

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Midazolam "B. Braun", injektions-/infusionsvæske, opløsning

**0. D.SP.NR.**

24656

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Midazolam "B. Braun"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 mg/ml:

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 1 ml opløsning indeholder         | 1 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 1,112 mg)   |
| Hver ampul med 5 ml indeholder    | 5 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 5,56 mg)    |
| Hver flaske med 50 ml indeholder  | 50 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 55,6 mg)   |
| Hver flaske med 100 ml indeholder | 100 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 111,2 mg) |

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: natrium 3,5 mg/ml

5 mg/ml:

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1 ml opløsning indeholder       | 5 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 5,56 mg)   |
| Hver ampul med 1 ml indeholder  | 5 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 5,56 mg)   |
| Hver ampul med 3 ml indeholder  | 15 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 16,68 mg) |
| Hver ampul med 10 ml indeholder | 50 mg midazolam<br>(som midazolamhydrochlorid, 55,6 mg)  |

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: natrium 2,2 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs, vandig opløsning

pH: 2,9-3,7

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Midazolam "B. Braun" er et kortvarigt virkende lægemiddel til induktion af søvn med følgende indikationer:

#### Til voksne

- **Sedation med bevaret bevidsthed** før og under diagnostiske eller terapeutiske indgreb med eller uden lokalanæstesi.
- **Generel anæstesi**
  - præmedikation før induktion af generel anæstesi,
  - induktion af generel anæstesi,
  - som sedativ komponent ved kombinationsanæstesi.
- **Sedation på intensivafdelinger**

#### Til børn

- **Sedation med bevaret bevidsthed** før og under diagnostiske eller terapeutiske indgreb med eller uden lokalanæstesi.
- **Generel anæstesi**
  - til præmedikation før induktion af generel anæstesi.
- **Sedation på intensivafdelinger**

### 4.2 Dosering og administration

#### Standarddosering

Midazolam er et potent sedativum, som kræver dosistitrering og langsom indgift. Det skal stærkt anbefales, at titrere dosis for at opnå det ønskede sedationsniveau på en sikker måde alt efter til klinisk behov, fysisk status, alder og anden samtidig medicinering. Dosis bør fastsættes med forsigtighed til voksne over 60 år, til svækkede eller kronisk syge patienter samt til børn, og risikofaktorer hos den enkelte patient bør tages i betragtning.

Standarddoseringer fremgår af nedenstående tabel. Yderligere detaljer fremgår af teksten efter tabellen.

#### **Tabel 1: Standarddoseringer**

| <b>Indikation</b>                          | <b>Voksne &lt; 60 år</b>  | <b>Voksne ≥ 60 år/<br/>svækkede eller<br/>kronisk syge</b>   | <b>Børn</b>  |
|--|---|--|--|
| Sedation med bevaret bevidsthed            | <b>i.v.</b><br>Initial dosis:<br>2-2,5 mg<br>Titreringsdoser:<br>1 mg<br>Total dosis:<br>3,5-7,5 mg                             | <b>i.v.</b><br>Initial dosis:<br>0,5-1 mg<br>Titreringsdoser:<br>0,5-1 mg<br>Total dosis:<br>< 3,5 mg        | <b>i.v. til patienter i alderen 6 måneder – 5 år</b><br>Initial dosis:<br>0,05-0,1 mg/kg<br>Totaldosis: < 6 mg<br><b>i.v. til patienter i alderen 6-12 år</b><br>Initial dosis:<br>0,025-0,05 mg/kg<br>Totaldosis: < 10 mg<br><b>rektalt til patienter &gt; 6 måneder</b><br>0,3-0,5 mg/kg<br><b>i.m. til patienter 1-15 år</b><br>0,05-0,15 mg/kg |
| Præmedikation før anæstesi                 | <b>i.v.</b><br>gentagne doser på<br>1-2 mg<br><b>i.m.</b><br>0,07-0,1 mg/kg   | <b>i.v.</b><br>initialdosis: 0,5 mg<br>langsom optitrering<br>efter behov<br><b>i.m.</b><br>0,025-0,05 mg/kg | <b>rektalt til patienter &gt; 6 måneder</b><br>0,3-0,5 mg/kg<br><b>i.m. til patienter 1-15 år</b><br>0,08-0,2 mg/kg  |
| Induktion af anæstesi                      | <b>i.v.</b><br>0,15- 0,2 mg/kg<br>(0,3- 0,35 mg/kg<br>uden<br>præmedikation)  | <b>i.v.</b><br>0,05-0,15 mg/kg<br>(0,15-0,3 mg/kg<br>uden<br>præmedikation)                                  |  |
| Sedativ komponent ved kombinationsanæstesi | <b>i.v.</b><br>gentagne doser på<br>0,03-0,1 mg/kg eller<br>kontinuerlig<br>infusion med doser<br>på<br>0,03-0,1 mg/kg/time     | <b>i.v.</b><br>lavere doser end<br>anbefalet til voksne<br>< 60 år   |  |
| Sedation på intensivafdeling               | <b>i.v.</b><br>Initialdosis: 0,03-0,3 mg/kg med dosis-<br>øgninger på 1-2,5 mg<br>Vedligeholdelsesdosis:<br>0,03-0,2 mg/kg/time |  | <b>i.v. til nyfødte</b> med en<br>gestationsalder på<br>≤ <b>32 uger</b><br>0,03 mg/kg/time<br><b>i.v. til nyfødte &gt; 32 uger og spædbørn op til 6 måneder</b><br>0,06 mg/kg/time<br><b>i.v. til patienter &gt;6 måneder</b><br>Initialdosis:<br>0,05-0,2 mg/kg  |

| Indikation | Voksne < 60 år | Voksne ≥ 60 år/<br>svækkede eller<br>kronisk syge | Børn   |
|------------|----------------|---|--|
|            |                |   | Vedligeholdelsesdosis:<br>0,06-0,12 mg/kg/time |

#### Dosering ved sedation med bevaret bevidsthed

Til sedation med bevaret bevidsthed forud for diagnostiske eller kirurgiske indgreb administreres midazolam intravenøst.

Dosis skal fastsættes individuelt og titreres og bør ikke gives som hurtig injektion eller som enkelt bolusinjektion.

Sedationens indtræden kan variere individuelt, afhængig af patientens fysiske status og specifikke forhold ved indgivelsen (f.eks. indgivelseshastighed, dosis).

Om nødvendigt kan der gives flere doser efter individuelt behov.

Virningen indtræder ca. 2 minutter efter injektionen. Maksimal virkning opnås efter ca. 5-10 minutter.

#### *Voksne*

En intravenøs injektion af midazolam bør gives langsomt med en hastighed på ca. 1 mg over 30 sekunder.

Initialdosis til voksne under 60 år er 2-2,5 mg, som indgives 5-10 minutter før indgrebet begynder. Yderligere doser på 1 mg kan gives efter behov.

De gennemsnitlige totaldoser har varieret fra 3,5-7,5 mg. En totaldosis på mere end 5 mg er som regel ikke nødvendig.

