

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Midazolam Accord 1 mg/ml stungulyf/innrennsislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af stungulyfi/innrennsislyfi, lausn inniheldur 1 mg af mídazólami (sem mídazólamhýdróklóríð)

| | |
|-----------------|------|
| Umbúðir | 5 ml |
| Magn mídazólams | 5 mg |

Hjálparefni: inniheldur 3,53 mg af natríum (sem natríumklóríð) í hverjum ml af stungulyfi/innrennsislyfi, lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennsislyf, lausn.

Tær, litlaus eða fölgul lausn með pH-gildi á bilinu 2,9–3,7 og 270 mOsm/kg til 330 mOsm/kg osmólalstyrk.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mídazólami er skammvirkt virkt efni til innleiðingar svæfingar með eftirfarandi ábendingar:

Hjá fullorðnum:

- RÓANDI FYRIR SJÚKLINGA MEÐ MEÐVITUND fyrir og meðan á rannsókn eða aðgerð stendur, með eða án staðdeyfingar.
- SVÆFING
 - Lyfjaforgjöf fyrir innleiðingu svæfingar
 - Innleiðing svæfingar
 - Sem róandi þáttur í samsettri svæfingu
- RÓANDI Á GJÖRGÆSLUDEILDUM

Hjá börnum:

- RÓANDI FYRIR SJÚKLINGA MEÐ MEÐVITUND fyrir og meðan á rannsókn eða aðgerð stendur, með eða án staðdeyfingar.
- SVÆFING
 - Lyfjaforgjöf fyrir innleiðingu svæfingar
- RÓANDI Á GJÖRGÆSLUDEILDUM

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

STAÐLAÐIR SKAMMTAR

Mídazólám er kröftugt róandi lyf sem þarf að skammtastilla og gefa hægt. Eindregið er mælt með stillingu skammta til þess að ná örugglega fram því stigi róunar sem klínísk þörf, líkamsástand, aldur og samhliða lyfjagjöf gefa tilefni til. Hjá fullorðnum yfir 60 ára, veikburða eða langveikum sjúklingum og börnum á að fara varlega í að ákvarða skammt að teknu tilliti til áhættuþátta sem tengjast hverjum sjúklingi. Staðlaðir skammtar koma fram í töflu 1 og farið er nánar út í einstök atriði í textanum aftan við töflu 1.

Tafla 1: Hefðbundnir skammtar af mídazólami

| Ábending | Fullorðnir <60 ára | Fullorðnir ≥ 60 ára/veikburða eða langveikir | Börn |
|--------------------------------------|---|--|--|
| Róandi fyrir sjúklinga með meðvitund | í bláæð Upphafsskammtur: 2-2,5 mg Stillingarskammtur: 1 mg Heildarskammtur: 3,5-7,5 mg | í bláæð Upphafsskammtur: 0,5-1 mg Stillingarskammtur: 0,5-1 mg Heildarskammtur: <3,5 mg | í bláæð hjá sjúklingum 6 mánaða–5 ára Upphafsskammtur: 0,05-0,1 mg/kg Heildarskammtur: <6 mg í bláæð hjá sjúklingum 6-12 ára Upphafsskammtur: 0,025-0,05 mg/kg Heildarskammtur: <10 mg í endaparm >6 mánaða 0,3-0,5 mg/kg í vöðva 1–15 ára 0,05–0,15 mg/kg |
| Lyfjaforgjöf fyrir svæfingu | í bláæð 1-2 mg endurtekið í vöðva 0,07–0,1 mg/kg | í bláæð Upphafsskammtur: 0,5 mg Hæg skammtaaukning eftir þörfum í vöðva 0,025–0,05 mg/kg | í endaparm > 6 mánaða 0,3–0,5 mg/kg í vöðva 1–15 ára 0,08–0,2 mg/kg |
| Innleiðing svæfingar | í bláæð 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 án lyfjaforgjafar) | í bláæð 0,05-0,15 mg/kg (0,15–0,3 án lyfjaforgjafar) | |
| Róandi þáttur í samsettri svæfingu | í bláæð 0,03–0,1 mg/kg skammtar með hléum eða 0,03-0,1 mg/kg/klst. í samfelldu innrennsli | í bláæð lægri skammtar en ráðlagt fyrir fullorðna <60 ára | |
| Róandi á gjörgæsludeildum | í bláæð Hleðsluskammtur: 0,03–0,3 mg/kg með 1–2,5 mg aukningu Viðhaldsskammtur: 0,03–0,2 mg/kg/klst. | | í bláæð hjá nýburum með ≤32 vikna meðgöngualdur 0,03 mg/kg/klst. í bláæð hjá nýburum >32 vikna og börnum allt að 6 mánaða 0,06 mg/kg/klst. í bláæð hjá sjúklingum >6 mánaða Hleðsluskammtur: 0,05-0,2 mg/kg Viðhaldsskammtur: 0,06-0,12 mg/kg/klst. |

RÓANDI SKAMMTAR FYRIR SJÚKLINGA MEÐ MEÐVITUND

Til þess að róa sjúklinga en halda meðvitund fyrir rannsókn eða skurðaðgerð er mídazólám gefið í bláæð. Skammtur verður að vera einstaklingsbundinn og hann verður að stilla, og ekki á að gefa hann hratt eða í einni inndælingu (bolus). Breytilegt er eftir einstaklingum hvenær róandi áhrif hefjast og er það háð líkamsástandi sjúklings og ýmsum þáttum skömmunar (t.d. hraða við lyfjagjöf, magni skammts). Ef nauðsynlegt þykir má gefa fleiri skammta í samræmi við þörf hvers og eins. Lyfið fer að verka um 2 mínútum eftir innspýtingu. Hámarksáhrif nást á 5-10 mínútum.

