

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midazolam Aguettant 1 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektoitavaa liuosta sisältää 1 mg midatsolaamia.

Yksi 5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 5 mg midatsolaamia.

Yksi 10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 10 mg midatsolaamia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 33,00 mg natriumia, joka vastaa 1,40 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku (injektioneste)

Kirkas, väritön neste

pH: 3,0–3,6

Osmolaliteetti: 270–330 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Midazolam Aguettant on lyhytvaikutteinen unta indusoiva lääkeaine, jolla on seuraavia käyttöaiheita:

#### Aikuisilla

- SEDAATIO ennen ilman puudutusta tai paikallispuudutuksessa tehtäviä tutkimus- ja hoitotoimenpiteitä ja niiden aikana.
- ANESTESIA
  - Esilääkitys ennen anestesian induktiota
  - Anestesian induktio
  - Sedatiivinen komponentti yhdistelmäanestesiassa
- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

#### Vähintään 12-vuotiaat lapset

- SEDAATIO ennen ilman puudutusta tai paikallispuudutuksessa tehtäviä tutkimus- ja hoitotoimenpiteitä ja niiden aikana.
- ANESTESIA
  - Esilääkitys ennen anestesian induktiota
- SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta voidaan käyttää aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille.

### Tavanomainen annostus

Midatsolaami on voimakas sedatiivinen aine, jonka käyttö edellyttää titrausta ja hidasta antamista. Titrausta suositellaan vahvasti, jotta kliinisen tarpeen, fyysisen tilan, iän ja muun lääkityksen mukainen haluttu sedaation taso saavutettaisiin turvallisesti. Yli 60-vuotiaalla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai kroonisesti sairailta sekä (vähintään 12-vuotiailla) lapsipotilailla annos tulee määrätä tarkoin, ja kunkin potilaan riskitekijät on otettava huomioon. Tavanomaiset annokset on annettu seuraavassa taulukossa ja lisäohjeita on taulukkoa seuraavassa tekstissä.

Käyttöaihe	Aikuiset < 60 vuotta	Aikuiset ≥ 60 vuotta / heikkokuntoiset tai kroonisesti sairaat	Lapset (vähintään 12-vuotiaat)
Sedaatio	<b>i.v.</b> Aloitusannos: 2–2,5 mg Titrausannokset: 1 mg <b>Kokonaisannos: 3,5–7,5 mg</b>	<b>i.v.</b> Aloitusannos: 0,5–1 mg Titrausannokset: 0,5–1 mg Kokonaisannos: < 3,5 mg	<b>i.v.</b> Kuten aikuisilla <b>i.m.</b> 0,05–0,15 mg/kg
Anestesian esilääkitys	<b>i.v.</b> 1–2 mg toistettuna <b>i.m.</b> 0,07–0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Aloitusannos: 0,5 mg Hidas titraus tarpeen mukaan <b>i.m.</b> 0,025–0,05 mg/kg	<b>i.m. 12–15-vuotiaat</b> 0,07–0,1 mg/kg
Anestesian induktio	<b>i.v.</b> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 ilman esilääkitystä)	<b>i.v.</b> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 ilman esilääkitystä)	
Sedatiivisena komponenttina yhdistelmä-anestesiassa	<b>i.v.</b> 0,03–0,1 mg/kg:n toistuvat annokset	<b>i.v.</b> Annosta pienennetään alle 60-vuotiaille aikuisille suositellusta annoksesta	
Sedaatio tehohoidossa	<b>i.v.</b> Latausannos: 0,03–0,3 mg/kg 1–2,5 mg:n lisäyksin Ylläpitoannos: 0,03–0,2 mg/kg/h		<b>i.v.</b> Latausannos: 0,05–0,2 mg/kg Ylläpitoannos: 0,03–0,12 mg/kg/h

### • SEDAATIOANNOS

Diagnostista tai kirurgista toimenpidettä edeltävää sedaatiota varten midatsolaami annetaan laskimonsisäisesti. Annoksen on oltava yksilöllisesti määrätty ja titrattu, eikä sitä saa antaa nopeasti tai yksittäisenä bolusinjektiona.

Sedaation alkaminen saattaa vaihdella yksilöllisesti potilaan fyysisen kunnon ja tarkempien anto-olosuhteiden mukaan (esim. antonopeus, annoksen suuruus). Tarvittaessa voidaan antaa uusia annoksia yksilöllisen tarpeen mukaan. Vaikutus alkaa noin 2 minuutin kuluttua injektion antamisesta. Maksimivaikutus saavutetaan 5–10 minuutissa.

### *Aikuiset*

Laskimonsisäinen midatsolaami-injektio on annettava hitaasti, suunnilleen nopeudella 1 mg/30 sekuntia. Alle 60-vuotiailla aikuisilla aloitusannos on 2–2,5 mg annettuna 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen alkamista. Uusia 1 mg:n annoksia voidaan antaa tarvittaessa. Keskimääräisten kokonaisannosten on todettu vaihtelevan välillä 3,5–7,5 mg. 5 mg:aa suurempi kokonaisannos ei tavallisesti ole tarpeen.

Yli 60-vuotiailla aikuisilla, heikkokuntoisilla tai kroonisesti sairailta potilailla aloitusannosta on pienennettävä välille 0,5–1,0 mg ja se on annettava 5–10 minuuttia ennen toimenpiteen alkamista. Uusia 0,5–1 mg:n annoksia voidaan antaa tarpeen mukaan. Koska näillä potilailla huippuvaikutus

saatetaan saavuttaa hitaammin, lisäannokset on titrattava hyvin hitaasti ja huolellisesti. 3,5 mg:aa suurempi kokonaisannos ei tavallisesti ole tarpeen.

#### *Lapset (vähintään 12-vuotiaat)*

Annostelu laskimoon: midatsolaamiannosta on titrattava hitaasti, kunnes haluttu kliininen vaikutus saadaan aikaan. Midatsolaamin aloitusannoksen antamiseen on käytettävä 2–3 minuuttia. On odotettava vielä 2–5 minuuttia täyden sedatiivisen vaikutuksen arvioimiseksi ennen kuin toimenpide aloitetaan tai annos toistetaan. Jos lisäsedaatiota tarvitaan, titrausta jatketaan pienin lisäyksin, kunnes sopiva sedaation taso on saavutettu.

- 12–16-vuotiaat pediatriiset potilaat: annostelu kuten aikuisilla.

Annostelu lihakseen: käytetyt annokset vaihtelevat välillä 0,05–0,15 mg/kg. Yli 10,0 mg:aa suurempi annos ei tavallisesti ole tarpeen. Tätä antoreittiä tulee käyttää vain poikkeustapauksissa.

- ANNOSTELU ANESTESIASSA

- Esilääkitys

Vähän ennen toimenpidettä annettu midatsolaamiesilääkitys aiheuttaa sedaation (uneliaisuuden tai raukeuden alkaminen ja tajunnantason laskun) ja preoperatiivisen muistin heikkenemisen. Midatsolaamia voidaan antaa myös yhdessä antikolinergien kanssa. Tässä käyttötarkoituksessa midatsolaami on annettava laskimoon tai lihaksensisäisesti syvälle suureen lihakseen 20–60 minuuttia ennen anestesian induktiota. Potilaiden huolellinen ja jatkuva seuranta esilääkityksen antamisen jälkeen on välttämätöntä, koska herkkyydessä on yksilöllistä vaihtelua ja yliannostuksen oireita saattaa ilmetä.

#### *Aikuiset*

Preoperatiiviseen sedaatioon ja leikkausta edeltävien tapahtumien muistamisen ehkäisemiseen suositeltu annos ASA:n fyysisen statuksen I & II kriteerit täyttävillä ja alle 60-vuotiailla on 1–2 mg annettuna laskimoon tarvittaessa toistetusti tai 0,07–0,1 mg/kg annettuna lihakseen. Annosta tulee pienentää ja säätää yksilöllisesti annettaessa yli 60-vuotiaille, heikkokuntoisille tai pitkäaikaissairaille potilaille. Suositeltu laskimonsisäinen aloitusannos on 0,5 mg, ja se tulee antaa hitaasti titraten tarpeen mukaan. 0,025–0,05 mg/kg:n annos suositellaan annettavaksi lihakseen. Annettaessa samanaikaisesti narkoottien kanssa midatsolaamiannosta tulee pienentää. Tavanomainen annos on 2–3 mg.

#### *Vähintään 12-vuotiaat lapset:*

Annostelu lihakseen: koska lihasinjektio on kivulias, tätä antoreittiä tulisi käyttää vain poikkeustapauksissa. Lihaksensisäisesti annetun 0,07–0,1 mg/kg midatsolaamiannoksen on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen.

- Induktio

- Aikuiset

Käytettäessä midatsolaamia anestesian induktioon ennen muiden anestesia-aineiden antamista yksilöllinen vaste vaihtelee. Annosta on titrattava potilaan iän ja kliinisen statuksen mukaan, kunnes haluttu vaikutus saadaan aikaan. Kun midatsolaamia käytetään ennen muita laskimonsisäisiä tai inhaloitavia anestesian induktioon käytettäviä lääkkeitä tai yhdessä niiden kanssa, kunkin aineen aloitusannosta on pienennettävä merkittävästi, joskus jopa 25 %:iin yksittäisten aineiden tavanomaisesta aloitusannoksesta.

Haluttu anestesian taso saavutetaan asteittaisella titrauksella. Midatsolaamin laskimonsisäinen induktioannos on annettava hitaasti pienin lisäyksin. Kukin enintään 5 mg:n lisäys injisoidaan 20–30 sekunnin aikana pitäen perättäisten lisäysten välillä 2 minuuttia taukoa.

- Esilääkityille alle 60-vuotiaille aikuisille 0,15–0,2 mg/kg:n laskimonsisäinen annos on yleensä riittävä.
- Ei-esilääkityille alle 60-vuotiaille aikuisille annos voi olla suurempi (0,3–0,35 mg/kg i.v.). Jos induktion täydentämiseksi on tarpeen, noin 25 % potilaan aloitusannosta suurempia lisäyksiä voidaan käyttää. Induktio voidaan sen sijaan täydentää inhalaatioanesteeteilla.

Resistenssitapauksissa enintään 0,6 mg/kg:n kokonaisannosta voidaan käyttää induktiossa, mutta tällaiset suuremmat annokset voivat pitkittää toipumista.

- Esilääkityille yli 60-vuotiaille tai heikkokuntoisille tai pitkäaikaissairaille potilaille annosta on pienennettävä huomattavasti, esim. annokseen 0,05–0,15 mg/kg laskimonsisäisesti 20–30 sekunnin aikana annosteltuna ja antaen vaikuttaa 2 minuutin ajan.
- Ei-esilääkityt yli 60-vuotiaat aikuiset tarvitsevat tavallisesti enemmän midatsolaamia induktioon; 0,15–0,3 mg/kg:n aloitusannosta suositellaan. Ei-esilääkityt potilaat, joilla on vakava yleissairaus tai jotka ovat muuten heikkokuntoisia, tarvitsevat tavallisemmin vähemmän midatsolaamia induktioon. 0,15–0,25 mg/kg:n aloitusannos on yleensä riittävä.

#### ○ Sedatiivinen komponentti yhdistelmänestesiassa

##### *Aikuiset*

Midatsolaamia voidaan antaa sedatiivisena komponenttina yhdistelmänestesiassa toistuvina pieninä laskimonsisäisinä annoksina (0,03–0,1 mg/kg) tavallisesti yhdistettynä kipulääkkeiden antoon. Annos ja annosten väli vaihtelee potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Yli 60-vuotiaille aikuisille, heikkokuntoisille tai pitkäaikaissairaille potilaille tarvitaan pienempiä ylläpitoannoksia.