Til voksne over 60 år samt svækkede eller kronisk syge patienter begyndes indgivelsen med en dosis på 0,5-1 mg 5-10 minutter før indgrebet begynder. Yderligere doser på 0,5-1 mg kan gives efter behov. Da den maksimale virkning opnås langsommere i disse patienter, skal yderligere doser af midazolam titreres meget langsomt og med forsigtighed. En total dosis på mere end 3,5 mg er som regel ikke nødvendig.

#### *Pædiatrisk population*

intravenøs indgift:

Midazolam bør titreres langsomt, indtil den ønskede kliniske effekt er opnået. Initialdosis af midazolam bør indgives over 2-3 minutter. Før et indgreb påbegyndes eller en dosis gentages, skal man vente yderligere 2-5 minutter for at kunne bedømme den sedative effekt fuldt ud.

Hvis yderligere sedation er nødvendig, fortsættes titrering med små doser, indtil det ønskede sedationsniveau er nået.

Spædbørn og børn under 5 år kan have behov for væsentligt højere doser (mg/kg) end ældre børn og unge.

- Børn under 6 måneder: Børn under 6 måneder er særligt følsomme over for obstruktion af luftveje og hypoventilation. Derfor frarådes det at anvende sedation med bevaret bevidsthed til børn under 6 måneder.
- Børn i alderen 6 måneder til 5 år: Initialdosis er 0,05-0,1 mg/kg. En totaldosis på op til 0,6 mg/kg kan være nødvendig for at nå det ønskede niveau, men totaldosis bør ikke overstige 6 mg. Højere doser kan medføre forlænget sedation og risiko for hypoventilation.
- Børn i alderen 6 til 12 år: Initialdosis er 0,025 til 0,05 mg/kg. En totaldosis på op til 0,4 mg/kg og maksimalt 10 mg kan være nødvendig. Højere doser kan medføre forlænget sedation og risiko for hypoventilation.
- Børn i alderen 12 til 16 år: Bør have samme dosis som voksne.

Rektal indgift: Den totale dosis af midazolam er normalt 0,3-0,5 mg/kg. Opløsningen indgives rektalt ved hjælp af en plastikapplikator, som fastgøres på enden af sprøjten. Hvis den mængde, der skal indgives, er for lille, kan der tilsættes ekstra vand op til en total mængde på 10 ml. Den totale dosis bør indgives på en gang, og gentagen rektal indgift bør undgås. Anvendelse til børn under 6 måneder frarådes, da der kun foreligger begrænsede data om denne patientgruppe.

Intramuskulær indgift: De anvendte doser har varieret fra 0,05- 0,15 mg/kg. Det er normalt ikke nødvendigt at give en totaldosis over 10,0 mg. Denne indgivelsesvej bør kun bruges i særlige tilfælde. Rektal indgift bør foretrækkes frem for intramuskulær injektion, da denne administrationsvej er smertefuld.

Til børn med en legemsvægt på under 15 kg frarådes brug af midazolamopløsninger med koncentrationer over 1 mg/ml. Højere koncentrationer bør fortyndes til 1 mg/ml.

#### Dosering ved præmedikation til generel anæstesi

Præmedikation med midazolam kort før et indgreb fremkalder sedation (inducerer søvnighed eller døsighed og fjerner angst) muskelafslapning samt anterograd amnesi.

Midazolam kan også gives i kombination med antikolinergika.

Ved denne indikation bør midazolam gives intravenøst eller dybt intramuskulært i en stor muskel 20-60 minutter før induktion af anæstesi. Til børn foretrækkes rektal indgift (se nedenfor).

Det er nødvendigt at observere patienten omhyggeligt efter administration af præmedikation, fordi følsomheden varierer fra patient til patient, og der kan forekomme symptomer på overdosering.

#### *Voksne*

Til præoperativ sedation samt for at fremme amnesi om præoperative hændelser er den anbefalede dosis 1-2 mg intravenøst med gentagne doser efter behov eller 0,07-0,1 mg/kg intramuskulært til voksne under 60 år med *ASA Physical Status* I og II.

Dosis skal reduceres og justeres individuelt, når midazolam gives til voksne over 60 år eller til svækkede eller kronisk syge patienter. Den anbefalede intravenøse dosis er 0,5 mg og bør langsomt optitreres efter behov. Den anbefalede intramuskulære dosis er 0,025-0,05 mg/kg og den normale dosis er 2-3 mg. I tilfælde af samtidig administration af anæstetika bør midazolamdosis reduceres.

### *Børn*

#### Nyfødt og spædbørn op til 6 måneder

Anvendelse til spædbørn under 6 måneder frarådes, da der kun foreligger begrænsede data.

#### Børn over 6 måneder

##### Rektal indgift:

Den totale dosis af midazolam, som normalt ligger i området 0,3-0,5 mg/kg, bør indgives 15-30 minutter før induktion af anæstesi.

Opløsningen indgives rektalt ved hjælp af en plastikapplikator, som fastgøres på enden af sprøjten. Hvis den mængde, der skal indgives, er for lille, kan der tilsættes ekstra vand op til en total mængde på 10 ml.

##### Intramuskulær indgift:

Da intramuskulær injektion er smertefuld, bør denne indgivelsesvej kun anvendes i særlige tilfælde. Rektal indgift bør foretrækkes. En dosis på 0,08-0,2 mg/kg midazolam administreret intramuskulært har dog vist sig at være effektiv og sikker.

Til børn i alderen 1-15 år kræves der forholdsmæssigt højere doser i forhold til legemsvægten end til voksne. Til børn med en legemsvægt under 15 kg frarådes brug af midazolamopløsninger med koncentrationer over 1 mg/ml. Højere koncentrationer bør fortyndes til 1 mg/ml.

#### Induktion af generel anæstesi

##### *Voksne*

Når midazolam anvendes til induktion af anæstesi før indgift af øvrige anæstetika, varierer den individuelle respons. Dosis bør titreres til den ønskede virkning alt efter patientens alder og klinisk status.

Når midazolam anvendes til induktion af anæstesi før eller i kombination med andre intravenøse- eller inhalationsstoffer, bør den initiale dosis af hvert af stofferne reduceres væsentligt, nogle gange til så lidt som 25 % af den normale initialdosis af det enkelte stof.

Den ønskede dybde af anæstesen opnås ved trinvis titrering. Til induktion bør midazolamdosis gives langsomt intravenøst med små tillægsdoser. Hver tillægsdosis på højst 5 mg bør gives over 20-30 sekunder med 2 minutter imellem de efterfølgende tillægsdoser.

- Til præmedicinerede voksne under 60 år vil en intravenøs dosis på 0,15 til 0,2 mg/kg normalt være tilstrækkelig.
- Til ikke præmedicinerede voksne under 60 år kan dosis være højere (0,3-0,35 mg/kg intravenøst). Om nødvendigt kan der anvendes tillægsdoser på ca. 25 % af patientens initialdosis for at fuldføre induktionen.

Alternativt kan induktionen fuldføres med inhalationsanæstetika.

I resistente tilfælde kan der anvendes en totaldosis på op til 0,6 mg/kg til induktion, men så store doser kan forlænge restitutionen.