Fullorðnir

Inndælingu í bláæð með mídazólami á að gefa hægt á hraða sem nemur u.þ.b.1 mg/30 sekúndum.

Hjá fullorðnum undir 60 ára aldri er upphafsskammtur 2 til 2,5 mg gefinn 5 til 10 mínútum áður en aðgerð hefst. Fleiri 1 mg skammta má gefa eftir þörfum. Heildarskammtar hafa að meðaltali reynst vera 3,5 til 7,5 mg. Yfirleitt er ekki nauðsynlegt að gefa meira en 5 mg heildarskammt.

Hjá fullorðnum yfir 60 ára aldri, veikburða og langveikum sjúklingum verður að minnka upphafsskammt í 0,5-1,0 mg og gefa hann á 5-10 mínútum áður en aðgerð hefst. Fleiri 0,5 til 1 mg skammta má gefa eftir þörfum. Þar sem hámarksáhrif eru hugsanlega lengur að koma fram hjá þessum sjúklingum á að skammtastilla viðbótar mídazólami mjög hægt og varlega. Yfirleitt þarf ekki að gefa meira en 3,5 mg heildarskammt.

Börn

Gjöf í bláæð: Stilla á mídazólamskammt hægt að þeim klínísku áhrifum sem óskað er eftir. Upphafsskammt mídazólami á að gefa á 2 til 3 mínútum. Bíða þarf í aðrar 2 til 5 mínútur til þess að meta að fullu róandi áhrif áður en aðgerð hefst eða skammtur er endurtekinn. Sé þörf á frekari róandi áhrifum, skal halda skammtastillingu áfram með lítils háttar aukningu þar til róandi áhrif eru orðin hæfileg. Smábörn og ung börn undir 5 ára aldri gætu þurft talsvert hærri skammta (mg/kg) en eldri börn og unglingar.

- Börn undir 6 mánaða aldri: Börn undir 6 mánaða aldri eru sérlega viðkvæm fyrir þrengingum í öndunarvegi og grunnri öndun. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lyfið róandi en halda meðvitund fyrir börn undir 6 mánaða aldri.
- Börn 6 mánaða til 5 ára: Upphafsskammtur er 0,05 til 0,1 mg/kg. Nauðsynlegt getur verið að gefa allt að 0,6 mg/kg heildarskammt til þess að ná settu marki, en heildarskammtur á ekki að fara yfir 6 mg. Framlengd róandi áhrif og hætta á grunnri öndun geta tengst stærri skömmtum.
- Börn 6-12 ára að aldri: Upphafsskammtur er 0,025 til 0,05 mg/kg. Nauðsynlegt getur verið að gefa allt að 0,4 mg/kg heildarskammt eða að hámarki 10 mg. Framlengd róandi áhrif og hætta á grunnri öndun geta tengst stærri skömmtum.
- Börn 12-16 ára að aldri: Eiga að fá skammta eins og fullorðnir.

Gjöf í endaparm: Heildarskammtur mídazólami nær venjulega frá 0,3 til 0,5 mg/kg. Gjöf lausnar í lykju í endaparm fer fram með plastáhalði sem komið er fyrir á enda sprautunnar. Sé magnið sem gefa á of lítið, má bæta vatni við þannig að heildarmagn verði allt að 10 ml. Heildarskammt á að gefa strax og forðast skal að endurtaka gjöf í endaparm.

Ekki er mælt með notkun hjá börnum undir 6 mánaða aldri þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þann hóp.

Gjöf djúpt í vöðva: Skammtar í notkun eru milli 0,05 og 0,15 mg/kg. Heildarskammtur yfir 10,0 mg er yfirleitt óþarfur. Ekki á að nota þessa íkomuleið nema í undantekningartilvikum. Frekar á að nota gjöf í endaparm þar sem gjöf í vöðva er sársaukafull.

Hjá börnum sem vega minna en 15 kg er ekki mælt með mídazólami lausnum með hærri þéttni en 1 mg/ml. Hærri þéttni á að þynna í 1 mg/ml.

SVÆFINGARSKAMMTUR

Lyfjaforgjöf

Lyfjaforgjöf með mídazólami sem gefið er skömmu áður en aðgerð hefst veitir róandi áhrif (innleiðing syfju eða svefndrunga og dregur úr kvíða) og skerðir minni fyrir aðgerð. Mídazólami má jafnframt gefa ásamt andkólínvirkum lyfjum. Við þessari ábendingu á að gefa mídazólami í bláæð eða vöðva, djúpt í stóran vöðvamassa 20 til 60 mínútum áður en svæfing er innleidd, eða enn frekar í endaparm hjá börnum (sjá aftar). Nákvæmt og stöðugt eftirlit með

sjúklingum eftir lyfjaforgjöf er nauðsynlegt þar sem næmi er breytilegt eftir einstaklingum og einkenni ofskömmtnar geta komið fram.