#### • SEDAATIO TEHOHOIDOSSA

Haluttu sedaation taso saavutetaan asteittaisella midatsolaamin titrauksella, minkä jälkeen annetaan toistettu bolus kliinisen tarpeen, fyysisen tilan, iän ja muun lääkityksen mukaan (ks. kohta 4.5).

##### Aikuiset

Laskimonsisäinen latausannos: 0,03–0,3 mg/kg on annettava hitaasti lisäten. Kukin 1–2,5 mg:n lisäys on injoistava 20–30 sekunnin aikana pitäen 2 minuuttia taukoa lisäysten välillä. Hypovoleemisilla, vasokonstriktoiduilla tai hypotermisillä potilailla latausannosta on pienennettävä tai se pitää jättää antamatta.

Kun midatsolaami annetaan voimakkaan kipulääkkeen kanssa, viimeksi mainittu on annettava ensin, niin että midatsolaamin sedatiiviset vaikutukset voidaan titrata kipulääkkeen aiheuttaman sedaation päälle.

Laskimonsisäinen ylläpitoannos: annokset voivat vaihdella välillä 0,03–0,2 mg/kg/h.

Hypovoleemisilla, vasokonstriktoiduilla tai hypotermisillä potilailla ylläpitoannosta on pienennettävä. Sedaation tasoa on arvioitava säännöllisesti. Pitkäkestoisessa sedaatiossa voi kehittyä toleranssi ja annosta on mahdollisesti suurennettava.

##### Vähintään 12-vuotiaat lapset

Intuboiduilla ja ventiloitavilla pediatriisilla potilailla 0,05–0,2 mg/kg:n laskimonsisäinen latausannos on annettava hitaasti vähintään 2–3 minuutin aikana halutun kliinisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Midatsolaamia ei saa antaa nopeana laskimonsisäisenä annoksena. Latausannoksen jälkeen laskimonsisäinen ylläpitoannos on välillä 0,06–0,12 mg/kg/h (1–2 µg/kg/min). Antonopeutta voidaan suurentaa tai pienentää (yleensä 25 %:lla aloitus- tai jatkoinfuusionopeudesta) tarpeen mukaan, tai lisää laskimonsisäisiä midatsolaamiannoksia voidaan antaa halutun vaikutuksen voimistamiseksi tai ylläpitämiseksi.

Aloitettaessa midatsolaami-injektiota hemodynaamisesti epästabieleilla potilailla, tavanomainen latausannos on titrattava pienin lisäyksin ja potilasta on seurattava hemodynaamisen epästabiiliuden, esimerkiksi hypotension varalta. Nämä potilaat ovat alttiita myös midatsolaamin hengitystä lamaaville vaikutuksille ja heidän hengitystiheytään ja happisaturaatiotaan on seurattava huolellisesti.

##### Erityisryhmät

###### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), midatsolaamiin voi liittyä syvempi ja pidempikestoinen sedaatio ja mahdollisesti myös kliinisesti merkittävä hengityksen sekä sydämen ja verisuonten toiminnan lamaantuminen. Midatsolaamia on

siksi annosteltava varoen tälle potilasryhmälle ja annosta on titrattava, kunnes haluttu vaikutus saadaan aikaan (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminta pienentää laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin puhdistumaa ja pidentää terminaalista puoliintumisaikaa. Siksi kliiniset vaikutukset potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, saattavat olla voimakkaampia ja kestää pidempään. Midatsolaamiannosta täytyy mahdollisesti pienentää, ja peruselintoimintoja on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Midazolam Aguettant -valmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille, koska ruiskun asteikko ei riitä valmisteen tarpeeksi tarkkaan annosteluun tälle potilasryhmälle. Tälle potilasryhmälle on kuitenkin saatavilla muita midatsolaamivalmisteita.

Kun injektoitava valmistemäärä perustuu potilaan painoon, annostelussa käytetään esitäytetyn ruiskun asteikkoa, jonka avulla ylimääräinen valmiste poistetaan ruiskusta ennen bolusinjektion antamista laskimoon tai lihakseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille. Sedaatio hereillä ollessa potilailla, joilla on vakava respiratorinen toiminnanvajausta tai akuutti hengityslama.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Midatsolaamia saavat antaa vain kokeneet lääkärit olosuhteissa, joissa hengitys- ja sydäntoimintaa voidaan tarkkailla ja tukea, sekä henkilöt, jotka ovat saaneet erityiskoulutuksen odotettavissa olevien haittavaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon, kardiorespiratorinen elvytys mukaan lukien.

Vakavia kardiorespiratorisia haittavaikutuksia on ilmoitettu. Näitä ovat olleet hengityslama, apnea ja hengityksen ja/tai sydämen pysähtyminen. Tällaisia henkeä uhkaavia haittatapahtumia esiintyy todennäköisemmin, jos injektio annetaan liian nopeasti tai jos annostellaan liian suuri annos (ks. kohta 4.8).

Bentsodiatsepiineja ei suositella psykoottisen sairauden ensisijaiseksi hoidoksi.

Eryistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa sedaatio hereillä ollessa potilaille, joiden hengitystoiminta on heikentynyt.

Kun midatsolaamia käytetään esilääkityksenä, riittävä potilaan seuranta lääkkeen antamisen jälkeen on välttämätöntä, koska herkkyydessä on yksilöllisiä eroja ja yliannostuksen oireita voi ilmetä.

Eryistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa midatsolaamia riskipotilaille:

- yli 60-vuotiaat aikuiset
- pitkäaikaissairaat ja heikkokuntoiset potilaat, kuten:
- potilaat, joilla on krooninen hengityksen vajaatoiminta
- potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta
- potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt (bentsodiatsepiinit voivat laukaista enkefalopatian tai pahentaa sitä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta)
- potilaat, joiden sydämen toiminta on heikentynyt
- pediatriset potilaat, erityisesti kardiovaskulaarisesti epästabiliitit.

Näiden riskipotilaiden annosten on oltava pienempiä (ks. kohta 4.2) ja heitä on tarkkailtava jatkuvasti, jotta varhaiset merkit peruselintoimintojen muutoksista huomattaisiin viipymättä.

Kuten kaikkia keskushermostoa lamaavia tai lihaksia relaksoivia aineita sisältäviä lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa midatsolaamia myasthenia gravista sairastaville potilaille.

#### Toleranssi

Vähäistä tehon alenemista on raportoitu, kun midatsolaamia on käytetty pitkäkestoisessa sedaatiassa tehohoidossa.

#### Riippuvuus

Kun midatsolaamia käytetään pitkäkestoisessa sedaatiassa tehohoidossa, on muistettava, että midatsolaamille voi kehittyä fyysinen riippuvuus. Riippuvuuden riski kasvaa annoksen ja hoidon keston myötä; se on suurempi myös potilailla, joilla on ollut alkoholin ja/tai huumeiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.8)

#### Vieroitusoireet

Pidempikestoisen tehohoidossa tapahtuvan midatsolaamihoidon aikana voi kehittyä fyysinen riippuvuus. Siksi äkilliseen hoidon lopetukseen liittyy vieroitusoireita. Seuraavia oireita voi esiintyä: päänsärky, ripuli, lihaskipu, äärimmäinen ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys, unihäiriöt, mielialan muutokset, harhaisuus ja kouristukset. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä seuraavia oireita: depersonalisaatio, raajojen tunnottomuus ja kihelmöinti, yliherkkyys valolle, melulle ja fyysiselle kosketukselle. Koska vieroitusoireiden riski on suurempi äkillisen hoidon lopetuksen jälkeen, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

#### Amnesia

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä hoitoannoksilla (usein tämä vaikutus on toivottava ennen kirurgista ja diagnostista toimenpidettä tai sen aikana), ja sen kesto on suoraan verrannollinen annokseen: riski suurenee suuremmilla annoksilla. Pitkittynyt amnesia voi tuottaa ongelmia poliklinikapotilaille, jotka on tarkoitettu kotiutettaviksi pian toimenpiteen jälkeen. Kun midatsolaamia on annettu parenteraalisesti, potilaat saa kotiuttaa sairaalasta tai vastaanotolta vain saattajan seurassa.

#### Paradoksaaliset reaktiot

Paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, kiihtymystä, ärtyneisyyttä, tahattomia liikkeitä (mukaan lukien toonis-klooniset kouristukset ja lihasvapina), yliaktiivisuutta, vihamielisyyttä, harhaluuloja, vihaa, aggressiivisuutta, ahdistuneisuutta, painajaisia, hallusinaatioita, psykooseja, asiattomia käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia, kiihtymystä ja väkivalta-kohtauksia, on ilmoitettu midatsolaamihoidon yhteydessä. Tällaisia reaktioita voi esiintyä, jos annokset ovat suuria ja/tai ne annetaan nopeasti. Eniten tällaisia reaktioita on ilmoitettu esiintyvän lapsilla ja vanhuksilla. Jos tällaisia tapahtumia ilmenee, lääkkeen käytön lopettamista on harkittava.

#### Midatsolaamin muuttunut eliminaatio

Midatsolaamin eliminaatio saattaa muuttua potilailla, jota saavat CYP3A4-entsyymiä estäviä tai indusoivia yhdisteitä, jolloin midatsolaamin annosta pitää mahdollisesti säätää vastaavasti (ks. kohta 4.5).

Midatsolaamin eliminaatio voi myös viivästyä potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö ja pieni sydämen minuuttitilavuus (ks. kohta 5.2).

#### Uniapnea

Midatsolaamia on käytettävä erittäin varoen uniapneaa sairastavien potilaiden hoidossa ja potilaita on seurattava huolellisesti.

#### Alkoholin / keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Midatsolaamin samanaikaista käyttöä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa on vältettävä. Samanaikainen käyttö saattaa voimistaa midatsolaamin kliinisiä vaikutuksia ja aiheuttaa mahdollisesti kliinisesti merkittävän hengityslaman tai vakavan sedaation, joka voi johtaa koomaan tai kuolemaan (ks. kohta 4.5).

### Anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttö

Kuten muidenkin bentsodiatsepiinien, myös midatsolaamin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on ollut alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä.

### Kotiuttamiskriteerit

Midatsolaamin antamisen jälkeen potilas voidaan kotiuttaa sairaalasta tai vastaanotolta vain hoitavan lääkärin luvalla ja vain saattajan seurassa. On suositeltavaa, että potilaalla on kotiuttamisen jälkeen kotona joku seuranaan.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml:n esitäytetty ruisku, joten sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,00 mg natriumia per 10 ml:n esitäytetty ruisku, mikä vastaa 1,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Midatsolaami metaboloituu CYP3A4- ja CYP3A5-entsyymien kautta.

CYP3A:n estäjät ja indusorit saattavat suurentaa tai pienentää plasmapitoisuuksia ja vaikuttaa vastaavasti midatsolaamin vaikutuksiin, jolloin annosta täytyy muuttaa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4-estäjien tai -indusorien kanssa ovat selvempiä suuntaa tapahtuvan kuin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä erityisesti siksi, että CYP3A4-entsyymiä on myös mahasuolikanavassa. Tämä johtuu siitä, että oraalissa annostelussa sekä systeemisen puhdistuma että käytettävyyks muuttuvat, kun taas parenteraalisessa annostelussa tapahtuu vain systeemisen puhdistuman muutos.

Yksittäisen laskimonsisäisen midatsolaamiannoksen jälkeen CYP3A4-inhibition merkitys maksimaaliselle kliiniselle vaikutukselle on vähäinen, mutta vaikutuksen kesto saattaa pitkittyä. Midatsolaamin pidempiaikaisen antamisen jälkeen kuitenkin sekä vaikutuksen voimakkuus että kesto suurenevät CYP3A4-inhibition vaikutuksesta.

CYP3A4:n midatsolaamin farmakokinetiikkaa moduloivasta vaikutuksesta lihaksensisäisen annostelun jälkeen ei ole saatavilla tutkimustuloksia. Lihaksensisäisessä annostelussa CYP3A4-modulaation vaikutukset eivät oletettavasti merkittävästi eroa midatsolaamin laskimonsisäiseen annosteluun liittyvistä vaikutuksista.

Annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n estäjää midatsolaamin kliiniset vaikutukset voivat olla voimakkaampia tai kestää pidempään ja pienempi annos voi olla tarpeen. Erityisesti suurten midatsolaamiannosten tai pitkäkestoisten infuusioiden antaminen voimakkaita CYP3A4-estäjiä saaville potilaille esimerkiksi tehohoidon aikana voi aiheuttaa pitkään kestäviä hypnoottisia vaikutuksia, toipumisen hidastumista ja hengityksen lamaantumista, joten annosta täytyy muuttaa. Midatsolaamin kliiniset vaikutukset voivat olla heikompia ja kestää vähemmän aikaa, kun sitä käytetään yhdessä CYP3A4:n indusorien kanssa ja suurempi annos voi olla tarpeen.

On huomattava, että indusoiva prosessi saavuttaa maksimivaikutuksensa vasta usean päivän kuluessa ja että sen häviäminen kestää myös useita päiviä. Toisin kuin usean päivän indusorihoidossa, lyhytkestoisen hoidon odotetaan tuottavan vähemmän ilmeisen yhteisvaikutuksen midatsolaamin kanssa. Voimakkaita indusoreja käytettäessä ei kuitenkaan lyhytkestoisessakaan hoidossa voida sulkea pois merkityksellistä induktiota.

Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaa.

### CYP3A:ta estävät lääkkeet:

Atsoli-sienilääkkeet:

- Ketokonatsoli suurensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa viisinkertaiseksi ja vorikonatsoli 3-4-kertaiseksi, samalla kun terminaalinen puoliintumisaika piteni kolminkertaiseksi. Jos parenteraalista midatsolaamia annetaan samanaikaisesti näiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa, se on tehtävä tehohoitoyksikössä tai vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa potilaan tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedation asianmukainen hoito on mahdollista. Porrastettua annostelua ja annoksen säätämistä on harkittava erityisesti, jos midatsolaamia annetaan useampi kuin yksi laskimonsisäinen annos. Sama suositus saattaa päteä myös muihin atsoliryhmän sienilääkkeisiin (ks. seuraavat), sillä laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin sedatiivisten vaikutusten voimistumista on raportoitu, tosin vähemmän.
- Flukonatsoli ja itrakonatsoli suurensivat kumpikin laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa 2-3-kertaiseksi, ja itrakonatsoli pidensi terminaalisen puoliintumisajan 2,4-kertaiseksi ja flukonatsoli 1,5-kertaiseksi.
- Posakonatsoli suurensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa noin kaksinkertaiseksi.

On muistettava, että erityisesti ketokonatsolin, itrakonatsolin ja vorikonatsolin kanssa annettuna suun kautta annostellun midatsolaamin altistus voi olla huomattavan paljon suurempi kuin edellä mainitut.

### **Midatsolaami ei ole tarkoitettu käytettäväksi suun kautta.**

#### *Makrolidiantibiootit*

- Erytromysiini suurensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa noin 1,6-2-kertaiseksi ja pidensi midatsolaamin terminaalisen puoliintumisajan 1,5-1,8-kertaiseksi.
- Klaritromysiini suurensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa jopa 2,5-kertaiseksi ja pidensi terminaalisen puoliintumisajan 1,5-2-kertaiseksi.
- Lisätietoja suun kautta otettavasta midatsolaamista
- Telitromysiini suurensi suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa kuusinkertaiseksi.
- Roksitromysiini: tietoa ei ole saatavilla roksitromysiinin käytöstä laskimoon annetun midatsolaamin kanssa, mutta vähäinen, 30 %:n suureneminen suun kautta tablettina otetun midatsolaamin terminaalisisessa puoliintumisajassa viittaa siihen, että roksitromysiinin vaikutukset laskimoon annettuun midatsolaamiin lienevät vähäisiä.

#### *Laskimonsisäiset anesteetit*

- Laskimoon annettu propofoli muutti laskimoon annetun midatsolaamin farmakokinetiikkaa (AUC-arvo ja puoliintumisaika suurenevät 1,6-kertaisiksi).

#### *Proteaasin estäjät*

- Sakinaviiri ja muut HIV (ihmisen immuunikatovirus) -proteaasin estäjät: proteaasin estäjien samanaikainen antaminen voi aiheuttaa midatsolaamipitoisuuden huomattavan suurenemisen. Annosteltaessa samanaikaisesti ritonavirilla täydennettyä lopinaviiria laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuus plasmassa suureni 5,4-kertaiseksi ja terminaalinen puoliintumisaika piteni vastaavalla tavalla. Jos parenteraalista midatsolaamia annetaan samanaikaisesti HIV-proteaasin estäjien kanssa, hoidossa on noudatettava atsoliryhmän sienilääkkeiden kohdalla ketokonatsolista annettuja ohjeita.
- Hepatiitti C -viruksen (HCV) proteaasin estäjät: bosepreviiri ja telapreviiri pienentävät midatsolaamin puhdistumaa. Tämä vaikutus sai aikaan 3,4-kertaisen suurenemisen laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvossa ja pidensi sen eliminaation puoliintumisaikaa nelinkertaisesti.
- Lisätietoja suun kautta annetusta midatsolaamista
- Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella, plasman midatsolaamipitoisuuden voidaan olettaa olevan merkittävästi suurempi, jos midatsolaamia annetaan suun kautta, minkä



vuoksi proteaasin estäjä ei pidä annostella samanaikaisesti suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa.

#### *Kalsiumkanavan salpaajat*

- Diltiatseemi: yksittäinen annos diltiatseemia suurensi midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 25 % ja terminaalista puoliintumisaikaa 43 % potilailla, joille tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus. Tämä oli vähemmän kuin suun kautta annetun midatsolaamin antamisen jälkeen todettu nelinkertainen suureneminen.

Lisätietoja suun kautta annetusta midatsolaamista

- Verapamiili suurensi suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa kolminkertaiseksi. Midatsolaamin terminaalinen puoliintumisaika suureni 41 %.

#### *Muut lääkkeet/rohdosvalmisteet*

- Atorvastatiini sai aikaan 1,4-kertaisen suurenemisen laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuudessa plasmassa verrattuna kontrolliryhmään.
- Laskimoon annettu fentanyyli on midatsolaamin eliminaation heikko estäjä: laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo ja puoliintumisaika suurenivat 1,5-kertaisiksi, kun fentanyyliä käytettiin samaan aikaan.
- Lisätietoja suun kautta annetusta midatsolaamista
- Nefatsodoni suurensi suun kautta annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa 4,6-kertaiseksi ja terminaalinen puoliintumisaika piteni 1,6-kertaiseksi.

#### **CYP3A:ta indusoivat lääkkeineet**

- Rifampisiini pienensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 60 %, kun rifampisiinia oli käytetty 7 vuorokautta annoksella 600 mg kerran vuorokaudessa. Terminaalinen puoliintumisaika lyheni noin 50–60 %.
- Tikagrelori on heikko CYP3A:n indusori, mutta sillä on vain vähäinen vaikutus laskimoon annetun midatsolaamin altistukseen (-12 %) ja 4-hydroksimidatsolaamialtistukseen (-23 %).
- Lisätietoja suun kautta annetusta midatsolaamista
- Rifampisiini pienensi suun kautta annetun midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 96 % terveillä tutkittavilla, ja midatsolaamin psykomotoriset vaikutukset katosivat lähes kokonaan.
- Karbamatsepiini/fenytioini: toistetut annokset karbamatsepiinia tai fenytioinia pienensivät suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuutta plasmassa jopa 90 % ja lyhensivät midatsolaamin terminaalista puoliintumisaikaa noin 60 %.
- Mitotaniin ja entsalutamidin antamisen jälkeen todettu erittäin voimakas CYP3A4:n induktio sai aikaan voimakkaan ja pitkäkestoisen midatsolaamipitoisuuden pienenemisen syöpäpotilailla. Suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo pieneni mitotaniin annon jälkeen 5 %:iin ja entsalutamidin annon jälkeen 14 %:iin normaaliarvoista.
- Klobatsaami ja efavirensi ovat midatsolaamimetabolian heikkoja indusoreja, jotka pienentävät alkuperäisen yhdisteen AUC-arvoa noin 30 %. Tämä saa aikaan 4-5-kertaisen suurenemisen aktiivisen metaboliitin (1'-hydroksimidatsolaami) suhteessa alkuperäiseen yhdisteeseen, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.
- Vermurafenibi moduloi CYP-isotsyymejä ja indusoi CYP3A4:ää heikosti: anto toistetusti sai aikaan suun kautta annetun midatsolaamin altistuksen pienenemisen keskimäärin 39 %:lla (yksilöllisesti jopa 80 %:lla).

#### **Rohdosvalmisteet ja ruoka**

- Mäkikuisma pienensi midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 20–40 %, ja terminaalinen puoliintumisaika lyheni noin 15–17 %. CYP3A4:ää indusoiva vaikutus voi vaihdella kyseessä olevan mäkikuismauutteen mukaan.
- Lisätietoja suun kautta annetusta midatsolaamista
- Kversetiinillä (jota sisältää myös neidonhiuspuu eli ginkgo biloba) ja panax ginsengillä on heikko entsyymejä indusoiva vaikutus, ja ne pienentävät suun kautta otetun midatsolaamin altistusta noin 20–30 %.

### **Akuutti syrjäytys proteiinista**

Valproiinihappo: vapaan midatsolaamin pitoisuus suurenee, koska valproiinihappo syrjäyttää midatsolaamin plasman proteiinien sitoutumiskohdissa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta se on otettava huomioon.

### **Farmakodynaamiset lääkkeiden yhteisvaikutukset (DDI):**

Midatsolaamin samanaikainen antaminen muiden sedatiivisten/hypnoottisten aineiden ja keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, alkoholi mukaan lukien, aiheuttaa todennäköisesti sedaation voimistumisen ja kardiorespiratorisen laman.

Esimerkkejä näistä ovat opiaattijohdokset (kipulääkkeinä, yskänärsytystä hillitsevinä lääkkeinä tai korvaushoitona käytettyinä), psykoosilääkkeet, muut bentsodiatsepiinit, joita käytetään ahdistus- tai unilääkkeinä, barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti; sedatiiviset masennuslääkkeet, vanhemmat H1-antihistamiinit ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet.

Alkoholi saattaa voimistaa midatsolaamin sedatiivista vaikutusta huomattavasti. Alkoholin käyttöä on ehdottomasti vältettävä midatsolaamia käytettäessä (ks. kohta 4.4).

Midatsolaami pienentää inhalaatioanesteettien alveolaarista vähimmäispitoisuutta (MAC-arvo).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja ime t y s**

### **Raskaus**

Midatsolaamin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja, jotka eivät riitä raskauden aikaisen käytön turvallisuuden arvioimiseen. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät viittaa teratogeenisiin vaikutuksiin, mutta fetaalista toksisuutta havaittiin kuten muillakin bentsodiatsepiineilla.

Bentsodiatsepiinien, myös midatsolaamin, käyttöön raskauden ensimmäisellä kolmanneksella on ilmoitettu liittyvän synnyttäjäisiä epämuodostumia. Näiden ilmoitettujen poikkeavuuksien syytä ei tunneta.

Viimeisellä raskauskolmanneksella, synnytyksen aikana tai keisarileikkauksen anestesian induktiossa annettujen suurten midatsolaamiannosten on ilmoitettu aiheuttaneen haittavaikutuksia äidille ja sikiölle (inhalaatoriski äidillä, epäsäännöllinen syke sikiöllä, hypotonia, imemisvaikeudet, hypotermia ja hengityslama vastasyntyneellä).