- Til præmedicinerede voksne over 60 år og til svækkede eller kronisk syge patienter bør dosis reduceres betydeligt, f.eks. ned til 0,05-0,15 mg/kg ved intravenøs indgift over 20-30 sekunder, hvor der ventes 2 minutter for effekt.
- Ikke præmedicinerede voksne over 60 år har normalt behov for mere midazolam til induktion. Der anbefales en initialdosis på 0,15-0,3 mg/kg.
- Ikke præmedicinerede patienter med svær systemisk sygdom eller anden svækkelse har normalt behov for mindre midazolam til induktion. En initialdosis på 0,15-0,25 mg/kg er normalt tilstrækkelig.

### Sedativ komponent i kombinationsanæstesi

#### *Voksne*

Midazolam kan gives som sedativ komponent i kombinationsanæstesi, enten ved yderligere intermitterende små intravenøse doser (mellem 0,03 og 0,1 mg/kg) eller som kontinuerlig intravenøs infusion af midazolam (mellem 0,03 og 0,1 mg/kg/time), typisk i kombination med analgetika. Dosis og intervallerne mellem doserne varierer alt efter patienternes individuelle reaktion.

Til voksne over 60 år, svækkede eller kronisk syge patienter kræves der lavere vedligeholdelsesdoser.

### Sedation på intensivafdelinger

Det ønskede sedationsniveau nås ved trinvis titrering af midazolam, efterfulgt af enten kontinuerlig infusion eller intermitterende bolusinjektioner, alt efter det kliniske behov, fysisk status, alder og anden samtidig medicinering (se pkt. 4.5).

#### *Voksne*

Intravenøs initialdosis:

0,03-0,3 mg/kg bør gives langsomt og trinvist. Hver ny dosis på 1-2,5 mg bør gives over 20-30 sekunder med 2 minutters interval mellem de efterfølgende doser.

Til patienter med hypovolæmi, vasokonstriktion eller hypotermi bør initialdosis reduceres eller udelades.

Når midazolam gives sammen med stærkt virkende analgetika, bør disse administreres først, således at den sedative effekt af midazolam kan titreres sikkert på toppen af den sedation, som det anvendte analgetikum fremkalder.

Intravenøs vedligeholdelsesdosis:

Doserne kan variere fra 0,03-0,2 mg/kg/time.

Hos patienter med hypovolæmi, vasokonstriktion eller hypotermi bør vedligeholdelsesdosis reduceres. Sedationsgraden bør vurderes regelmæssigt.

Efter langvarig sedation kan der udvikles tolerans, og det kan blive nødvendigt at øge dosis.

#### *Børn over 6 måneder*

Til intuberede og ventilerede pædiatriske patienter bør der gives en initialdosis på 0,05-0,2 mg/kg intravenøst, administreret langsomt over mindst 2-3 minutter for at opnå den ønskede kliniske effekt. Midazolam bør ikke gives som en hurtig intravenøs dosis.

Initialdosis efterfølges af kontinuerlig intravenøs infusion af 0,06-0,12 mg/kg/time (1-2 mikrogram/kg/min). Infusionshastigheden kan efter behov øges eller reduceres (sædvanligvis med 25 % af den initiale eller efterfølgende infusionshastighed), eller der kan gives supplerende intravenøse doser af midazolam for at øge eller vedligeholde den ønskede effekt.

Ved starten af en infusion med midazolam til hæmodynamisk ustabile patienter bør den sædvanlige initialdosis titreres i små trin, og patienten bør monitoreres for hæmodynamisk ustabilitet, f.eks. hypotension. Disse patienter er også følsomme over for midazolams respirationshæmmende virkning, og de kræver omhyggelig monitorering af respirationsfrekvens og iltmætning.

#### *Nyfødte og spædbørn op til 6 måneder*

Midazolam bør gives som kontinuerlig intravenøs infusion. I begyndelsen med 0,03 mg/kg/time (0,5 mikrogram/kg/min) til nyfødte med en gestationsalder på  $\leq 32$  uger eller 0,06 mg/kg/time (1 mikrogram/kg/min) til nyfødte med en gestationsalder på  $> 32$  uger og børn op til 6 måneder.

Intravenøse initialdoser frarådes til for tidligt fødte børn, nyfødte og børn op til 6 måneder. I stedet for kan infusionen udføres lidt hurtigere i de første timer for at opnå terapeutiske plasmakoncentrationer.

Infusionshastigheden bør revurderes omhyggeligt og hyppigt, særligt efter de første 24 timer, med henblik på at administrere den lavest mulige effektive dosis, og for at reducere risikoen for akkumulation af lægemidlet.

Det er nødvendigt at monitorere respirationsfrekvens og iltmætning nøje.

Til for tidligt fødte børn, nyfødte og børn med en legemsvægt på under 15 kg frarådes anvendelse af midazolamopløsninger med koncentrationer over 1 mg/ml. Højere koncentrationer bør fortyndes til 1 mg/ml.

#### Særlige populationer

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion kan midazolam være ledsaget af mere udtalt og forlænget sedation, muligvis omfattende klinisk relevant respirations- og kardiovaskulær depression. Midazolam bør derfor doseres forsigtigt i denne patientpopulation og titreres for at opnå den ønskede effekt (se pkt. 4.4).



#### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Nedsat leverfunktion reducerer *clearance* af intravenøs midazolam med en efterfølgende forøgelse af den terminale halveringstid. Derfor kan de kliniske virkninger være kraftigere og vare længere. Den nødvendige dosis midazolam kan være reduceret, og vitale tegn bør monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for midazolam, benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.
- Sedation med bevaret bevidsthed hos patienter med alvorlig respirationssvigt eller akut respirationsdepression.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Midazolam bør kun administreres af erfarne læger i et lokale, der er fuldt udstyret til monitorering og understøttelse af den respiratoriske og kardiovaskulære funktion samt af læger, som er specifikt trænet i at genkende og håndtere forventede bivirkninger, inklusiv hjertelungeredning.

Der er indberettet alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger. Disse bivirkninger har omfattet respirationsdepression, apnø, respirationsstop og/eller hjertestop. Der er større risiko for, at disse livstruende hændelser forekommer, når injektionen gives for hurtigt, eller når der gives for høj dosis (se pkt. 4.8).

Benzodiazepiner anbefales ikke til primær behandling af psykotisk sygdom.

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med nedsat respirationsfunktion for indikationen sedation med bevaret bevidsthed.

Pædiatriske patienter under 6 måneder er specielt sårbare over for luftvejsobstruktion og hypoventilation. Derfor er det meget vigtigt at titrere med små tillæggsdoser, indtil der er opnået klinisk effekt, og at monitorere respirationsfrekvens og iltmætning omhyggeligt.

Når midazolam anvendes til præmedikation, er nøje observation af patienten påkrævet efter indgivelse, da følsomheden varierer fra patient til patient, og der kan forekomme symptomer på overdosering.

Der skal udvises særlig omhu, når midazolam gives til højrisikopatienter:

- voksne over 60 år
- kronisk syge eller svækkede patienter, f.eks.
  - patienter med kronisk respirationsinsufficiens
  - patienter med kronisk nyresvigt
  - patienter med nedsat leverfunktion (benzodiazepiner kan udløse eller forværre encefalopati hos patienter med svært nedsat leverfunktion)
  - patienter med nedsat hjertefunktion
  - pædiatriske patienter, specielt børn med ustabil kardiovaskulær funktion.

