 amppuller på 5 ml
 - 100 ampuller på 5 ml
- Pakninger med
 - 5 ampuller på 10 ml
 - 10 ampuller på 10 ml
 - 25 ampuller på 10 ml
 - 50 ampuller på 10 ml
 - 100 ampuller på 10 ml
- Pakninger med
 - 5 ampuller på 18 ml
 - 10 ampuller på 18 ml
 - 25 ampuller på 18 ml
 - 50 ampuller på 18 ml
 - 100 ampuller på 18 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kompatibel med følgende infusjonsvæsker

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning
- glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning
- glukose 10 % infusjonsvæske, oppløsning
- Ringers løsning

Disse infusjonsvæskene forblir stabile i tre dager ved romtemperatur.

For å unngå inkompatibilitet med andre oppløsninger, kan ikke Midazolam hameln 1 mg/ml eller 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, blandes med andre infusjonsvæsker enn de som er angitt ovenfor (se pkt. 6.2).

Injeksjonsvæsken bør undersøkes visuelt før administrering. Kun oppløsninger fri for synlige partikler skal brukes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/ml: 20-13817

5 mg/ml: 20-13818

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

15.09.2023