Fullorðnir

Róandi fyrir aðgerð og til að skerða minni til þess sem gerist fyrir aðgerð, er ráðlagður skammtur fyrir fullorðna í líkamsástandi I og II samkvæmt ASA-staðli og undir 60 árum 1-2 mg í bláæð, endurtekið eftir þörfum, eða 0,07 til 0,1 mg/kg gefið djúpt í vöðva. Skammtinn verður að minnka og laga að hverjum og einum þegar mídazólám er gefið fullorðnum yfir 60 ára aldri, veikburða eða langveikum sjúklingum. Ráðlagður upphafsskammtur í bláæð er 0,5 mg sem skammtastilla skal hægt upp eftir þörfum. Ráðlagður er 0,025 til 0,05 mg/kg skammtur gefinn djúpt í vöðva. Hafi samhliða gjöf svæfingarlyfja átt sér stað skal minnka mídazólám skammtinn. Vanalegur skammtur er 2 til 3 mg.

Börn

Nýburar og börn allt að 6 mánaða aldri:

Ekki er mælt með notkun hjá börnum undir 6 mánaða aldri þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Börn eldri en 6 mánaða

Gjöf í endaparm: Heildarskammt mídazóláms, sem yfirleitt nemur 0,3 til 0,5 mg/kg á að gefa 15 til 30 mínútum áður en svæfing er innleidd. Gjöf lausnar í lykju í endaparm fer fram með plastáhaldi sem komið er fyrir á enda sprautunnar. Sé magnið sem gefa á of lítið, má bæta vatni við þannig að heildarrúmmál verði allt að 10 ml.

Gjöf djúpt í vöðva: Einungis á að nota þessa íkomuleið í undantekningartilvikum þar sem gjöf djúpt í vöðva er sársaukafull. Frekar á að nota gjöf í endaparm. Þó hefur komið í ljós að á skammtabilinu 0,08 til 0,2 mg/kg er mídazólám gefið djúpt í vöðva áhrifaríkt og öruggt. Hjá börnum frá 1 til 15 ára þarf hlutfallslega stærri skammta en hjá fullorðnum miðað við líkamsþyngd.

Hjá börnum sem vega minna en 15 kg er ekki mælt með mídazólám lausnum með hærri þéttni en 1 mg/ml. Hærri þéttni á að þynna í 1 mg/ml.

INNLEIÐING

Fullorðnir

Ef mídazólám er notað til að innleiða svæfingu áður en önnur svæfingarlyf hafa verið gefin er svörun einstaklingsbundin. Stilla á skammt að æskilegum áhrifum eftir aldri sjúklings og klínísku ástandi. Þegar mídazólám er notað á undan eða ásamt öðrum lyfjum til innleiðingar svæfingar í bláæð eða til innöndunar, skal minnka marktækt upphafsskammt hvers lyfs, jafnvel stundum niður í 25% af venjulegum upphafsskammti hvers lyfs.

Æskilegt svæfingarstig næst með skammtastillingu í áföngum. Innleiðingarskammt mídazóláms í bláæð á að gefa hægt en stigvaxandi. Ekki á að auka um meira en 5 mg í hvert sinn gefið á 20 til 30 sekúndum og láta 2 mínútur líða milli hvefarr aukningar.

Hjá fullorðnum yngri en 60 ára, sem fengið hafa lyfjaforgjöf, nægir venjulega 0,15 til 0,2 mg/kg skammtur í bláæð.

Hjá fullorðnum yngri en 60 ára að aldri án lyfjaforgjafar getur verið að skammtur sé stærri (0,3 til 0,35 mg/kg í bláæð). Ef þörf er á, til að fullkomna innleiðingu, má auka upphaflegan skammt sjúklings um 25% í áföngum. Í stað þess má ljúka innleiðingu með svæfingarlyfjum til innöndunar. Í erfiðum tilvikum má nota allt að 0,6 mg/kg heildarskammt til innleiðingar, en slíkir stærri skammtar geta valdið því að sjúklingur sé lengur að ná sér eftir svæfingu.

- Hjá fullorðnum eldri en 60 ára að aldri, veikburða eða langveikum sjúklingum sem fengið hafa lyfjaforgjöf
Minnka skal skammtinn verulega t.d. niður í 0,05-0,15 mg/kg skammt í bláæð á 20-30 sekúndum og bíða í 2 mínútur eftir verkun.

Fullorðnir yfir 60 ára aldri án lyfjaforgjafar þurfa yfirleitt meira af mídazólami til innleiðingar; mælt er með 0,15 til 0,3 mg/kg upphafsskammti. Sjúklingar án lyfjaforgjafar sem hafa alvarlega líkamlega sjúkdóma eða eru að öðru leyti veikburða þurfa yfirleitt minna af mídazólami til innleiðingar. Venjulega nægir 0,15 til 0,25 mg/kg upphafsskammtur.