Disse højrisikopatienter kræver lavere doser (se pkt. 4.2) og bør monitoreres løbende for tidlige tegn på ændringer af vitale funktioner.

Som det gælder for alle stoffer, som hæmmer centralnervesystemet og/eller virker muskelafslappende, skal der udvises særlig forsigtighed, når midazolam gives til patienter med myasthenia gravis.

#### Tolerans

Der foreligger rapporter om et vist tab af effekt, når midazolam blev anvendt til langvarig sedation i intensivafdelinger (ICU).

#### Afhængighed

Når midazolam anvendes til langvarig sedation i intensivafdelinger, bør det tages i betragtning, at midazolam kan føre til fysisk afhængighed. Risikoen for afhængighed stiger med dosis og behandlingsvarighed; den er også større hos patienter med alkohol- eller medicinmisbrug i anamnesen (se pkt. 4.8)

#### Abstinenssymptomer

Under langvarig behandling med midazolam i intensivafdelinger kan der udvikles fysisk afhængighed. Derfor vil brat seponering af behandlingen være ledsaget af abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan forekomme: Hovedpine, diarré, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, rastløshed, forvirring, irritabilitet, søvnforstyrrelser, humørsvingninger, hallucinationer og kramper. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer opstå: Depersonalisation, følelsesløshed og prikken i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt.

Da risikoen for abstinenssymptomer er større efter brat seponering af behandlingen, anbefales det at nedtrappe dosis gradvist.

#### Amnesi

Anterograd amnesi kan opstå ved terapeutiske doser (denne effekt er hyppigt meget ønskelig i visse situationer, som f.eks. før og under kirurgiske og diagnostiske indgreb). Varigheden heraf er direkte relateret til den administrerede dosis med voksende risiko ved højere doser.

Forlænget amnesi kan være et problem for ambulante patienter, som efter planen skal udskrives efter et indgreb.

Patienter, som har fået midazolam parenteralt, bør kun forlade sygehuset eller konsultationen, hvis de ledsages.

#### Paradokseffekter

Det er rapporteret, at paradokseffekter, som f.eks. rastløshed, agitation, irritabilitet, ufrivillige bevægelser (herunder tonisk/kloniske kramper og muskeltremor), hyperaktivitet, fjendtlighed, vrangforestillinger, vrede, aggressivitet, angst, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd og anden negativ adfærd, paroxysmal ekscitation og voldelig adfærd, kan forekomme ved brug af midazolam. Disse reaktioner kan forekomme ved høje doser, og/eller når injektionen gives hurtigt. Den højeste forekomst af disse reaktioner er rapporteret hos børn og ældre. I tilfælde af sådanne reaktioner, bør seponering af lægemidlet overvejes.

### Søvnapnø

Midazolam bør anvendes med ekstrem forsigtighed til patienter med søvnapnø-syndrom, og patienterne bør monitoreres regelmæssigt.

### Ændret elimination af midazolam

Eliminationen af midazolam kan være ændret hos patienter i behandling med forbindelser, som hæmmer eller inducerer CYP3A4 og det kan være nødvendigt at justere dosis af midazolam derefter (se pkt. 4.5).

Eliminationen af midazolam kan også være forsinket hos patienter med nedsat leverfunktion, lavt slagvolumen og hos nyfødte (se pkt. 5.2).

### For tidligt fødte spædbørn og nyfødte

På grund af øget risiko for apnø tilrådes yderste forsigtighed ved sedation af præmature og tidligere præmature ikke-intuberede patienter. Det er nødvendigt at monitorere respirationsfrekvens og iltmætning nøje. Hurtig injektion bør undgås til nyfødte.

Nyfødte har nedsat og/eller immatur organfunktion, og de er også følsomme over for midazolams kraftige og/eller forlængede virkninger på åndedrætsfunktionen. Der er indberettet hæmodynamiske bivirkninger hos børn med kardiovaskulær ustabilitet. Hurtig intravenøs indgift bør undgås hos denne population.

### Børn under 6 måneder

Hos denne population er midazolam kun indiceret til sedation på intensivafdelinger. Børn under 6 måneder er særligt sårbare for luftvejsobstruktion og hypoventilation. Derfor skal der titreres med små dosisøgninger, indtil den kliniske virkning er opnået, og omhyggelig monitorering af respirationsfrekvens og iltmætning er yderst vigtig (se også afsnittet "For tidligt fødte spædbørn og nyfødte" ovenfor).

### Samtidig brug af alkohol/CNS-depressiva

Samtidig brug af midazolam og alkohol og/eller CNS-depressiva bør undgås. Sådant samtidig brug kan øge midazolams kliniske virkning, hvilket muligvis kan omfatte alvorlig sedation, som kan medføre koma eller død, eller klinisk relevant respirationsdepression (se pkt. 4.5).

### Anamnestisk alkohol- eller stofmisbrug

Midazolam bør som andre benzodiazepiner undgås til patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

### Udskrivningskriterier

Patienter, som har fået midazolam, bør kun forlade sygehuset eller konsultationen, når den behandlende læge anbefaler det, og kun hvis de følges med en ledsager. Det anbefales, at patienten ikke er alene når patienten skal/kommer hjem efter udskrivning.

### Særlige advarsler/forsigtighedsregler om hjælpestoffer

Midazolam "B. Braun" 1 mg/ml:

Dette lægemiddel indeholder 17,63 mg natrium pr. 5 ml ampul, svarende til 0,88 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 176,33 mg natrium pr. 50 ml flaske, svarende til 8,81 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 352,65 mg natrium pr. 100 ml flaske, svarende til 17,63 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 69 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Midazolam "B. Braun" 1 mg/ml anses for at have et højt indhold af natrium. Dette bør der især tages højde for, for dem der følger en diæt med lavt saltindhold.

Midazolam "B. Braun" 5 mg/ml:

Dette lægemiddel indeholder 2,19 mg natrium pr. 1 ml ampul, svarende til 0,11 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 6,58 mg natrium pr. 3 ml ampul, svarende til 0,33 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 21,94 mg natrium pr. 10 ml ampul, svarende til 1,01 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

#### 4.5 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Midazolam metaboliseres via cytokrom P450 3A4 enzymer (CYP3A4 og CYP3A5).

Hæmmere og inducere af CYP3A kan potentielt hhv. øge og reducere plasmakoncentrationerne og følgelig virkningen af midazolam, hvilket kræver tilsvarende dosisjusteringer.

Farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-hæmmere eller -inducere er mere udtalt for oral midazolam end for intravenøs midazolam, eftersom CYP3A4 også er til stede i den øvre gastrointestinal kanal. Ved peroral indgift vil både systemisk clearance og tilgængelighed blive ændret, mens kun systemisk clearance påvirkes ved parenteral indgift. Efter en enkeltdosis intravenøs midazolam vil hæmning af CYP3A4 have en lille indflydelse på den maksimale kliniske effekt, mens varigheden af effekten kan være forlænget. Dog vil både styrken og varigheden af effekten være forhøjet ved samtidig CYP3A4-hæmning efter forlænget dosering af midazolam.