Lisäksi raskauden loppuvaiheessa jatkuvasti bentsodiatsepiineja käyttävien äitien vauvoille saattaa kehittyä fyysinen riippuvuus, ja vauvoilla saattaa olla riski vieroitusoireiden kehittymiseen syntymän jälkeen.

Midatsolaamia voidaan siis käyttää raskauden aikana, jos se on välttämätöntä, mutta sen käyttöä keisarileikkauksen yhteydessä on vältettävä.

Vastasyntyneeseen kohdistuva riski on otettava huomioon, jos midatsolaamia annetaan minkään leikkauksen yhteydessä lähellä laskettua aikaa.

### **Imetys**

Midatsolaamia erittyy ihmisillä äidinmaitoon vähäisiä määriä. Imettäviä naisia on neuvottava keskeyttämään imetys 24 tunnin ajaksi midatsolaamin annostelun jälkeen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tällä lääkevalmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Sedaatio, amnesia, tarkkaavaisuuden heikentyminen ja häiriintynyt lihastoiminta voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ennen midatsolaamin antamista potilasta tulee kehottaa välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes hän on täysin toipunut. Lääkäri päättää, milloin nämä toiminnot voidaan aloittaa uudelleen. On suositeltavaa, että potilaalla on saattaja sairaalasta kotiin palatessa.

Riittämätön uni ja alkoholin käyttö voivat suurentaa huomiokyvyn heikkenemisen todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Midatsolaami-injektioiden yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia (esiintyvyyden tuntematon tarkoittaa, että saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyyden luokitus:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen sokki
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
tuntematon	Sekavuus, desorientaatio, tunne-elämän ja mielialan häiriöt, libidon muutokset Fyysinen lääkeriippuvuus ja vieroitusoireyhtymä Väärinkäyttö
<i>Hermosto</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Tahattomat liikkeet (mukaan lukien tooniset/klooniset liikkeet ja lihasten vapina)*, yliaktiivisuus* Sedaatio (pitkittynyt ja postoperatiivinen), tarkkaavaisuuden heikentyminen, uneliaisuus, päänsärky, huimaus, ataksia, anterogradinen amnesia**, jonka kesto on suoraan verrannollinen annettuun annokseen Vieroitukseen liittyvät kouristukset
<i>Sydän</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Sydänpysähdys, bradykardia, Kounisin oireyhtymä****
<i>Verisuonisto</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Hypotensio, vasodilataatio, tromboflebiitti, tromboosi
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Hengityslama, apnea, hengityksen pysähtyminen, dyspnea, laryngospasmi, hikka
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, suun kuivuminen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Ihottuma, nokkosihottuma, kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Uupumus, injektiokohdan punoitus, injektiokohdan kipu
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	
esiintyvyyden tuntematon	Kaatumiset, luunmurtumat***

<i>Sosiaaliset olosuhteet</i>	
esiintyvyys tuntematon	Väkivaltaisuus*

\* Tällaisia paradoksaalisia lääkereaktioita on raportoitu, erityisesti lapsilla ja iäkkäillä (ks. kohta 4.4).

\*\* Anterogradista amnesiaa saattaa esiintyä vielä toimenpiteen lopussa ja muutamissa tapauksissa on raportoitu pitkittynyttä amnesiaa (ks. kohta 4.4).

\*\*\* Bentsodiatsepiinien käyttäjillä on ilmoitettu kaatumisia ja luunmurtumia. Kaatumisten ja murtumien riski oli suurempi samanaikaisesti sedatiiveja (mukaan lukien alkoholijuomat) käyttäneillä ja iäkkäillä.

\*\*\*\* Etenkin parenteraalisen antamisen jälkeen.

Riippuvuus: midatsolaamin käyttö voi aiheuttaa fyysisen riippuvuuden kehittymisen jopa terapeuttisilla annoksilla. Valmisteen pitkäaikaisen laskimonsisäisen käytön lopettamiseen, erityisesti jos lopetus tapahtuu äkillisesti, voi liittyä vieroitusoireita, mukaan lukien vieroituskouristukset (ks. kohta 4.4). Väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu.

Vakavia kardiorespiratorisia haittavaikutuksia on esiintynyt. Henkeä uhkaavat tapahtumat ovat todennäköisempiä yli 60-vuotiailla aikuisilla ja henkilöillä, joilla on ennestään hengityksen tai sydämen vajaatoimintaa, erityisesti jos injektio annetaan liian nopeasti tai annos on liian suuri (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Kuten muutkin bentsodiatsepiinit, myös midatsolaami aiheuttaa usein uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmista. Midatsolaamin yliannostus on harvoin henkeä uhkaava, jos lääkettä otetaan pelkästään, mutta se voi aiheuttaa arefleksiaa, apneaa, hypotensiota, kardiorespiratorista lamaa ja harvinaisissa tapauksissa kooman. Esiintyessään kooma kestää tavallisesti muutaman tunnin, mutta se voi olla pidempiaikainen ja syklinen erityisesti iäkkäillä potilailla. Bentsodiatsepiinien hengitystä lamaavat vaikutukset ovat vakavampia potilailla, joilla on hengityselinsairaus.

Bentsodiatsepiinit voimistavat muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, myös alkoholin, vaikutusta.

### Hoito

Potilaan peruselintoimintoja on seurattava ja kliinisen tarpeen mukaan tuettava. Potilaat saattavat tarvita oireenmukaista hoitoa erityisesti kardiorespiratoristen ja keskushermostoon kohdistuvien vaikutusten takia.

Jos lääke on otettu suun kautta, lisääntyminen on estettävä asianmukaisilla menetelmillä, kuten antamalla 1–2 tunnin kuluessa aktiivihiltä. Aktiivihiltä käytettäessä unelioiden potilaiden hengitystiet on suojattava. Sekakäyttötapauksissa on harkittava mahahuuhtelua, mutta se ei ole rutiinimenettely.

Jos keskushermoston lama on vaikea, on harkittava bentsodiatsepiiniantagonisti flumatseniilin käyttöä. Flumatseniilia saa antaa vain tarkassa valvonnassa. Sen puoliintumisaika on lyhyt (noin yksi tunti), joten flumatseniilia saaneita potilaita on seurattava sen vaikutuksen loputtua. Flumatseniilia on

käytettävä erittäin varovasti, jos potilas on ottanut kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä (esim. trisyklisiä masennuslääkkeitä).  
Katso lisätiedot flumatseniilin oikeaan käyttöön sen lääkemääräysohjeista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: unilääkkeet, bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05CD08

Midatsolaamilla on hypnoottisia ja sedatiivisia vaikutuksia, joille on tyypillistä nopea alku ja lyhyt kesto. Lisäksi sillä on ahdistusta lievittäviä, kouristuksia ehkäiseviä ja lihaksia relaksoivia vaikutuksia. Midatsolaami heikentää psykomotorisia toimintoja yksittäisen ja/tai usean annoksen jälkeen, mutta sen aiheuttamat hemodynaamiset muutokset ovat hyvin vähäisiä.

Bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutukset välittyvät inhiboivien synapsien GABA:ergisen neurotransmission tehostumisen kautta. Bentsodiatsepiinit tehostavat GABA-reseptorin affiniteettiä neurotransmitteriin positiivisen allosterisen modulaation myötä, mikä johtaa vapautuneen GABA:n vaikutusten voimistumiseen postsynaptisen kalvon kloridi-ionikanavassa.

Kemiallisesti midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiiniryhmän johdos. Vaikka vapaa emäs on heikosti veteen liukeneva lipofiilinen aine, emäksinen tyyppi imidatsobentsodiatsepiinirenkään 2-asemassa mahdollistaa sen, että midatsolaamin aktiiviset aineosat muodostavat vesiliukoisia suojoja happojen kanssa muodostaen stabiilin ja hyvin siedetyn injektionesteen. Tämä yhdessä nopean metabolisen transformaation kanssa saa aikaan vaikutusten nopean alkamisen ja lyhyen keston. Koska midatsolaamin toksisuus on vähäinen, sen terapeuttinen leveys on suuri.

Lihaksensisäisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen tapahtuu lyhytaikainen anterogradinen muistinmenetyks (potilas ei muista aineen maksimaalisen aktiivisuuden aikaisia tapahtumia).

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Lihaksensisäisen annostelun jälkeen midatsolaami imeytyy lihaskudoksesta nopeasti ja täydellisesti. Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 30 minuutissa. Lihaksensisäisen injektion jälkeinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 90 %.

#### Jakautuminen

Laskimoon annetun midatsolaami-injektion jälkeisessä plasman pitoisuus-aikakäyrässä voidaan havaita yksi tai kaksi selvästi erottuvaa jakautumisvaihetta. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,7–1,2 l/kg. 96–98 % midatsolaamista sitoutuu plasman proteiineihin. Tärkein sitova proteiini on albumiini. Midatsolaami pääsee hitaasti ja pieninä määrinä aivoselkäydinnesteeseen. Ihmisillä midatsolaamin on osoitettu läpäisevän istukan hitaasti ja pääsevän sikiön verenkiertoon. Pieniä määriä midatsolaamia on löydetty ihmisen äidinmaidosta. Midatsolaami ei ole minkään kuljettajaproteiinin substraatti.

#### Biotransformaatio

Midatsolaami eliminoituu lähes kokonaan biotransformaation kautta. Maksan kautta on arvioitu erittyvän 30–60 % annoksesta. Midatsolaami hydroksyloituu sytokromi P450:n CYP3A4- ja CYP3A5 -isoentsyymien välityksellä ja päämetaboliitti virtsassa ja plasmassa on 1'-hydroksimidatsolaami (tunnetaan myös nimellä alfa-hydroksimidatsolaami). 1'-hydroksimidatsolaamin pitoisuudet plasmassa ovat 12 % alkuperäisen yhdisteen pitoisuudesta. 1'-hydroksimidatsolaami on farmakologisesti aktiivinen, mutta se vastaa vain pieneltä osin (noin 10 %) laskimonsisäisesti annetun midatsolaamin vaikutuksista.

### Eliminaatio

Terveillä nuorilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on 1,5–2,5 tuntia. Metaboliitin eliminaation puoliintumisaika on alle yksi tunti; näin ollen midatsolaamin annon jälkeen alkuperäisen yhdisteen ja päämetaboliitin pitoisuudet pienenevät yhtäläisesti. Midatsolaamin plasmapuhdistuma on 300–500 ml/min. Midatsolaamin metaboliitit erittyvät ensisijaisesti munuaisten kautta (60–80 % injisoidusta annoksesta) glukuronidiin konjugoituneena 1'-hydroksi- midatsolaamina. Alle 1 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Alfa-hydroksimidatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on alle yksi tunti. Midatsolaamin toistuva annostelu ei indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Iäkkäät*

Yli 60-vuotiailla aikuisilla eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä jopa nelinkertaiseksi.

#### *Pediatriset potilaat*

Laskimonsisäisen annostelun jälkeinen eliminaation puoliintumisaika on lyhyempi 3–10-vuotiailla lapsilla (1–1,5 tuntia) aikuisiin verrattuna. Ero on yhdenmukainen lapsilla todetun suuremman metabolisen puhdistuman kanssa.

#### *Lihavat potilaat*

Keskimääräinen puoliintumisaika on pidempi lihavilla kuin ei-lihavilla potilailla (5,9 vs. 2,3 tuntia). Tämä johtuu kehon kokonaispainolla korjatusta noin 50 % suuremmasta jakautumistilavuudesta. Puhdistumassa ei ole merkittävää eroa lihavien ja ei-lihavien henkilöiden välillä.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Kirroosipotilailla puhdistuma voi olla pienempi ja eliminaatio voi kestää kauemmin terveisiin vapaaehtoisiin koehenkilöihin verrattuna (ks. kohta 4.4).