RÓANDI ÞÁTTUR Í SAMSETTRI SVÆFINGU

Fullorðnir

Mídazólami má gefa sem róandi þátt í samsettri svæfingu, annaðhvort með frekari litlum skömmtum í bláæð með hléum (á bilinu 0,03 til 0,1 mg/kg) eða sem samfelld innrennsli af mídazólami í bláæð (á bilinu 0,03 og 0,1 mg/kg/klst.), yfirleitt ásamt verkjalyfjum. Skammtur og skammtabil eru breytileg eftir einstaklingsbundinni svörun sjúklinga.

Hjá fullorðnum yfir 60 ára aldri, veikburða eða langveikum sjúklingum þarf minni viðhaldsskammt.

RÓANDI Á GJÖRGÆSLUDEILDUM

Æskilegt stig róandi áhrifa næst með því að stilla mídazólami skammt í áföngum, fylgt eftir með annaðhvort samfelldu innrennsli eða stakri inndælingu (bolus) með hléum, í samræmi við klínísku þörf, líkamsástand, aldur og samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.5).

Fullorðnir

Hleðsluskammtur í bláæð: 0,03 til 0,3 mg/kg á að gefa hægt með aukningu í áföngum. Hverja 1 til 2,5 mg aukningu á að gefa með inndælingu á 20-30 sekúndum og láta 2 mínútur líða milli þess sem aukið er. Hjá sjúklingum með blóðþurrð, bláæðaþrengingu eða of lágan líkamshita á að minnka hleðsluskammt eða sleppa honum.

Þegar mídazólami er gefið með öflugum verkjalyfi, á að gefa hið síðarnefnda fyrst til þess að hægt sé að stilla róandi áhrif mídazólams með öruggum hætti til viðbótar við þau róandi áhrif sem verkjalyfið hefur valdið.

Viðhaldsskammtur í bláæð: Skammtar geta verið á bilinu 0,03 til 0,2 mg/kg/klst. Hjá sjúklingum með blóðþurrð, bláæðaþrengingu eða of lágan líkamshita á að minnka viðhaldsskammt. Meta skal reglulega á hvaða stigi róandi áhrif eru. Við róandi áhrif til lengri tíma getur myndast þol og skammt getur þurft að stækka.

Nýburar og börn að 6 mánaða aldri

Mídazólami á að gefa sem samfelld innrennsli í bláæð og byrja með 0,03 mg/kg/klst. (0,5 µg/kg/mín.) hjá nýburum með meðgöngualdur ≤32 vikur eða 0,06 mg/kg/klst. (1 µg/kg/mín.) hjá nýburum með meðgöngualdur >32 vikur og börnum að 6 mánaða aldri.

Ekki er mælt með hleðsluskömmtum í bláæð hjá fyrirburum sem fæðast löngu fyrir tímann, nýburum eða börnum að 6 mánaða aldri, en frekar skal hafa innrennslið hraðara í nokkrar klukkustundir í byrjun til þess að ná fram lækningarlegum plasmagildum. Innrennslishraðann á að endurmeta oft og vel, einkum eftir fyrstu 24 klukkustundirnar til þess að gefa megi eins lágan virkan skammt og hægt er ásamt því að draga úr möguleikanum á uppsöfnun lyfs.

Fylgjast skal gaumgæfilega með öndunarhraða og súrefnismettun.

Börn yfir 6 mánaða aldri

Hjá barkaþræddum börnum og börnum í öndunarvél (ventilated) á að gefa 0,05 til 0,2 mg/kg hleðsluskammt hægt í bláæð á a.m.k. 2 til 3 mínútum til þess að ná fram æskilegum klínískum áhrifum. Mídazólami skammt á ekki að gefa hratt í bláæð.

Á eftir hleðsluskammti kemur 0,06 til 0,12 mg/kg/klst. (1 til 2 µg/kg/mín.) samfelld innrennsli í bláæð. Auka má hraða innrennslis eða draga úr honum (yfirleitt um 25% af innrennslishraða eins og hann var upphaflega eða varð seinna meir) eftir þörfum eða gefa aukaskammta af mídazólami í bláæð til þess að auka eða viðhalda æskilegum áhrifum.

Þegar hefja á innrennsli með mídazolami hjá sjúklingum með óstöðuga blóðrás, á að stilla venjulegan hleðsluskammt smám saman og fylgjast með því hvort sjúklingur sýnir merki um óstöðugleika í blóðrás (haemodynamic instability), t.d. lágþrýsting. Sjúklingar þessir eru einnig viðkvæmir fyrir öndunarþælandi áhrifum mídazolams og þarf að fylgjast gaumgæfilega með öndunarhraða og súrefnismettun hjá þeim.

Hjá nýburum og börnum undir 15 kg líkamsþyngdar er ekki mælt með mídazolam lausnum með hærri þéttni en 1 mg/ml. Hærri þéttni á að þynna að 1 mg/ml.