Der forefindes ingen tilgængelige studier om CYP3A4-modulation af farmakokinetikken for midazolam efter rektal og intramuskulær administration. Det forventes at interaktionerne vil være mindre udtalte for rektal frem for oral indgift fordi mave-tarmkanalen undviges, hvorimod effekten af CYP3A4-modulation efter intramuskulær administration ikke forventes at afvige væsentligt fra effekten set med intravenøs midazolam.

Det anbefales derfor omhyggeligt at monitorere klinisk virkning og vitale tegn under anvendelse af midazolam, idet det tages i betragtning, at virkningen kan være kraftigere og vare længere efter samtidig indgift af en CYP3A4-hæmmer, også selvom den kun administreres én gang. Det bør bemærkes, at administration af høje doser eller langvarige infusioner af midazolam til patienter i behandling med kraftige CYP3A4-hæmmere kan

resultere i langvarig hypnotisk effekt, forsinket bedring og respirationsdepression, hvilket kræver dosisjusteringer.

I forhold til induktion bør det overvejes, at det tager adskillige dage, før induktionsprocessen når sin maksimale virkning, og også adskillige dage for virkningen at aftage. I modsætning til behandling over flere dage med en inducer, forventes kortvarig behandling at resultere i mindre udtalt lægemiddelinteraktion med midazolam. Ved kraftige inducere kan en relevant induktion, selv efter kortvarig behandling, ikke ekskluderes.

Midazolam er ikke kendt for at ændre farmakokinetikken for andre lægemidler.

**Tabel 2: Interaktioner mellem midazolam og lægemidler, der hæmmer CYP3A**

| Lægemiddel                          | Interaktion med intravenøs Midazolam <sup>a</sup>  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Azolantimykotika<sup>b</sup></b> |  |
| Ketoconazol, voriconazol            | Ketoconazol og voriconazol øgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam hhv. 5 gange og 3-4 gange, mens den terminale halveringstid øgedes 3 gange. Hvis parenteral midazolam indgives sammen med disse stærke CYP3A-hæmmere, skal det gøres på en intensivafdeling eller lignende miljø, som sikrer tæt klinisk monitorering og korrekt medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Trinvis dosering og dosisjustering bør overvejes, især hvis der indgives flere end én intravenøs dosis af midazolam. Samme anbefaling gælder eventuelt også for andre azolantimykotika, eftersom der er indberettet øget sederende virkning, omend i mindre grad, med intravenøs midazolam. |
| Fluconazol, itraconazol             | Fluconazol og itraconazol øgede begge plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 2-3 gange, associeret med en øgning af den terminale halveringstid hhv. 2,4 gange for itraconazol og 1,5 gange for fluconazol.   |
| Posaconazol                         | Posaconazol øgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam ca. 2 gange.   |
| <b>Makrolide antibiotika</b>        |  |
| Erythromycin                        | Erythromycin resulterede i en øgning af plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam ca. 1,6-2 gange, associeret med en øgning af den terminale halveringstid af midazolam 1,5-1,8 gange.   |
| Clarithromycin                      | Clarithromycin øgede plasmakoncentrationerne af midazolam op til 2,5 gange, associeret med en øgning af den terminale halveringstid 1,5-2 gange.   |
| Telithromycin, roxithromycin        | Information fra oral midazolam<br>Telithromycin øgede plasmaniveauerne af oral midazolam 6 gange.  |

|   |   |
|---|---|
|   | Omend der ikke foreligger oplysninger om roxithromycin med intravenøs midazolam, tyder den milde effekt på den orale midazolamtablets terminale halveringstid, som stiger med 30 %, at effekten af roxithromycin på intravenøs midazolam er mild.   |
| <b>Intravenøs anæstetika</b>                                      |   |
| Propofol  | Intravenøs propofol øgede AUC og halveringstiden for intravenøs midazolam 1,6 gange.  |
| <b>Proteasehæmmere<sup>c</sup></b>                                |   |
| Saquinavir og andre human immunodefektvirus (hiv) proteasehæmmere | Samtidig indgift af proteasehæmmere kan medføre en stor øgning i koncentrationen af midazolam. Efter samtidig indgift af ritonavir-boostet lopinavir øgedes plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 5,4 gange, og var associeret med en lignende øgning i den terminale halveringstid. Hvis parenteral midazolam indgives samtidigt med hiv-proteasehæmmere, skal behandlingen følge beskrivelsen i ovenstående afsnit om azolantimykotika, ketoconazol og voriconazol. |
| Hepatitis C-virus (HCV) proteasehæmmere                           | Boceprevir og telaprevir reducerer midazolam-clearance. Denne virkning medførte en 3,4 gange øgning af midazolam AUC efter intravenøs indgift og forlængede elimineringshalveringstiden 4 gange.  |
| <b>Calciumkanalblokkere</b>                                       |   |
| Diltiazem   | En enkelt dosis diltiazem indgivet til patienter, der undergår koronar bypasstransplantat, øgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam med ca. 25 %, og den terminale halveringstid blev forlænget med 43 %. Dette var mindre end den 4 gange øgning observeret efter oral indgift af midazolam.  |
| Verapamil   | Information fra oral midazolam<br>Verapamil øgede plasmakoncentrationerne af oral midazolam 3 gange. Den terminale halveringstid for midazolam blev øget med 41 %.  |
| <b>Andre lægemidler/naturlægemidler</b>                           |   |
| Atorvastatin  | Atorvastatin viste en 1,4 gange så stor øgning af plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam sammenlignet med kontrolgruppen.  |
| Fentanyl  | Intravenøs fentanyl er en svag hæmmer af midazolam-eliminering: AUC og halveringstiden for intravenøs midazolam blev øget 1,5 gange ved tilstedeværelse af fentanyl.  |
| Nefazodon   | Information fra oral midazolam<br>Nefazodon øgede plasmakoncentrationerne af oral midazolam 4,6 gange med en øgning af den terminale halveringstid 1,6 gange.   |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Aprepitant               | Information fra oral midazolam<br>Aprepitant ved doser af 80 mg/dag eller over, øgede dosisafhængigt plasmakoncentrationerne af oral midazolam 3,3 gange, associeret med en øgning af den terminale halveringstid 2 gange.  |
| Tyrosinkinase-hæmmere    | Information fra oral midazolam<br>Tyrosinkinase-hæmmere har vist sig at være potente hæmmere af CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) eller <i>in vivo</i> (idelalisib). Oral midazolam eksponeringen blev øget gennemsnitligt 5,4 gange efter samtidig administration af idelalisib.  |
| NK1-receptorantagonister | Information fra oral midazolam<br>NK1-receptorantagonister (aprepitant, netupitant, casoprepitant) øgede dosisafhængigt plasmakoncentrationerne af oral midazolam op til 2,5-3,5 gange og øgede den terminale halveringstid med ca. 1,5-2 gange.  |
| Andre                    | Information fra oral midazolam<br>For en række lægemidler eller naturlægemidler blev der observeret en svag interaktion med eliminering af midazolam med samtidig ændringer i eksponeringen (< 2 gange ændring i AUC) (everolimus, ciclosporin, simeprevir, propiverin). Disse svage interaktioner forventes at blive yderligere svækket efter intravenøs administration. |

<sup>a</sup> For nogle interaktioner gives der yderligere information for oralt administreret midazolam. Interaktioner med CYP3A-hæmmere er mere udtalt for oral midazolam end for intravenøs midazolam. Midazolam B. Braun er ikke indiceret til oral administration.