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Sitoutumattoman midatsolaamin farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Farmakologisesti heikosti aktiivinen midatsolaamin päämetaboliitti 1'-hydroksimidatsolaamiglukuronidi, joka erittyy munuaisten kautta, kertyy elimistöön potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tämä kertyminen voi aiheuttaa sedaation pitkittymistä. Midatsolaamia on siksi annettava varovaisesti ja titrattava haluttuun vaikutukseen (ks. kohta 4.4).

#### *Kriittisesti sairaat potilaat*

Midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika pitenee jopa kuusinkertaiseksi kriittisesti sairailta potilailla.

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Eliminaation puoliintumisaika on terveisiin verrattuna pitempi potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen tietojen lisäksi ei ole olemassa muita olennaisia prekliinisiä tietoja lääkkeen määrääjille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätö)

Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätö)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa

## 6.3 Kestoaika

30 kuukautta.  
Avaamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäättyä. Säilytä esitäytetty ruisku avaamattomassa repäisypakkauksessa, kunnes se käytetään.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5 ml:n tai 10 ml:n esitäytetty ruisku (polypropeeni), jossa on männän pysäytin (klorobutyyli), ilman neulaa, asteikollinen läpinäkyvä tarra (asteikko 0,2 ml:n välein 0–5 ml tai 0–10 ml). Suojakorkki (polypropeeni) ruiskun kärjessä.

Esitäytetyt ruiskut on yksittäispakattu repäisypakkaukseen.  
Pahvikotelossa on 10 esitäytettyä ruiskua.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käyttöohje:

#### *Valmistele ruisku huolellisesti seuraavan ohjeen mukaan*

Esitäytetty ruisku on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdelle potilaalle. Hävitä ruisku käytön jälkeen. Ei saa käyttää uudelleen.

Avaamattoman ja vahingoittumattoman repäisypakkauksen sisältö on steriili ja repäisypakkauksen saa avata vasta juuri ennen ruiskun käyttöä.

Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen annostelua.

Liuksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja väritöntä, eikä siinä ole hiukkasia eikä sakkaa.

Valmistetta ei saa käyttää, jos ruiskun sinetti on rikkoutunut.

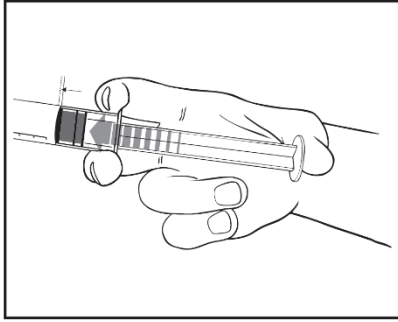
Älä käytä valmistetta, jos havaitset siinä silminnähtäviä vaurioita.

Ruiskun ulkopinta on steriili, kunnes repäisypakkaus on avattu. Repäisypakkauksen saa avata vasta juuri ennen käyttöä.

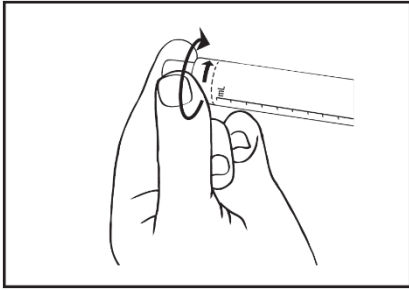
Jos valmiste on otettu repäisypakkauksesta aseptista menetelmää noudattaen, se voidaan asettaa steriilille alustalle.

Annettava tilavuus on laskettava asianmukaisen annostelun mukaisesti.

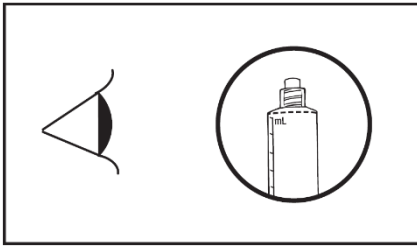
1) Ota esitäytetty ruisku steriilistä repäisypakkauksesta.



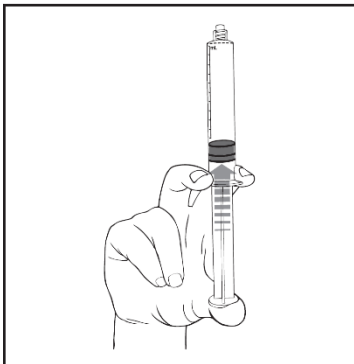
2) Paina mäntää niin, että tulppa vapautuu. Sterilointi on saattanut aiheuttaa tulpan kiinnittymisen esitäytetyn ruiskun seinämään.



3) Kierrä ruiskun kärjen suojakorkki irti, jolloin sinetti rikkoutuu. Älä koske esiin tulevaan luer-liittimeen, jotta se ei kontaminoidu.



4) Tarkista, että esitäytetyn ruiskun sinetti on irronnut kokonaan. Jos ei ole, aseta suojakorkki takaisin ja kierrä sitä uudelleen.



5) Poista ruiskusta ilma painamalla mäntää varovasti.

6) Yhdistä ruisku yhteyslaitteeseen käyttämällä luer- / luer lock -liitintä. Injisoi tarvittava tilavuus painamalla mäntää hitaasti. Anna valmiste käyttäen sopivaa reittiä.

Esitäytetty ruisku on käyttövalmis tuote. Esitäytetty ruisku ei sovellu käytettäväksi infuusiopumpuissa. Vahingoittuneita tai steriililyden vaarantavalla menetelmällä käsiteltyjä ruiskuja ei saa käyttää. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguettant  
1 rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Ranska



**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42268

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.05.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midazolam Aguettant 1 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 1 mg midazolam.

En 5 ml förfylld spruta innehåller 5 mg midazolam.

En 10 ml förfylld spruta innehåller 10 mg midazolam.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En 10 ml förfylld spruta innehåller 33,00 mg natrium, motsvarande 1,40 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektionsvätska)

Klar och färglös lösning

pH: 3,0 – 3,6

Osmolalitet: 270 – 330 mOsm/kg

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam Aguettant är ett kortverkande sömninducerande läkemedel med följande indikationer:

#### Hos vuxna

- VAKEN SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi.
- ANESTESI
  - Premedicinering före induktion av anestesi
  - Induktion av anestesi
  - Som en sedativ komponent i kombinerad anestesi
- SEDERING VID INTENSIVVÅRD

#### Hos barn 12 år och äldre

- VAKEN SEDERING före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp med eller utan samtidig lokalanestesi.
- ANESTESI
  - Premedicinering före induktion av anestesi
- SEDERING VID INTENSIVVÅRD

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att detta läkemedel administreras till vuxna och barn från 12 år och äldre.

#### Standarddosering

Midazolam är ett potent sederande medel som kräver titrering och långsam administrering. Titrering rekommenderas starkt för att på ett säkert sätt erhålla önskad grad av sedering med hänsyn till kliniskt behov, fysisk status, ålder och samtidig medicinering. Till vuxna över 60 år, till försvagade eller kroniskt sjuka patienter samt till barn (i åldern 12 år och äldre) ska doseringen avgöras efter att noggrann hänsyn tagits till riskfaktorerna hos den enskilde patienten. Standarddoseringar finns angivna i nedanstående tabell. Ytterligare detaljer ges i texten som följer efter tabellen.

Indikation:	Vuxna < 60 år	Vuxna ≥ 60 år/svaga eller kroniskt sjuka	Barn (12 år och äldre)
Vaken sedering	<b>i.v.</b> Initial dos: 2–2,5 mg Titreringsdos: 1 mg Totaldos: 3,5–7,5 mg	<b>i.v.</b> Initial dos: 0,5–1 mg Titreringsdos: 0,5–1 mg Totaldos: < 3,5 mg	<b>i.v.</b> Samma som för vuxna <b>i.m.</b> 0,05–0,15 mg/kg
Anestesi, pre-medicinering	<b>i.v.</b> 1–2 mg upprepat <b>i.m.</b> 0,07–0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Initial dos: 0,5 mg långsam upptitrering efter behov <b>i.m.</b> 0,025–0,05 mg/kg	<b>i.m. 12–15 år</b> 0,07–0,1 mg/kg
Anestesi induktion	<b>i.v.</b> 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 utan premedicinering)	<b>i.v.</b> 0,05–0,15 mg/kg (0,15–0,3 utan premedicinering)	
Sedativ komponent i kombinerad anestesi	<b>i.v.</b> intermittenta doser på 0,03–0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> lägre doser än som rekommenderas för vuxna < 60 år	
Sedering vid intensivvård	<b>i.v.</b> Laddningsdos: 0,03–0,3 mg/kg med upprepat dos på 1–2,5 mg Underhållsdos: 0,03–0,2 mg/kg/tim		<b>i.v.</b> Laddningsdos: 0,05– 0,2 mg/kg Underhållsdos: 0,03– 0,12 mg/kg/tim

## DOSERING VID VAKEN SEDERING

För vaken sedering inför diagnostiska eller kirurgiska ingrepp administreras midazolam intravenöst. Dosen ska vara individuellt anpassad och titrerad, och ska inte ges som snabb eller som engångs-bolusinjektion.

Insättandet av sederingen kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status och de specifika omständigheterna vid doseringen (t ex administreringshastighet, dosens storlek). Om det är nödvändigt kan efterföljande doser administreras efter individuellt behov. Effekten sätter in omkring 2 minuter efter injektionen. Maximal effekt uppnås efter cirka 5 till 10 minuter.

### *Vuxna*

Den intravenösa injektionen av midazolam ska ges långsamt med en hastighet på cirka 1 mg under 30 sekunder.

Hos vuxna under 60 år är initialdosen 2-2,5 mg givet 5-10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 1 mg kan ges om det är nödvändigt. De genomsnittliga totala doserna har visat sig ligga mellan 3,5 och 7,5 mg. En totaldos större än 5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

Hos vuxna över 60 år, försvagade eller kroniskt sjuka patienter ska den initiala dosen minskas till 0,5–1,0 mg och ges 5-10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare doser på 0,5 till 1 mg kan ges om det är nödvändigt. Eftersom den maximala effekten kan komma att nå långsammare hos dessa patienter ska ytterligare doser av midazolam titreras mycket långsamt och försiktigt. En totaldos större än 3,5 mg är vanligtvis inte nödvändig.

### *Barn (12 år och äldre)*

Intravenös administrering: midazolam bör titreras långsamt till önskad klinisk effekt. Den initiala dosen av midazolam bör administreras under loppet av 2-3 minuter. Man måste vänta i ytterligare 2-5 minuter för att helt kunna utvärdera den sederande effekten innan någon behandling påbörjas eller ytterligare dos ges. Om ytterligare sedering är nödvändig, fortsätt titrera med upprepade små doser tills lämplig sederingsnivå uppnåtts.

- Pediatriska patienter i åldern 12–16 år: bör doseras som vuxna.

Intramuskulär administrering: de doser som används ligger inom intervallet 0,05-0,15 mg/kg. En totaldos på mer än 10,0 mg är vanligtvis inte nödvändigt. Denna administreringsväg ska endast användas i undantagsfall.

## DOSERING VID ANESTESI

### Premedicinering

Premedicinering med midazolam, som ges strax före ett ingrepp, framkallar sedering (induktion av sömnhet eller dåsighet samt lindring av ängslan) och preoperativ försämring av minnet.

Midazolam kan också administreras i kombination med antikolinergika. För denna indikation bör midazolam administreras intravenöst eller intramuskulärt, djupt i en stor muskel, 20-60 minuter före induktionen av anestesi. Noggrann och kontinuerlig övervakning av patienterna efter administrering av premedicinering är obligatorisk, eftersom den interindividuelle känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

### *Vuxna*

För preoperativ sedering och för försämring av minnet av preoperativa händelser är den rekommenderade dosen för vuxna, med fysisk status enligt ASA grupp I och II och under 60 år, 1-2 mg som ges intravenöst och upprepas efter behov, eller 0,07 till 0,1 mg/kg som ges intramuskulärt. Dosen ska sänkas och individualiseras då midazolam ges till vuxna över 60 år, försvagade eller kroniskt sjuka patienter. Den rekommenderade initiala intravenösa dosen är 0,5 mg och bör upptitreras långsamt efter behov. En intramuskulär dos på 0,025 till 0,05 mg/kg rekommenderas. Om samtidig behandling med narkotika ges ska midazolamdosen sänkas. Den vanliga dosen är på 2-3 mg.