Notkun hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun innan við 30 ml/mín.) getur aukin og langvarandi slæving fylgt notkun mídazolams, hugsanlega ásamt klínískt marktækri bælingu á öndun og starfsemi hjarta og æða. Því skal gæta varúðar við skömmtun mídazolams hjá þessum hópi sjúklinga og títra skammta til að ná tilætluðum áhrifum (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum með nýrnabilun (kreatínínúthreinsun <10 ml/mín.) eru lyfjahvörf óbundins mídazolams eftir stakan skammt í bláæð svipuð og tilkynnt var um hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Að loknu löngu innrennsli á gjörgæsludeild vara róandi áhrif hins vegar mun lengur að meðaltali hjá sjúklingum með nýrnabilun, líklega af völdum uppsöfnunar 1'-hýdroxýmídazolam glúkúróníðs (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Skert lifrastarfsemi dregur úr úthreinsun mídazolams sem gefið er í bláæð og veldur það hækkun á lokahelmingunartíma. Því geta klínísk áhrif verið sterkari og varað lengur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Verið getur að minnka þurfi þann mídazolam skammt sem þarf og koma þarf á viðeigandi eftirliti með lífsmörkum (sjá kafla 4.4).

Börn

Sjá framar og í kafla 4.4.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, benzodíazepínlyfjum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun á lyfi þessu til þess að róa sjúklinga með meðvitund sem hafa alvarlega öndunarbílun eða bráða öndunarþælingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sérfræðingar með reynslu skulu aðeins gefa mídazolam við aðstæður þar sem nægur tækjabúnaður er til staðar svo unnt sé að fylgjast með öndun og hjarta og æðakerfi. Einnig skal ávallt vera á staðnum fólk sem er sérþjálfað í að greina og meðhöndla aukaverkanir sem geta komið upp þar á meðal aukaverkanir tengdar öndunar- og hjartastarfsemi og um endurlífgun gæti verið að ræða.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á hjarta og öndun. Þar á meðal öndunarþælingu, mæði, öndunarstöðvun og/eða hjartastopp. Slík lífshættuleg tilfelli koma frekar fyrir þegar inndæling er gefin of hratt eða þegar gefinn er stór skammtur (sjá kafla 4.8).

Ekki er mælt með notkun benzodíazepínlyfja til fyrstu meðferðar við geðsjúkdómum.

Sérstaka varúð skal viðhafa þegar lyfið er gefið sem róandi fyrir sjúklinga með meðvitund ef um skerta öndun er að ræða.

Börn undir 6 mánaða aldri eru sérlega viðkvæm fyrir þrengingum í öndunarvegi og grunnri öndun og því er brýnt að stilla skammt smám saman upp þar til klínískum áhrifum er náð og fylgjast vandlega með öndunarhraða og súrefnismettun.

Þegar mídazólám er notað til lyfjaforgjafar, verður að tryggja nægt eftirlit með sjúklingi eftir að lyfið hefur verið gefið þar sem næmi er einstaklingsbundið og einkenni ofskömmunar geta komið fram.

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar mídazólám er gefið sjúklingum í áhættuhópum:

- fullorðnum yfir 60 ára aldri
- langveikum eða veikburða sjúklingum
- sjúklingum með langvinna öndunarbilun
- sjúklingum með langvinna nýrnabilun,
- sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (benzodíazepínlyf geta flýtt fyrir eða valdið versnun heilakvilla hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi)
- sjúklingum með skerta hjartastarfsemi
- börnum, einkum þeim sem eru með óstöðugleika í hjarta og æðakerfi.

Sjúklingar sem tilheyra þessum áhættuhópum þurfa lægri skammta (sjá kafla 4.2) og eiga að vera undir stöðugu eftirliti til að fylgjast megi með snemmkomnum einkennum um breytingar á líkamsstarfsemi.

Svo sem við á um önnur efni með eiginleika sem verka bælandi á miðtaugakerfi og/eða eru vöðvaslakandi, á að gæta sérstakrar varúðar þegar mídazólám er gefið sjúklingum með vöðvaslensfár.

Þol

Greint hefur verið frá nokkuð minnkaðri virkni þegar mídazólám var notað á gjörgæsludeildum í róandi tilgangi í langan tíma.

Ávanabinding

Þegar mídazólám er notað í róandi tilgangi í langan tíma á gjörgæsludeildum skal hafa í huga að fram getur komið líkamleg ávanabinding fyrir mídazólami. Hættan á ávanabindingu eykst í réttu hlutfalli við skammt og meðferðarlengd: hún er jafnframt meiri hjá sjúklingum með sjúkrasögu um misnotkun áfengis eða lyfja (sjá kafla 4.8).

Fráhvarfseinkenni

Við lengri meðferð með mídazólami á gjörgæsludeild getur myndast líkamleg ávanabinding. Því koma fram fráhvarfseinkenni við skyndilega stöðvun meðferðar. Eftirfarandi einkenni geta komið fram: Höfuðverkur, niðurgangur, vöðvaverkir, mjög mikill kvíði, spennan, eirðarleysi, rugl, gremja, svefntruflanir, skapsveiflur, ofskynjanir og krampar. Í alvarlegum tilvikum geta eftirfarandi einkenni komið fram: Sjálfshvarf, dofi og smástingir í útlimum, ofurnæmni fyrir ljósi, hljóði og líkamlegri snertingu. Þar sem hættan á fráhvarfseinkennum er meiri eftir skyndilega stöðvun meðferðar er ráðlagt að minnka skammta smám saman.