<sup>b</sup> Hvis midazolam gives oralt sammen med en azolantimykotika (især ketoconazol, itraconazol eller voriconazol), vil eksponeringen være drastisk højere sammenlignet med intravenøs administration.

<sup>c</sup> Baseret på data for andre CYP3A4-hæmmere forventes plasmakoncentrationer af midazolam at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Proteasehæmmere bør derfor ikke administreres sammen med oralt midazolam.

**Tabel 3: Interaktioner mellem midazolam og lægemidler der inducerer CYP3A**

| Lægemiddel | Interaktion med intravenøs Midazolam <sup>a</sup>   |
|------------|---|
| Rifampicin | Rifampicin reducerede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam med ca. 60 % efter 7 dage med rifampicin 600 mg/dag. Den terminale halveringstid blev reduceret med ca. 50-60 %.<br>Information fra oral midazolam<br>Rifampicin reducerede plasmakoncentrationerne af oral midazolam med 96 % hos raske forsøgspersoner, og den psykomotoriske virkning var næsten helt gået tabt. |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Carbamazepin, phenytoin         | Information fra oral midazolam<br>Gentagne doser af carbamazepin eller phenytoin resulterede i en reduktion af plasmakoncentrationerne af oral midazolam med op til 90 %, og en afkortning af den terminale halveringstid med 60 %.   |
| Mitotan, enzalutamid            | Information fra oral midazolam<br>Den meget stærke CYP3A4-induktion observeret efter mitotan eller enzalutamid medførte et markant og langvarigt fald i midazolam-niveauerne hos kræftpatienter. AUC til oral indgift af midazolam blev reduceret til hhv. 5 % og 14 % af normale værdier.                  |
| Ticagrelor                      | Ticagrelor er en svag CYP3A-inducer og har kun lille virkning på intravenøst indgivet midazolam (-12 %) og 4-hydroxymidazolam (-23 %) eksponeringer.  |
| Clobazam, efavirenz             | Information fra oral midazolam<br>Clobazam og efavirenz er svage inducere af midazolam-metabolisme og reducerer moderstoffets AUC med ca. 30 %. Følgen heraf er 4-5 gange øgning af den aktive metabolit (1'-hydroxymidazolam) i forhold til moderstoffet, men den kliniske signifikans af dette er ukendt. |
| Vemurafenib                     | Information fra oral midazolam<br>Vemurafenib modulerer CYP-isozymer og inducerer CYP3A4 i mild grad: Gentaget dosisindgift medførte et gennemsnitligt fald i oral midazolam-eksponering på 39 % (op til 80 % hos enkelte).   |
| <b>Naturlægemidler og mad</b>   |   |
| Perikon                         | Perikon reducerede plasmakoncentrationerne af midazolam med ca. 20-40 %, associeret med en reduktion af den terminale halveringstid med ca. 15-17 %. Den CYP3A4-inducerende effekt kan variere afhængigt af det specifikke perikonekstrakt.   |
| Quercetin                       | Information fra oral midazolam<br>Quercetin (findes også i ginkgo biloba) og panax ginseng har begge svag enzyminducerende virkning og reduceret eksponering for midazolam efter oral indgift med ca. 20-30 %.  |
| <b>Akut proteindisplacering</b> |   |
| Valproinsyre                    | En øget koncentration af fri midazolam, som følge af placering af plasmaproteinbindende steder fra valproinsyre, kan ikke udelukkes. Den kliniske relevans for en sådan interaktion er ukendt.  |

<sup>a</sup> For nogle interaktioner gives der yderligere information for oralt administreret midazolam. Interaktioner med CYP3A-inducere er mere udtalt for oral midazolam end for intravenøs midazolam. Midazolam B. Braun er ikke indiceret til oral administration.



### Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner

Samtidig indgift af midazolam og andre sedative/hypnotiske midler og CNS-depressiva, inklusiv alkohol, vil sandsynligvis medføre forstærket sedation og kardiorespirationsdepression.

Eksempler omfatter opiat-derivater (uanset om de anvendes som analgetika, hostemedicin eller til substitutionsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner anvendt som anxiolytika eller hypnotika), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sederende antidepressiva, ældre H1-antihistaminer og centralt virkende antihypertensiva.

Alkohol kan forstærke midazolams sedative effekt væsentligt. Indtagelse af alkohol bør helt undgås, når der gives midazolam.

Midazolam reducerer den minimale alveolære koncentration (MAC) af inhalationsanæstetika.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der foreligger utilstrækkelige data om midazolam til at vurdere sikkerheden under graviditet. Dyreforsøg tyder ikke på teratogen effekt, men ligesom for andre benzodiazepiner er der observeret føtotoksicitet. Der foreligger ikke data fra gravide, som har været eksponeret i de første to trimestre af graviditeten. Det tyder på, at brugen af benzodiazepiner i det første trimester af graviditeten er forbundet med en øget risiko for medfødte abnormiteter.

Det er rapporteret, at administration af høje doser af midazolam i sidste trimester af graviditeten, under fødslen eller til induktion af anæstesi ved kejsersnit, medførte bivirkninger hos moderen eller fostret (hos moderen: Risiko for aspiration; hos fostret: Uregelmæssig hjerterefrekvens; hos den nyfødte: Hypotoni, ringe sutterefleks, hypotermi og respirationsdepression).

Endvidere kan børn født af mødre, som har været i vedvarende behandling med benzodiazepiner i det sene stadium af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed, og derfor være i en vis risiko for at udvikle abstinenssymptomer i den postnatale periode.

Derfor kan midazolam anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt, men det bør ikke anvendes ved kejsersnit.

Hvis midazolam anvendes i forbindelse med kirurgisk indgreb nær termin, bør risikoen for det nyfødte barn tages i betragtning.

### Amning

Mindre mængder midazolam passerer over i modermælk. Mødre, som ammer, bør rådes til at afbryde amningen i 24 timer efter administration af midazolam.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

Sedation, amnesi, nedsat opmærksomhed og nedsat muskelfunktion kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Inden patienterne får midazolam, bør de advares mod at køre bil eller betjene maskiner, indtil de er helt restitueret. Lægen bør tage stilling til, hvornår disse aktiviteter kan genoptages.

Det anbefales, at patienterne ledsages, når de skal hjem efter udskrivning.

Ved utilstrækkelig søvn eller indtagelse af alkohol, øges sandsynligheden for forringet opmærksomhed.

#### 4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er anført i efter hyppighed i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

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

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Meget sjældent ( $< 1/10.000$ )

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger er rapporteret (hyppighed ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) efter injektion af midazolam:

##### Immunsystemet

Hypersensitivitet, angioødem, anafylaktisk shock.

##### Psykiske forstyrrelser

Forvirret tilstand, desorientering, emotionelle og humørforstyrrelser, libidoforandringer.

Agitation\*, fjendtlighed\*, vrede\*, aggressivitet\* og ophidselse\*.