### *Barn 12 år och äldre:*

Intramuskulär administrering: Eftersom intramuskulär injektion är smärtsam bör denna administreringsväg endast användas i undantagsfall. Ett dosintervall på 0,07-0,1 mg/kg av midazolam administrerat intramuskulärt har visat sig vara effektivt och säkert.

### Induktion

#### Vuxna

Om midazolam används för induktion av anestesi före administrering av andra anestesimedel kan det individuella svaret variera. Dosen bör titreras till önskad effekt, beroende på patientens ålder och kliniska status. När midazolam används före eller i kombination med andra intravenösa- eller inhalationspreparat för induktion av anestesi, bör initialdosen av varje preparat sänkas avsevärt, ibland så mycket som ned till 25% av den vanliga initiala dosen för respektive preparat.

Den önskvärda anestesi-nivån nås genom stegvis titrering. Den intravenösa induktionsdosen av midazolam bör ges långsamt i upprepade doser. Varje upprepad dos, på högst 5 mg bör injiceras under 20-30 sekunder, med 2 minuter mellan varje dos.

- Hos premedicerade vuxna under 60 år är en intravenös dos om 0,15-0,2 mg/kg vanligtvis tillräcklig.
- Hos vuxna under 60 år som inte premedicerats, kan dosen vara högre (0,3-0,35 mg/kg intravenöst). Om det är nödvändigt för att kunna fullfölja induktionen, kan ytterligare doser på ungefär 25% av patientens initiala dos användas. Induktion kan istället fullföljas med inhalationsanestetikum. Till individer med nedsatt känslighet för midazolam, kan en totaldos på upp till 0,6 mg/kg användas för induktion, men dessa högre doser kan fördröja återhämtningen.
- Hos premedicerade vuxna över 60 år, försvagade eller kroniskt sjuka patienter, ska dosen reduceras markant, t ex ner till 0,05-0,15 mg/kg. Dosen administreras intravenöst under 20-30 sekunder, följt av 2 minuters avvaktan för effekten att inträda.
- Vuxna över 60 år som inte premedicerats behöver vanligtvis mer midazolam för induktion; en initial dos på 0,15 till 0,3 mg/kg rekommenderas. Patienter med svår systemsjukdom eller på annat sätt försvagade som inte premedicerats, behöver ofta mindre midazolam för induktion. En initial dos på 0,15 till 0,25 mg/kg är vanligtvis tillräckligt.

### Sedativ komponent i kombinerad anestesi

#### Vuxna

Midazolam kan ges som en sedativ komponent i kombinerad anestesi i form av antingen ytterligare små, intermittenta intravenösa doser (i intervallet 0,03 till 0,1 mg/kg) oftast i kombination med analgetikum. Dosen och intervallen mellan doserna varierar efter patientens individuella reaktion. Hos vuxna äldre än 60 år, försvagade eller kroniskt sjuka patienter, krävs lägre underhållsdoser.

### SEDERING VID INTENSIVVÅRD

Den önskade nivån på sederingen nås genom stegvis titrering av midazolam, följt av intermittenta bolusdoser, allt efter kliniskt behov, fysisk status, ålder, samt annan samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

#### Vuxna

Intravenös laddningsdos: 0,03 till 0,3 mg/kg bör ges långsamt i upprepade doser. Varje upprepad dos på 1 till 2,5 mg bör injiceras under 20 till 30 sekunder, med 2 minuter mellan varje dos. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion, eller hypotermi bör laddningsdosen minskas eller helt uteslutas. Vid administrering av midazolam tillsammans med potenta analgetika, ska dessa administreras först så att den sederande effekten av midazolam på ett säkert sätt kan titreras ovanpå en eventuell sedering orsakad av analgetikumet.

Intravenös underhållsdos: doserna kan variera mellan 0,03 till 0,2 mg/kg/tim. Hos patienter med hypovolemi, vasokonstriktion, eller hypotermi ska underhållsdosen sänkas. Sederingsnivån ska

regelbundet utvärderas. Efter en längre tids sedering kan tolerans utvecklas och en ökning av dosen kan vara nödvändig.

#### Barn 12 år och äldre

Hos intuberade och ventilerade pediatrika patienter ska en intravenös laddningsdos på 0,05 till 0,2 mg/kg administreras långsamt under minst 2 till 3 minuter för att uppnå den önskade kliniska effekten. Midazolam ska inte administreras som en snabb intravenös dos. Laddningsdosen följs av en kontinuerlig intravenös infusion på 0,06 till 0,12 mg/kg/tim (1 till 2 µg/kg/min). Infusionshastigheten kan ökas eller minskas (generellt med 25% av den initiala eller den efterföljande infusionshastigheten) enligt behov, eller så kan kompletterande intravenösa doser av midazolam administreras för att öka eller bibehålla den önskade effekten. .

Vid insättning av en infusion med midazolam hos hemodynamiskt komprometterade patienter, ska den vanliga laddningsdosen titreras i små, ökande steg och patienten övervakas för hemodynamisk instabilitet, t.ex. hypotoni. Dessa patienter är även känsliga för de andningsdepressiva effekterna av midazolam och kräver en noggrann övervakning av andningsfrekvens och syremättnad.

#### Användning hos särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam ge upphov till mer uttalad och förlängd sedering möjligen också med kliniskt relevant respiratorisk och kardiovaskulär depression.

Midazolam ska därför doseras med försiktighet till denna patientgrupp och titreras till önskad effekt (se avsnitt 4.4).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Nedsatt leverfunktion minskar clearance av intravenöst midazolam och medför en ökning av den terminala halveringstiden. De kliniska effekterna hos patienter med nedsatt leverfunktion kan därför bli kraftigare och mer långvariga. Den dos av midazolam som krävs kan behöva sänkas och vitala funktioner ska noggrant övervakas (se avsnitt 4.4).

##### *Pediatrik population*

Midazolam Aguetant ska inte ges till barn under 12 år då den förfyllda sprutans gradmarkeringar inte är tillräckligt noggranna för att möjliggöra exakt dosering till denna patientgrupp. Dock tillhandahålls andra midazolambereidningar för användning till denna patientgrupp.

När mängden läkemedel för injektion behöver justeras baserat på patientens kroppsvikt uppnås rätt volym genom att använda gradmarkeringarna på den förfyllda sprutan och kassera överflödigt läkemedel före intravenös eller intramuskulär bolusinjektion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vaken sedering hos patienter med svår andningsinsufficiens eller akut andningsdepression.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Midazolam ska endast administreras av erfarna läkare som har tillgång till full utrustning för att övervaka och stödja respiratoriska och kardiovaskulära funktioner, samt av personer med särskild kompetens att känna igen och behandla förväntade biverkningar inklusive hjärt-lungräddning.

Allvarliga hjärt-lungbiverkningar har rapporterats. Dessa har inkluderat andningsdepression, apné, andningsstillestånd och/eller hjärtstillestånd. Livshotande händelser som dessa inträffar med större sannolikhet vid alltför snabb injektion eller vid administrering av höga doser (se avsnitt 4.8).

Bensodiazepiner rekommenderas inte som förstahandsbehandling av psykotiska sjukdomstillstånd.

Särskild försiktighet ska iakttas vid vaken sedering av patienter med nedsatt andningsfunktion.

Vid användning av midazolam som premedicinering, är noggrann observation av patienten efter administreringen obligatorisk, eftersom den interindividuelle känsligheten varierar och symtom på överdosering kan uppstå.

Särskild försiktighet bör iakttas då midazolam ges till högriskpatienter:

- vuxna över 60 år
- kroniskt sjuka eller försvagade patienter, tex.
- patienter med kronisk andningsinsufficiens
- patienter med kronisk njursvikt
- patienter med nedsatt leverfunktion (bensodiazepiner kan utlösa eller förvärra encefalopati hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion)
- patienter med nedsatt hjärtfunktion
- barn, i synnerhet individer med kardiovaskulär instabilitet.

Dessa högriskpatienter kräver lägre doser (se avsnitt 4.2) och ska kontinuerligt övervakas med avseende på tidiga tecken på förändringar i vitala funktioner.

Liksom för alla substanser med CNS-depressiva och/eller muskelrelaxerande effekter, bör särskild försiktighet iakttas vid administrering av midazolam till patienter med myasthenia gravis.

#### Tolerans

Viss effektförlust har rapporterats när midazolam använts för långtidssedering i samband med intensivvård.

#### Beroende

När midazolam används för långtidssedering i samband med intensivvård, bör det beaktas att ett fysiskt beroende av midazolam kan utvecklas. Risker för beroende ökar med ökad dos och behandlingstid; den är också större hos patienter som tidigare missbrukat alkohol och/eller droger (se avsnitt 4.8).

#### Abstinenssymtom

Under förlängd behandling med midazolam vid intensivvård, kan ett fysiskt beroende utvecklas. Ett abrupt avbrytande av behandlingen kan därför åtföljas av abstinenssymtom. Följande symtom kan uppstå: huvudvärk, diarré, muskelsmärta, svår ångest, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation, sömnstörningar, humörsvängningar, hallucinationer och kramper. I svåra fall kan följande symtom uppstå: depersonalisering, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt. Eftersom risken för abstinenssymtom är större efter abrupt utsättning av behandlingen, rekommenderas en gradvis sänkning av dosen.

#### Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser (ofta är denna effekt mycket önskvärd i situationer såsom före och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp), och vars duration är direkt relaterad till den administrerade dosen, med ökande risk vid högre doser. Långvarig amnesi kan orsaka problem hos poliklinikpatienter som planeras kunna gå hem efter ingreppet. Patienter som fått midazolam parenteralt bör endast skrivas ut från sjukhus eller mottagning ifall de åtföljs av någon.

#### Paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor), hyperaktivitet, fientlighet, vanföreställning, ilska, aggressivitet, ångest, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteenderelaterade biverkningar, paroxysmal oro och våldsamt, har rapporterats förekomma med

midazolam. Dessa reaktioner kan inträffa vid höga doser och/eller vid snabb injektion. Den högsta förekomsten av reaktioner som dessa har rapporterats bland barn och äldre. Skulle så vara fallet bör utsättning av läkemedlet övervägas.

#### Förändrad eliminering av midazolam

Midazolams eliminering kan vara förändrad hos patienter som behandlas med substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 och midazolamdosen kan därför behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Elimineringen av midazolam kan också vara fördröjd hos patienter med försämrad leverfunktion och låg hjärtminutvolym (se avsnitt 5.2).

#### Sömnapné

Midazolam ska användas med största försiktighet hos patienter med sömnapné syndrom och dessa patienter ska övervakas kontinuerligt.

#### Samtidig användning av alkohol / CNS-depressiva medel

Samtidig användning av midazolam med alkohol och/eller CNS-depressiva medel bör undvikas. Sådana kombinationer kan öka den kliniska effekten av midazolam, möjligen inkluderande svår sedering vilket kan leda till koma, dödsfall eller kliniskt relevant andningsdepression (se avsnitt 4.5).

#### Tidigare missbruk av alkohol eller droger

Liksom andra bensodiazepiner ska midazolam undvikas hos patienter som tidigare missbrukat alkohol eller droger.

#### Utskrivningskriterier

Patienter som fått midazolam får endast skrivas ut från sjukhuset eller mottagningen om behandlande läkare rekommenderat det och om patienten ledsagas. Patienten bör ha någon som följer honom/henne hem efter utskrivningen.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natrium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml förfylld spruta, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller 33,00 mg natrium per 10 ml förfylld spruta, motsvarande 1,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (2 gram natrium för vuxna)

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Farmakokinetiska interaktioner**

Midazolam metaboliseras via CYP3A4 och CYP3A5.