Minnisleysi

Framvirkt minnisleysi getur komið fram við meðferðarskammta (verkun sem oft er mjög æskileg við aðstæður eins og skurðaðgerðir eða rannsóknir) og lengd þess er í beinu samhengi við þann skammt sem er gefinn þannig að áhættan eykst við stærri skammta. Langvarandi minnisleysi getur valdið vanda hjá göngudeildarsjúklingum sem á að útskrifa eftir aðgerðina. Sjúklingar sem hafa fengið mídazólám framhjá meltingarvegi mega ekki yfirgefa sjúkrahúsið eða viðtalsherbergið nema í fylgd aðstoðarmanns.

Óvænt viðbrögð

Tilkynnt hefur verið um að óvænt viðbrögð (paradoxial) svo sem óróleiki, æsingur, píringur, ósjálfráðar hreyfingar (þar með talin krampaflög og vöðvaskjálfti), ofvirkni, fjandskapur, haldvilla, reiði, árásgirni, kvíði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og önnur skaðleg hegðun, uppnámsköst og árásir geti komið fram eftir gjöf mídazólams. Þessi viðbrögð geta komið fram við háa

skammta og/eða þegar inndælingin er of hröð. Oftast hefur verið tilkynnt um slík viðbrögð hjá börnum og öldruðum. Ef vart verður við slík viðbrögð skal íhuga að hætta notkun lyfsins.

Breytt brotthvarf mídazólams

Brotthvarf mídazólams getur verið breytt hjá sjúklingum sem fá lyf sem bæla eða virkja CYP3A4 og mídazólamskammti getur þurft að breyta til samræmis við það (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf mídazólams getur einnig seinkað hjá sjúklingum með skerta lifrarástærsemi, lág hjartaafköst og hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Kæfisvefn

Gæta þarf mikillar varúðar við notkun mídazólams lykja hjá sjúklingum með kæfisvefnshékkenni og hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum.

Nýfæddir fyrirburar og nýburar

Vegna aukinnar hættu á öndunarstöðvun er ráðlagt að gæta ítrustu varúðar við róun nýfæddra og eldri fyrirbura ef þeir hafa ekki verið barkapræddir. Fylgjast verður vel með öndunarhraða og súrefnismettun.

Forðast skal hraða inndælingu hjá nýburum.

Nýburar hafa skerta og/eða óþroskaða líffærarástærsemi og eru viðkvæmir fyrir öflugum og/eða langvinnum áhrifum mídazólams á öndunarfæri.

Greint hefur verið frá aukaverkunum frá blóðrás hjá börnum með óstöðugt hjarta og æðakerfi.

Forðast á hraða gjöf í bláæð hjá þessum hópi.

Börn undir 6 mánaða aldri:

Hjá þessum aldurshópi er mídazólams einungis gefið róandi á gjörgæsludeildum.

Börn undir 6 mánaða aldri eru sérlega viðkvæm fyrir stíflum í öndunarvegi og grunnri öndun.

Því skiptir höfuðmáli að hækka skammt smám saman þar til klínískum áhrifum er náð og fylgjast vel með öndunarhraða og súrefnismettun (sjá jafnframt kaflann „Nýfæddir fyrirburar og nýburar“ hér að framan).

Samhliða notkun áfengis/lyfja sem slæva miðtaugakerfi:

Forðast á samhliða notkun mídazólams og áfengis og/eða lyfja sem slæva miðtaugakerfi.

Slík samhliða notkun getur aukið klínísk áhrif mídazólams og hugsanlega valdið alvarlegri slævingu, sem gæti orsakað dá eða dauða, eða klínískri öndunarbælingu (sjá kafla 4.5).

Sjúkrasaga um áfengis- eða lyfjamisnotkun:

Forðast á að nota mídazólams sem og önnur benzodíazepín hjá sjúklingum með sjúkrasögu um áfengis- eða lyfjamisnotkun.

Viðmiðanir um útskrift

Eftir að sjúklingar hafa fengið mídazólams á ekki að útskrifa þá af sjúkrahúsi eða af læknaöfufu fyrr en meðferðarlæknir hefur ráðlagt það og þá með fylgdarmanni. Mælt er með því að sjúklingi sé fylgt þegar hann fer aftur heim að lokinni útskrift.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Mídazólams umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Hemlar og virkjar CYP3A4 geta aukið og minnkað plasmabéttni og þar af leiðandi áhrif mídazólams sem leiðir til þess að aðlaga þarf skammta.

Lyfjahvarfamilliverkanir með CYP3A4 hemlum eða virkjum eru meira áberandi fyrir mídazólams til inntöku en þegar það er gefið í bláæð, einkum vegna þess að CYP3A4 er einnig til staðar í efri meltingarvegi. Ástæðan er sú að þegar lyfið er tekið inn er bæði um að ræða breytingar á altækri

úthreinsun og aðgengi en sé lyfið gefið utan meltingarvegur er einungis um að ræða breytingar á úthreinsun.

Eftir einn skammt af mídazólami í bláæð eru afleiðingar á hámarks klínísk áhrif, vegna CYP3A4 hömlunar, minniháttar en þau geta aftur á móti varað lengur en eðlilegt er. Hins vegar eftir langvarandi notkun mídazólams er bæði umfang og lengd áhrifanna aukin þegar CYP3A4 hömlun er til staðar.