Fysisk afhængighed og abstinenssyndrom, misbrug.

##### Nervesystemet

Sedation (forlænget og postoperativt), nedsat årvågenhed, somnolens, hovedpine, svimmelhed, ataksi, anterograd amnesi. Varigheden af disse er direkte relateret til den administrerede dosis. Anterograd amnesi kan stadig være til stede ved afslutningen af indgrebet, og der er rapporter om langvarig amnesi i enkeltstående tilfælde (se pkt. 4.4).

Kramper er rapporteret oftere hos præmature og nyfødte børn.

Abstinenskramper

Ufrivillige bevægelser (herunder tonisk/kloniske bevægelser og muskeltremor\*), hyperaktivitet\*.

Hjerte

Hjertestop, bradykardi, Kounis syndrom\*\*.

Vaskulære sygdomme

Hypotension, vasodilatation, tromboflebitis, trombose.

Luftveje, thorax og mediastinum

Respirationsdepression, apnø, respirationsstop, dyspnø, laryngospasme, hikke.

Mave-tarm-kanalen

Kvalme, opkastning, forstoppelse, mundtørhed.

Hud og subkutane væv

Hududslæt, nældefeber, kløe.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Træthed, erythem og smerte ved injektionsstedet.

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Fald, frakturer. Risikoen for fald og knoglebrud er øget hos patienter, som samtidig tager andet beroligende (herunder alkoholiske drikke) og hos ældre.

Sociale forhold

Overfald\*

\*Især hos børn og ældre er sådanne paradokseffekter blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

\*\*Navnlige efter parenteral administration.

*Nedsat nyrefunktion:*

Der er større sandsynlighed for bivirkninger hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Afhængighed:*

Brug af midazolam, selv i terapeutiske doser, kan føre til udvikling af fysisk afhængighed. Efter langvarig intravenøs administration, seponering, især brat seponering af produktet kan ledsages af abstinenssymptomer, herunder abstinenskrampe (se pkt. 4.4). Tilfælde af misbrug er blevet indberettet.

Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger er forekommet. Der er større risiko for livstruende hændelser hos voksne over 60 år, og hos patienter med lungefunktionsnedsættelse eller nedsat hjertefunktion, specielt hvis injektionen gives for hurtigt, eller hvis der gives en høj dosis (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Som med andre benzodiazepiner kan midazolam ofte medføre døsighed, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering af midazolam er sjældent livstruende, hvis lægemidlet tages alene, men kan medføre arefleksi, hypotension, kardiorespiratorisk depression, apnø og i sjældne tilfælde koma. Hvis koma opstår, varer det som regel få timer. Effekten kan være forlænget og klinisk signifikant, især hos ældre patienter. Effekten af benzodiazepiner på respirationsdepression er langt mere alvorlig hos patienter, der lider af luftvejssygdomme. Benzodiazepiner øger virkningen af andre CNS-depressiva, inklusive alkohol.

### Behandling

I de fleste tilfælde kræves der kun overvågning af vitalfunktioner. Ved behandling af overdosering på intensiv afdeling skal opmærksomheden specielt rettes mod de respiratoriske og kardiovaskulære funktioner. Benzodiazepinantagonisten flumazenil er indiceret i tilfælde af svær intoksikation ledsaget af koma eller respirationsdepression. Da halveringstiden er kort, vil patienter, der har modtaget flumazenil, kræve monitorering efter virkningen er aftaget.

Der bør udvises forsigtighed ved brug af flumazenil ved blandet overdosering med flere lægemidler og til patienter med epilepsi, som allerede er i behandling med benzodiazepiner.

Flumazenil bør ikke anvendes til patienter i behandling med tricykliske antidepressiva, epileptogene lægemidler eller til patienter med EKG-forandringer (QRS- eller QT-forlængelse).

## **4.10 Udlevering**

A

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

N05C D08 – Hypnotika og sedativa - benzodiazepiner.

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Midazolam har en hypnotisk og sedativ effekt karakteriseret af en hurtigt indsættende virkning og kort virkningsvarighed. Det udøver også en anxiolytisk, antikonvulsiv og muskelafslappende virkning. Midazolam nedsætter psykomotorisk funktion efter en enkelt og/eller flere doser, men forårsager minimale hæmodynamiske ændringer.

De centrale virkninger af benzodiazepiner er medieret gennem en forstærkning af neurotransmissionen via GABA-receptorerne ved de inhibitoriske synapser. Tilstedeværelsen af benzodiazepiner forstærker GABA-receptorens affinitet for neurotransmitteren gennem positiv allosterisk modulation, der resulterer i en øget virkning af frigivet GABA på den postsynaptiske transmembrane chloridion flux.

Kemisk set, er midazolam et derivat af imidazobenzodiazepingruppen. Selvom den frie base er et lipofilt stof med lav opløselighed i vand, gør det basiske kvælstofatom i position 2 i stamkernen, imidazobenzodiazepin, det aktive stof i midazolam, i stand til at danne vandopløselige salte i forbindelse med syrer. Saltene danner en stabil og veltolereret opløsning. Dette, sammen med den hurtige metaboliske transformation, er grunden til den hurtigt indsættende virkning og korte virkningsvarighed. Grundet dets lave toksicitet har midazolam et bredt terapeutisk spektrum.

Efter intramuskulær eller intravenøs administration optræder der en kortvarig anterograd amnesi (patienten husker ikke hændelser, indtruffet under stoffets maksimale virkning).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

- *efter intramuskulær injektion*

Midazolam absorberes hurtigt og fuldstændigt fra muskelvæv. Maksimale plasmakoncentrationer nås i løbet af 30 minutter. Den absolutte biotilgængelighed efter intramuskulær injektion er over 90 %.

- *efter rektal administration*

Midazolam absorberes hurtigt efter rektal indgift. Maksimal plasmakoncentration nås på ca. 30 minutter. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 50 %.

### Fordeling

Når midazolam gives som intravenøs injektion, viser kurven over plasmakoncentration *versus* tid en eller to tydelige distributionsfaser. Fordelingsvolumen ved *steady state* er 0,7-1,2 liter/kg. 96-98 % er bundet til plasmaproteiner. Hovedfraktionen af plasmaproteinbindingen skyldes albumin. Der er en langsom og insignifikant passage af midazolam over i cerebrospinalvæsken. Det er påvist, at midazolam hos mennesker langsomt passerer placenta og indgår i det føtale kredsløb. Der er fundet små mængder af midazolam i human mælk.

### Biotransformation

Midazolam elimineres næsten fuldstændigt ved biotransformation. Den del af dosis, som ekstraheres af leveren, er vurderet til 30-60 %. Midazolam hydroxyleres af cytokrom P450 CYP3A4 og CYP3A5 isozymer, og hovedmetabolitten i urin og plasma er alfa-hydroxymidazolam. Plasmakoncentrationerne af alfa-hydroxymidazolam er 12 % af

moderssubstansens plasmakoncentrationer. Alfa-hydroxymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrager kun minimalt (med ca. 10 %) til virkningerne af midazolam indgivet intravenøst.

#### Elimination

Midazolams eliminationshalveringstid hos unge raske frivillige ligger mellem 1,5- 2,5 timer. Eliminationshalveringstiden for metabolitten er kortere end 1 time, derfor, efter administration af midazolam, falder koncentrationen af moderssubstansen og hovedmetabolitten parallelt.