Hämmare och inducerare av CYP3A kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, varvid dosanpassning krävs.

Farmakokinetiska interaktioner med hämmare eller inducerare av CYP3A4 är mer uttalade för oralt midazolam jämfört med intravenöst, särskilt då CYP3A4 också förekommer i det övre delen av mag-tarmkanalen. Detta beror på att både systemisk clearance och biotillgänglighet vid oral administrering medan det vid parenteral administrering endast är förändringen i systemisk clearance som har betydelse.

Efter intravenös singeldos av midazolam är inverkan av CYP3A4-hämning på den maximala kliniska effekten liten, medan effektdurationen kan vara förlängd. Efter långvarig dosering av midazolam kommer dock effektens storlek och duration att öka i närvaro av CYP3A4-hämmare.

Det finns inga tillgängliga studier avseende CYP3A4-modulering på farmakokinetiken hos midazolam efter intramuskulär administrering. Effekterna av CYP3A4-modulering efter intramuskulär



administrering förväntas inte skilja sig påtagligt från vad som setts efter intravenös administrering av midazolam.

Vid samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare kan de kliniska effekterna av midazolam vara kraftigare och mer långvariga, och en lägre dos kan krävas. I synnerhet administrering av höga doser eller långtidsinfusioner av midazolam till patienter som får starka CYP3A4-hämmare, t.ex i samband med intensivvårdsbehandling, kan resultera i långvariga hypnotiska effekter, fördröjt uppvaknande samt andningsdepression, och dosjustering kan vara nödvändig. Effekten av midazolam kan vara svagare och mer kortvarig vid samtidig administrering av en CYP3A-inducerare och en högre dos kan krävas.

När det gäller induktion bör hänsyn tas till att den inducerande processen behöver flera dagar för att nå sin maximala effekt, och tar också flera dagar att avklinga.. Till skillnad från behandling med en inducerare under flera dagar, förväntas korttidsbehandling resultera i mindre påtagliga läkemedelsinteraktioner med midazolam. För starka inducerare kan emellertid relevant induktion även efter korttidsbehandling inte uteslutas..

Midazolam är inte känt för att förändra farmakokinetiken av andra läkemedel.

### **Läkemedel som hämmar CYP3A:**

Antimykotika av azoltyp:

- Ketokonazol och vorikonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt respektive 3–4-faldigt, medan den terminala halveringstiden förlängdes ca 3-faldigt. Samtidig administrering av parenteralt midazolam med dessa starka CYP3A-hämmare ska ske på intensivvårdsavdelning eller liknande, där noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande i händelse av andningsdepression och/eller förlängd sedering kan säkerställas. Upprepade doser och dosjustering bör övervägas, särskilt om mer än en enstaka dos av intravenöst midazolam ska ges. Samma rekommendation kan också gälla för andra antimykotika av azoltyp (se nedan), eftersom kraftigare sedativ effekt av intravenöst midazolam har rapporterats, dock i mindre omfattning.
- Både flukonazol och itraconazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2–3-faldigt, vilket sågs tillsammans med en 2,4-faldig förlängning av den terminala halveringstiden för itraconazol respektive en 1,5-faldig förlängning för flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam cirka 2-faldigt.

Det bör noteras att om midazolam ges oralt kommer exponeringen att vara drastiskt mycket högre än vad som anges ovan, särskilt med ketokonazol, itraconazol, vorikonazol.

### **Midazolam är inte indicerat för oral administrering.**

#### *Makrolidantibiotika*

- Erytromycin resulterade i en 1,6–2-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam, vilket sågs tillsammans med en 1,5–1,8-faldig förlängning av den terminala halveringstiden för midazolam.
- Klaritromycin ökade midazolams plasmakoncentrationer upp till 2,5-faldigt, förenat med en 1,5–2-faldig ökning av den terminala halveringstiden.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Telitromycin ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 6-faldigt.
- Roxitromycin: Information saknas om administrering av roxitromycin med intravenöst midazolam, dock tyder den svaga effekten på den terminala halveringstiden hos oralt administrerat midazolam, en förlängning med 30 %, på att roxitromycins påverkan på intravenöst midazolam är liten.

#### *Intravenösa anestetika*

- Dispositionen av intravenös midazolam förändrades också genom intravenös propofol (AUC och halveringstiden ökade 1,6-faldigt).

#### *Proteashämmare*

- Sakvinavir och andra hiv-proteashämmare (hiv = humant immunbristvirus): Samtidig administrering av proteashämmare kan orsaka en kraftig ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig behandling med ritonavirbostrat lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av midazolam 5,4-faldigt efter intravenös administrering, vilket sågs tillsammans med en likartad förlängning av den terminala halveringstiden. Vid samtidig administrering av parenteralt midazolam och hiv-proteashämmare bör behandlingen ges som beskrivet ovan i avsnittet om antimykotika av azoltyp, ketokonazol.
- Hepatit C-virus (HCV)-proteashämmare: Boceprevir och telaprevir minskar clearance av midazolam. Vid intravenös administrering av midazolam resulterade denna effekt i en 3,4-faldig ökning av AUC och en 4-faldig förlängning av halveringstiden för elimination.

#### Ytterligare information om oralt midazolam

- Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationen av midazolam bli signifikant högre då midazolam ges oralt. Därför ska proteashämmare inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam.

#### *Kalciumkanalblockare*

- Diltiazem: Hos patienter som genomgått koronarartär-bypass ökades plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ca 25 %, och den terminala halveringstiden förlängdes med ca 43 % efter en engångsdos av diltiazem. Denna ökning var mindre än den 4-faldiga ökning som setts efter oral administrering av midazolam.

#### Ytterligare information om oralt midazolam

- Verapamil ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 3-faldigt. Den terminala halveringstiden för midazolam förlängdes med 41 %.

#### *Andra läkemedel/växtbaserade läkemedel*

- Atorvastatin ledde till en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst administrerat midazolam jämfört med kontrollgruppen.
- Intravenöst fentanyl ger svag hämning av elimineringen av midazolam: AUC och halveringstid för intravenöst midazolam ökade 1,5-faldigt i närvaro av fentanyl.

#### Ytterligare information om oralt midazolam

- Nefazodon ökade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam 4,6-faldigt med en 1,6-faldig förlängning av den terminala halveringstiden.

#### **Läkemedel som inducerar CYP3A**

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 60 % efter 7 dagars behandling med rifampicin 600 mg en gång dagligen. Den terminala halveringstiden förkortades med cirka 50–60 %.
- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare, men har endast ringa effekt på exponeringen för intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroxymidazolam (-23 %).

#### Ytterligare information om oralt midazolam

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av oralt midazolam med 96 % hos friska frivilliga, och dess psykomotoriska effekt försvann nästan helt.
- Karbamazepin/fenytoin: Upprepad dosering av karbamazepin alternativt fenytoin resulterade i sänkta plasmakoncentrationer av oralt midazolam med upp till 90 % och en förkortning av den terminala halveringstiden med ca 60 %.
- Den mycket starka CYP3A4-induktion som observeras för mitotan eller enzalutamid ledde till kraftig och långvarig sänkning av midazolamnivåerna hos cancerpatienter. AUC av oralt administrerat midazolam sjönk till 5 % respektive 14 % av normalnivån.

- Klobazam och efavirenz är svaga metabola inducerare av midazolam och minskar AUC av modersubstansen med cirka 30 %. Det leder till en 4–5-faldig ökning av kvoten mellan den aktiva metaboliten (1'-hydroxymidazolam) och modersubstansen, men den kliniska betydelsen av detta är okänd.
- Vemurafenib modulerar CYP-isozymer och ger svag hämning av CYP3A4: Upprepad dosering ledde till en genomsnittlig sänkning av exponeringen för oralt administrerat midazolam med 39 % (upp till 80 % hos vissa individer).

#### **Växtbaserade läkemedel och föda**

- Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med cirka 20–40 %, vilket sågs tillsammans med cirka 15–17 % förkortning av den terminala halveringstiden. Den CYP3A4-inducerande effekten kan variera beroende på det specifika extraktet av johannesört.

Ytterligare information om oralt midazolam

- Quercetin (som även finns i ginkgo biloba) och panax ginseng har båda svag enzyminducerande effekt, och minskar exponeringen för midazolam efter oral administrering med cirka 20–30 %.

#### **Akut proteinbortträngning**

Valproinsyra: Ökade koncentrationer av fritt midazolam på grund av att valproinsyra tränger bort midazolam från bindningsställen på plasmaproteiner kan inte uteslutas även om den kliniska betydelsen av en denna interaktion är okänd.

#### **Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner:**

Samtidig administrering av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-depressiva substanser, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i ökad sedering och kardiorespiratorisk depression. Exempel på detta kan vara opiatderivater (när de används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotiska, andra bensodiazepiner för ångstdämpande eller hypnotiskt bruk, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva, äldre H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

Alkohol kan öka den sederande effekten av midazolam avsevärt. Intag av alkohol bör absolut undvikas vid administrering av midazolam (se avsnitt 4.4).

Midazolam sänker den alveolära minimikoncentrationen (MAC) av inhalationsanestetika.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Det finns inte tillräckliga data för att kunna bedöma midazolams säkerhet under graviditet. Djurstudier tyder inte på någon teratogen effekt, men fetotoxicitet har observerats med andra bensodiazepiner.

Medfödda missbildningar har rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner, inklusive midazolam, under graviditetens första trimester. Orsaken till dessa rapporterade avvikelser har inte fastställts.

Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester, under förlossning eller för att inducera anestesi inför kejsarsnitt har rapporterats ge maternella biverkningar eller biverkningar hos fostret (risk för aspiration hos modern, oregelbundenheter i fostrets hjärtfrekvens, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Vidare kan barn till mödrar som har tagit bensodiazepiner kontinuerligt under graviditetens senare period ha utvecklat ett fysiskt beroende och löper en viss risk för att utveckla abstinenssymtom under den postnatale perioden.

Därför kan midazolam användas under graviditet om det är absolut nödvändigt, men användning inför kejsarsnitt bör undvikas.

Vid alla kirurgiska ingrepp mot slutet av graviditeten bör risken för det nyfödda tas under övervägande vid administrering av midazolam.

#### Amning

Midazolam utsöndras i bröstmjolk i låga koncentrationer. Ammande mödrar bör rekommenderas att avstå amning i 24 timmar efter administrering av midazolam.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Detta läkemedel har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Sedering, minnesförlust, minskad uppmärksamhet och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Innan midazolam ges bör patienten avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills fullständig återhämtning skett. Läkaren bör avgöra när dessa aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten ledsagas av någon efter utskrivningen.

Vid otillräcklig sömn eller intag av alkohol kan sannolikheten för nedsatt vakenhet vara ökad (se avsnitt 4.5).

### **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar har rapporterats (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data) inträffa vid injektion av midazolam.

#### Lista över biverkningar

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga:  $\geq 1/10$

Vanliga:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Mindre vanliga:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Sällsynta:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta:  $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Immunsystemet</i>	
ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	
ingen känd frekvens	Förvirringstillstånd, desorientering, emotionella störningar och humörstörningar, ändrad libido Fysiskt läkemedelsberoende och abstinenssymtom Missbruk
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
ingen känd frekvens	Ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska kramper och muskeltremor)*, hyperaktivitet* Sedering (förlängd och postoperativ), minskad vakenhet, somnolens, huvudvärk, yrsel, ataxi, anterograd amnesi**, där durationen är direkt relaterad till den administrerade dosen Abstinenskramper
<i>Hjärtat</i>	
ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd, bradykardi, Kounis syndrom****
<i>Blodkärl</i>	
ingen känd frekvens	Hypotension, vasodilatation, tromboflebit, trombos
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
ingen känd frekvens	Andningsdepression, apné, andningsstillestånd, dyspné, laryngospasm, hicka
<i>Magtarmkanalen</i>	
ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, förstoppning, muntorrhet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
ingen känd frekvens	Hudutslag, urtikaria, klåda
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
ingen känd frekvens	Trötthet, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
ingen känd frekvens	Fall, frakturer***
<i>Sociala förhållanden</i>	
ingen känd frekvens	Överfall*

\*Paradoxala reaktioner som dessa har rapporterats, i synnerhet bland barn och äldre (se avsnitt 4.4).