Ekki liggja fyrir rannsóknir á áhrifum CYP3A4 á lyfjahlvörf mídazólams eftir gjöf lyfsins um endaparm eða í vöðva. Búið er við að þessar milliverkanir séu síður áberandi sé lyfið gefið um endaparm miðað við til inntöku, þar sem lyfið fer ekki um meltingarveg. Aftur á móti ef lyfið er gefið í vöðva ættu áhrif CYP3A4 ekki að vera mjög ólík þeim sem fást þegar mídazólami er gefið í bláæð.

Við samhliðagjöf með CYP3A4 hemli geta klínísk áhrif mídazólams verið meiri og varað lengur svo hugsanlega er þörf á minni skammti. Komið hefur í ljós að háir skammtar eða langtímainnrennsli mídazólams til sjúklinga sem fá öflugan CYP3A4 hemil, t.d. meðan þeir eru á gjörgæslu, geta leitt til langvarandi slævandi áhrifa, seinkun á bata og öndunarbælingu. Þess vegna er skammtaaðlögun nauðsynleg. Ráðlagt er að fylgjast vel með klínískum áhrifum og lífsmörkum meðan mídazólami er notað samhliða CYP3A4 hemli. Milliverkanir milli mídazólams og lyfja sem hamla CYP3A4 er að finna í töflu 2.

Áhrif mídazólams geta reynst veikari og varað styttri tíma við samhliðagjöf með CYP3A virkja og þörf kann að vera á stærri skammti. Milliverkanir milli mídazólams og lyfja sem virkja CYP3A4 er að finna í töflu 3.

Hafa skal í huga að innleiðingarferlið þarf nokkra daga til að ná hámarks- áhrifum og einnig tekur nokkra daga fyrir lyfið að eyðast. Með stuttri meðferð má búast við minna af greinilegum milliverkunum við mídazólami öfugt við það sem gerist eftir nokkurra daga meðferð með örva. Hins vegar, fyrir öflugan virkja má ekki útiloka möguleikann á viðeigandi innleiðingu jafnvel eftir stutta meðferð.

Ekki er vitað til þess að mídazólami breyti lyfjahlvörfum annarra lyfja.

Tafla 2: Milliverkanir milli mídazólams og lyfja sem hamla CYP3A

| Lyf | Milliverkun við mídazólami til notkunar í bláæð ^a |
|-----------------------------------|---|
| Azól sveppalyf^b | |
| Ketókónazól, vorikónazól | Ketókónazól og vorikónazól juku plasmabéttni mídazólams í bláæð 5-falt og 3-4-falt, í þessari röð, en lokahelmingunartíminn jókst u.þ.b. 3-falt. Ef mídazólami utan meltingarvegur er gefið samhliða þessum sterku CYP3A hemlum, á að gera það á gjörgæsludeild eða við svipaðar aðstæður þar sem tryggt er að nákvæmt klínískt eftirlit og viðeigandi lækniþjónusta sé fyrir hendi, komi til öndunarbælingar og/eða framlengdra róandi áhrifa. Íhuga á stakstæða skömmtun og skammtaaðlögun, einkum ef gefinn er meira en einn skammtur í bláæð af mídazólami. Sömu ráðleggingar geta einnig átt við um önnur azól sveppalyf, þar sem einnig hefur verið tilkynnt um aukin róandi áhrif af mídazólami í bláæð vegna þeirra þrátt fyrir að þau hafi verið minni. |
| Flúkónazól, ítrakónazól | Flúkónazól og ítrakónazól juku bæði plasmabéttni mídazólams í bláæð 2- til 3-falt ásamt því að valda 2,4 faldri aukningu á lokahelmingunartíma ítrakónazóls og 1,5 faldri aukningu á lokahelmingunartíma flúkónazóls. |
| <u>Posakónazól</u> | Posakónazól jók plasmabéttni mídazólams í bláæð u.þ.b. 2-falt. |