Plasma-*clearance* af midazolam ligger i området 300-500 ml/min.

Midazolam udskilles hovedsageligt renalt: 60-80 % af den injicerede dosis udskilles i urinen som glucurokonjugeret alfa-hydroxymidazolam.

Mindre end 1 % af dosis genfindes i urinen som uomdannet lægemiddel.

Når midazolam gives som intravenøs infusion, er dets eliminationskinetik ikke forskellig fra kinetikken efter bolusinjektion. Gentagne administrationer af midazolam fremkalder ikke lægemiddelmetaboliserende enzymer.

#### Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

##### *Ældre*

Hos voksne over 60 år kan eliminationshalveringstiden være forlænget med op til fire gange.

##### *Børn*

Den rektale absorptions hastighed hos børn svarer til den hos voksne, men biotilgængeligheden er lavere (5-18 %). Eliminationshalveringstiden efter intravenøs og rektal indgift er kortere hos børn i alderen 3-10 år (1-1,5 timer) sammenlignet med halveringstiden hos voksne. Forskellen er i overensstemmelse med en øget metabolisk *clearance* hos børn.

##### *Nyfødte*

Hos nyfødte er eliminationshalveringstiden i gennemsnit 6-12 timer, formentlig på grund af immatur lever, og *clearance* er nedsat (se pkt. 4.4). Nyfødte med asfyksirelateret nedsat lever- og nyrefunktion har risiko for at generere uventet høj serum-midazolamkoncentration som følge af betydeligt reduceret og variabel *clearance*.

##### *Overvægtige*

Middelhalveringstiden hos stærkt overvægtige patienter er længere end hos patienter, som ikke er overvægtige (5,9 vs. 2,3 timer). Dette skyldes en stigning på ca. 50 % i fordelingsvolumen, korrigeret for total legemsvægt. Der er ikke en signifikant forskel i *clearance* hos overvægtige og normalvægtige patienter.

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

*Clearance* hos cirrotiske patienter kan være reduceret og elimination kan være længere sammenlignet med raske frivillige (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken ved ubunden midazolam ændres ikke hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Den farmakologisk lettere aktiv, større midazolam-metabolit, 1'-hydroxymidazolam glucuronid, der udskilles gennem nyrerne, akkumuleres hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Denne akkumulering fremkalder forlænget sedation. Midazolam bør derfor indgives forsigtigt og titreres til den ønskede virkning (se pkt. 4.4).

*Kritisk syge patienter*

Midazolams eliminationshalveringstid er forlænget op til seks gange hos kritisk syge patienter.

*Patienter med hjerteinsufficiens*

Eliminationshalveringstiden er længere hos patienter med kongestiv hjertesvigt sammenlignet med raske frivillige (se pkt. 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Neonatalstudier med mus antyder, at midazolam kan udløse apoptotisk neurodegeneration i musehjernen, som er under udvikling, især i kombination med andre anæstetika. Disse effekter er dog ikke vist hos mennesker, og den anvendte dosis til mus var højere end den anbefalede dosis af midazolam til nyfødte.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER****6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Saltsyre 10 %  
Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Midazolam "B. Braun" kan være uforligelig med basiske lægemidler til parenteral anvendelse, herunder opløsninger til parenteral ernæring med basisk pH-værdi.

Midazolam må ikke blandes med opløsninger, som indeholder hydrogencarbonat eller andre basiske opløsninger, aminoglykosider, amoxicillin, aminophyllin, phosphater eller phenothiaziner, på grund af kemisk uforligelighed og udfældning.

Dette lægemiddel må ikke fortyndes med dextranopløsninger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

*I litteraturen er det rapporteret, at præparater, der indeholder midazolam, er uforligelige med injektionspræparater med følgende aktive stoffer:*

aciclovir  
albumin

imipenem  
mezlocillinatrium

|  |  |
|--|--|
| alteplase (human plasminogenaktivator) | omeprazolnatrium                         |
| amoxicillinnatrium                     | phenobarbitalnatrium                     |
| acetazolamidnatrium                    | phenytoinnatrium                         |
| bumetanid                              | perphenazinenantat                       |
| dexamethason-21-dihydrogenphosphat     | kaliumcanrenoat                          |
| diazepam                               | ranitidinhydrochlorid                    |
| dimenhydrinat                          | natriumhydrocortison-21-hydrogensuccinat |
| dinatriummethotrexat                   | sulbactamnatrium/ampicillinnatrium       |
| enoximon                               | theophyllin                              |
| flecainidacetat                        | thiopentalnatrium                        |
| fluoruracil                            | trimethoprim/sulfamethoxazol             |
| folinsyre                              | trometamol                               |
| foscarnetnatrium                       | urokinase                                |
| furosemidnatrium                       |  |

### 6.3 Opbevaringstid

#### Uåbnet

|                      |      |
|----------------------|------|
| Glasampuller:        | 3 år |
| Polyethylenampuller: | 2 år |
| Polyethylenflasker:  | 3 år |

#### Efter åbning

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning.

#### Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved stuetemperatur og i 3 dage ved 5 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal fortyndinger bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 mg/ml:

- Ampuller af farveløst Ph. Eur. type I glas  
Indhold: 5 ml  
Pakningsstørrelse: Pakninger med 10 ampuller
- Transparente ampuller af polyethylen (lavdensitetspolyethylen, LDPE)  
Indhold: 5 ml  
Pakningsstørrelser: Pakninger med 4, 10 eller 20 ampuller
- Transparente flasker af polyethylen (lavdensitetspolyethylen, LDPE)



Indhold: 50 ml og 100 ml  
Pakningsstørrelser: Pakninger med 10 flasker

5 mg/ml:

- Ampuller af farveløst Ph. Eur. type I glas  
Indhold: 1 ml  
Pakningsstørrelse: Pakninger med 10 ampuller
- Ampuller af farveløst Ph. Eur. type I glas  
Indhold: 3 ml  
Pakningsstørrelse: Pakninger med 10 ampuller
- Ampuller af farveløst Ph. Eur. type I glas  
Indhold: 10 ml  
Pakningsstørrelse: Pakninger med 5 eller 10 ampuller
- Transparente ampuller af polyethylen (lavdensitets polyethylen, LDPE)  
Indhold: 10 ml  
Pakningsstørrelser: Pakninger med 4, 10 eller 20 ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet leveres i enkeltdosisbeholdere. Ikke anvendt indhold i åbnede beholdere skal bortskaffes straks.

Midazolam "B. Braun" kan fortyndes med

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning
- 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning
- Ringers opløsning
- Hartmanns opløsning

til en koncentration på 15 mg midazolam pr. 100-1.000 ml infusionsvæske.

Forligeligheden med andre opløsninger skal testes inden blanding.

Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar og farveløs, og hvis beholderen og dens lukning er ubeskadiget.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

### Repræsentant

B. Braun Medical A/S

Dirch Passers Allé 27, 3.sal  
2000 Frederiksberg  
Danmark

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
1 mg/ml: 39696  
5 mg/ml: 39697
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
16. maj 2007
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**