\*\* Anterograd amnesi kan fortfarande förekomma i slutet av behandlingen och förlängd amnesi har rapporterats i enstaka fall (se avsnitt 4.4).

\*\*\* Det har förekommit rapporter om fall och frakturer hos användare av bensodiazepiner. En ökad risk för fall och frakturer har rapporterats hos patienter som samtidigt använder lugnande medel (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

\*\*\*\* i synnerhet efter parenteral administrering.

Beroende: Användningen av midazolam - även vid terapeutiska doser - kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Efter förlängd intravenös administrering, kan avbrytande av behandlingen - särskilt om det sker abrupt - leda till abstinenssymtom inklusive konvulsioner vid utsättandet (se avsnitt 4.4). Fall av missbruk har rapporterats.

Allvarliga hjärt- och andningsbiverkningar har inträffat. Livshotande incidenter inträffar med större sannolikhet hos vuxna patienter äldre än 60 år och hos individer med befintlig andningsinsufficiens

eller nedsatt hjärtfunktion, speciellt om injektionen ges alltför snabbt eller vid administrering av en hög dos (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

I likhet med andra bensodiazepiner orsakar midazolam ofta dåsigheit, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall till koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i några timmar, men kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Den andningsdepressiva effekten av bensodiazepinerna är mer allvarlig hos patienter med respiratorisk sjukdom.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra centralt lugnande medel, inklusive alkohol.

### Behandling

Patienternas vitala funktioner bör följas och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan i synnerhet behöva symptomatisk behandling för kardio-respiratoriska effekter eller effekter på centrala nervsystemet.

Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras på lämpligt sätt, t ex behandling med aktivt kol inom 1–2 timmar. Om aktivt kol används måste luftvägarna skyddas hos dåsiga patienter. Vid blandförgiftning bör ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinmässigt.

Vid allvarlig CNS-depression kan flumazenil, en bensodiazepinantagonist, övervägas. Denna ska endast administreras under strikt övervakning. Substansen har en kort halveringstid (ca 1 timme) och därför behöver patienter som får flumazenil övervakas efter att dess effekter klingat av. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva).

Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel (bensodiazepinderivat), ATC-kod: N05CD08

Midazolam har hypnotisk och sedativ verkan som kännetecknas av snabbt tillslag och kort varaktighet. Det har även ångestdämpande, antikonvulsiv och muskelrelaxerande effekt.

Midazolam försämrar den psykomotoriska funktionen efter en och/eller flera doser men orsakar minimal hemodynamisk påverkan.

Bensodiazepinernas centrala verkningar medieras genom förstärkt GABAerg signalöverföring i inhibitoriska synapser. I närvaro av bensodiazepin förstärks affiniteten mellan GABA-receptorn och signalsubstansen genom positiv alloster modulering, vilket leder till ökad aktivitet av frisatt GABA på det postsynaptiska transmembrana kloridjonflödet.

Ur kemisk synpunkt är midazolam är ett derivat av imidazobensodiazepingruppen. Fastän den fria basen är en lipofil förening med låg vattenlöslighet möjliggör det basiska kvävet i position 2 på imidazobensodiazepin-ringstrukturen bildning av vattenlösliga salter av den aktiva beståndsdel midazolam i närvaro av syror. Detta ger en stabil och värtolererad injektionslösning. I kombination med snabb metabol transformation ger detta också snabbt effekttillslag och kort effektduration. Midazolam har ett brett terapeutiskt intervall tack vare sin låga toxicitet.

Efter intramuskulär eller intravenös administrering uppstår en kortvarig anterograd amnesi (patienten minns inte de händelser som inträffat medan substansen hade maximal effekt).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter intramuskulär administrering absorberas midazolam snabbt och fullständigt i muskelvävnad. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 30 minuter. Den absoluta biotillgängligheten överstiger 90% efter intramuskulär injektion.

### Distribution

Vid intravenös injektion av midazolam uppvisar plasmakoncentrations-tidskurvan en eller två tydliga dispositionsfaser. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7-1,2 l/kg. Midazolam är till 96-98 % bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen sker främst till albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad över till cerebrospinalvätska. Hos människa passerar långsamt över i placenta in i fostrets blodcirkulation. Små mängder midazolam har återfunnits i bröstmjölk. Midazolam utgör inte ett substrat för läkemedelstransportörer.

### Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformering. Den andel av dosen som extraheras i levern har beräknats till ungefär 30–60 %. Midazolam hydroxyleras av cytokrom P450-isoenzymen CYP3A4 och CYP3A5 och den huvudsakliga metaboliten i urin och plasma är 1'-hydroximidazolam (även kallad alfa-hydroximidazolam). Plasmakoncentrationerna av 1'-hydroximidazolam är 12 % av nivåerna av modersubstansen. 1'-hydroximidazolam är farmakologiskt aktiv, men bidrar endast minimalt (omkring 10 %) till effekten av intravenöst midazolam.

### Eliminering

Hos unga friska frivilliga är elimineringshalveringstiden för midazolam mellan 1,5 och 2,5 timmar. Elimineringshalveringstiden för metaboliten är mindre än 1 timme; efter administrering av midazolam avklingar plasmakoncentrationen av modersubstansen och huvudsakliga metaboliten i samma takt. Plasmaclearance för midazolam ligger i området 300-500 ml/min. Midazolams metaboliter utsöndras framförallt via njurarna (60-80 % av den injicerade dosen) och återfinns som glukuroniderad 1'-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i oförändrad form i urinen. Eliminationshalveringstiden för alfa-hydroxi-midazolam är kortare än 1 timme. Upprepad administrering av midazolam leder inte till induktion av läkemedelsmetaboliserade enzymer.

### Farmakokinetik hos särskilda populationer

### *Äldre*

Hos vuxna över 60 års ålder kan elimineringshalveringstiden vara upp till fyra gånger längre.

### *Pediatrik population*

Elimineringshalveringstiden efter intravenös administrering är kortare hos barn i åldern 3–10 år (1–1,5 timmar) än hos vuxna. Denna skillnad överensstämmer med ett ökat metaboliskt clearance hos barn.

### *Fetma*

Medelhalveringstiden är längre hos obesa patienter än hos icke-obesa patienter (5,9 jämfört med 2,3 timmar). Detta beror på att distributionsvolymen ökar med ungefär 50 %, korrigerat för den totala kroppsvikten. Det föreligger ingen signifikant skillnad i clearance mellan obesa och icke-obesa patienter.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Patienter med levercirrhos kan ha minskat clearance och längre elimineringshalveringstid jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för obundet midazolam är oförändrad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Huvudmetaboliten 1'-hydroximidazolamglukuronid, som har låg farmakologisk aktivitet, som utsöndras via njurarna, ackumuleras hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Denna ackumulering ger upphov till en långvarig sedering. Midazolam ska därför administreras med försiktighet och titreras till önskad effekt (se avsnitt 4.4).

### *Svårt sjuka patienter*

Elimineringshalveringstiden för midazolam är upp till sex gånger längre hos svårt sjuka patienter.

### *Patienter med hjärtinsufficiens*

Elimineringshalveringstiden är längre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver det som redan finns återgivet i andra delar av produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader  
Efter öppning ska läkemedlet användas omedelbart.



#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i det öppnade blistret fram till användning.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml eller 10 ml förfylld spruta (polypropen) med kolvpropp (klorbutyl), utan nål, med en graderad självhäftande transparent etikett (undergraderingar på 0,2 ml från 0 till 5 ml eller 10 ml). Ett lock (polypropen) skyddar toppen på sprutan.

Varje förfylld spruta är individuellt förpackad i en blisterförpackning. Kartong med 10 förfyllda sprutor.

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

##### **Instruktioner för användning:**

##### ***Förbered sprutan noga enligt följande anvisningar***

Den förfyllda sprutan ska endast användas till en patient. Kassera sprutan efter användning.

Återanvänd inte.

Innehållet i ett öppnad och intakt blister är sterilt och blistret får inte öppnas förrän sprutan ska användas.

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Endast en klar färglös lösning fri från partiklar eller fällningar ska användas.

Använd inte läkemedlet om sprutans säkerhetsförsegling är bruten.

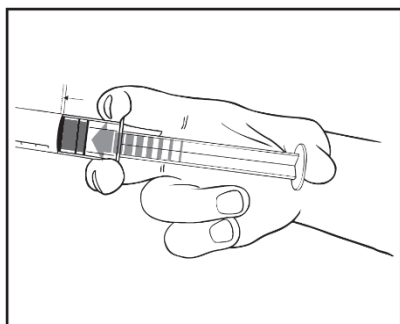
Använd inte detta läkemedel om det finns synliga tecken på försämring.

Sprutans yttre yta är steril tills blistern öppnats. Blistret får inte öppnas förrän sprutan ska används.

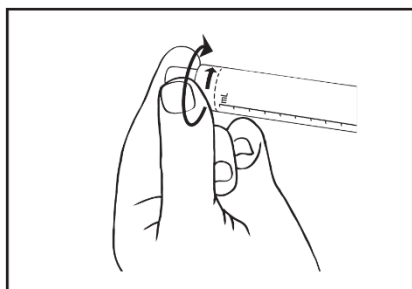
Om aseptisk metod används vid hanteringen kan detta läkemedel placeras på en steril yta när det har tagits ut ur blistret.

Den volym som ska administreras ska beräknas utifrån lämplig dosering.

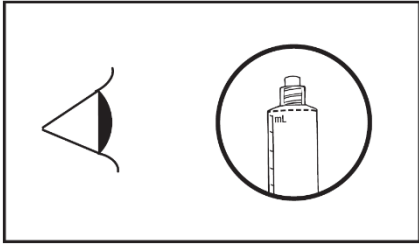
- 1) Ta ut den förfyllda sprutan ur det sterila blistret.



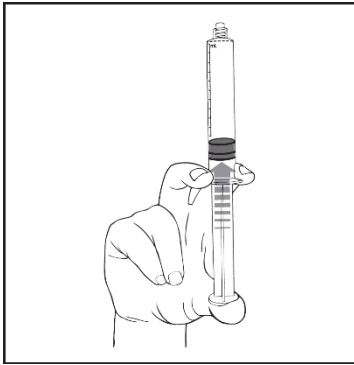
- 2) Tryck in kolven för att frigöra proppen. Steriliseringprocessen kan göra att proppen fastnar i sprutecylindern.



- 3) Vrid av locket i sprutans ände för att bryta förseglingen. Rör inte vid den exponerade luer-anslutningen – den kan kontamineras.



4) Kontrollera att förseglingen på sprutan har avlägsnats helt. Om så inte är fallet, sätt tillbaka locket och vrid igen.



5) Tryck försiktigt in kolven så att sprutan töms på luft.

6) Koppla sprutan till venkatetern med hjälp av ett luer-/luer-locksystem. Tryck långsamt in kolven för att injicera den önskade volymen. Administrera produkten enligt lämplig administreringsväg.

Den förfyllda sprutan är klar för användning. Den förfyllda sprutan lämpar sig inte för användning i sprutpumpar.

En spruta som har skadats eller har hanterats under icke-sterila förhållanden får inte användas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguetant  
1 rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frankrike

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42268

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.05.2024