| Makrólíðasýklalyf | |
|---|--|
| Eryþrómycín | Eryþrómycín olli um 1,6-2 faldri aukningu á plasmabéttni mídazólams sem gefið var í bláæð ásamt 1,5-1,8 faldri aukningu á lokahelmingunartíma mídazólams. |
| Klaríþrómycín | Klaríþrómycín jók plasmabéttni mídazólams allt að 2,5-falt ásamt 1,5-2-faldri aukningu á lokahelmingunartíma. |
| Telíþrómycín, roxíþrómycín | <u>Upplýsingar varðandi mídazólami til inntöku</u> Telíþrómycín jók plasmabéttni mídazólams til inntöku 6-falt. Þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun roxíþrómycíns ásamt mídazólami í bláæð gefa væg áhrif á lokahelmingunartíma mídazólami töflu til inntöku, eða aukning sem nam 30%, til kynna að áhrif roxíþrómycíns á mídazólami í bláæð kunni að vera minniháttar. |
| Deyfilyf til notkunar í bláæð | |
| Própófól | Própófól í bláæð jók AUC gildi og helmingunartíma mídazólami í bláæð 1,6-falt. |
| Próteasahemlar^c | |
| <u>Saquinavír og aðrir HIV-próteasahemlar</u> | Samhliða gjöf próteasahemla getur valdið mikilli aukningu á styrk mídazólams. Þegar rítónavír-styrkt lopinavír var gefið samhliða, jókst plasmabéttni mídazólams sem gefið var í bláæð 5,4-falt og aukning á lokahelmingunartíma var svipuð. Ef mídazólami utan meltingarvegjar er gefið samhliða HIV-próteasahemlum, á að fara eftir lýsingu í kaflanum hér að framan um azól sveppalyfin ketókónazól og vorikónazól. |
| <u>Próteasahemlar lifrabólguveiru C (HCV)</u> | Boceprevír og telaprevír draga úr úthreinsun mídazólams. Þessi áhrif ollu 3,4-faldri aukningu á AUC gildum mídazólams eftir gjöf í bláæð og lengdu helmingunartíma brotthvarfs 4-falt. |
| Kalsíumgangalokar | |
| Díltíazem | Stakur skammtur af díltíazemi gefinn sjúklingum sem gengust undir kransæðahjáveituaðgerð jók plasmabéttni mídazólams sem gefið var í bláæð um u.þ.b. 25% og lokahelmingunartíminn lengdist um u.þ.b. 43%. Þetta var minna en 4-föld aukning sem kom fram í kjölfar inntöku mídazólams. |
| Verapamíl | <u>Upplýsingar varðandi mídazólami til inntöku</u> Verapamíl jók plasmabéttni mídazólams til inntöku 3-falt. Lokahelmingunartími mídazólams jókst um 41%. |
| Hístamín-2 viðtakablokkar | |
| Címetídín | Címetídín jók plasmabéttni mídazólams við jafnvægi um 26%. |
| Ýmis lyf/jurtir | |

| | |
|---------------------|--|
| Atorvastatín | Atorvastatín olli 1,4-faldri aukningu á plasmabéttni mídazólams sem gefið var í bláæð miðað við samanburðarhóp. |
| Fentanýl | Fentanýl í bláæð er veikur hemill á brotthvarf mídazólams: AUC gildi og helmingunartími mídazólams í bláæð jukust 1,5-falt þegar fentanýl var til staðar. |
| Nefazódon | <u>Upplýsingar varðandi mídazólam til inntöku</u> Nefazódon jók plasmabéttni mídazólams til inntöku 4,6 falt og 1,6 föld aukning var á lokahelmingunartíma. |
| Týrósinkínasahemlar | <u>Upplýsingar varðandi mídazólam til inntöku</u> Sýnt hefur verið að týrósinkínasahemlar eru öflugir hemlar CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) eða <i>in vivo</i> (idelalisib). Í kjölfar samhliða gjafar idelalisibs jókst útsetning fyrir mídazólami til inntöku að meðaltali 5,4-falt. |
| NK1 viðtakablokkar | <u>Upplýsingar varðandi mídazólam til inntöku</u> NK1 viðtakablokkar (aprepitant, netupitant, casoprepitant) juku plasmabéttni mídazólams til inntöku á skammtaháðan hátt allt að u.þ.b. 2,5-3,5-falt og juku lokahelmingunartíma u.þ.b. 1,5-2-falt. |
| Önnur lyf | <u>Upplýsingar varðandi mídazólam til inntöku</u> Hvað varðar fjölda lyfja eða jurta lyfja varð vart við veika milliverkun við brotthvarf mídazólams og samhliða breytingar á útsetningu þess (< 2-föld breyting á AUC gildi) (everólímus, sýklósporín, simeprevír, própíverín). Búið er við að þessar veiku milliverkanir séu enn minni í kjölfar gjafar í bláæð. Flúvoxamín jók lítillega plasmabéttni mídazólams til inntöku (28%), en tvöfaldaði helmingunartímann. Klórzoazón lækkar hlutfall CYP3A-miðlaða umbrotsefnisins 1-hídroxýmídazólam (einnig þekkt sem alpha-hídroxýmídazólam) á móti mídazólami vegna CYP3A hamlandi áhrifa þess. |

^a Hvað tiltekna milliverkanir varðar fylgja frekari upplýsingar varðandi mídazólam til inntöku. Milliverkanir við CYP3A hemla eru meiri eftir inntöku mídazólams en gjöf í bláæð. Mídazólam lykjur eru ekki ætlaðar til inntöku.

^b Ef mídazólam er tekið inn með azól sveppalyfjum (einkum ketókónazólí, ítrakónazólí og vorikónazólí) verður útsetning þess mun meiri en eftir gjöf í bláæð.

^c Byggt á upplýsingum um aðra CYP3A4 hemla er búið við að plasmabéttni mídazólams verði marktækt hærri þegar mídazólam er gefið til inntöku. Þess vegna á ekki að gefa próteasaemla ásamt mídazólami til inntöku.

Tafla 3: Milliverkanir milli mídazólams og lyfja sem virkja CYP3A

| | |
|------------|---|
| Lyf | Milliverkun við mídazólam til notkunar í bláæð ^a |
| Rífampicín | Rífampicín dró úr plasmabéttni mídazólams sem gefið var í bláæð sem nam 60% eftir 7 daga á rífampicíni 600 mg einu sinni á dag. Lokahelmingunartími stýttist um u.þ.b. 50-60%. <u>Upplýsingar varðandi mídazólam til inntöku</u> |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | Rífampicín dró úr plasmaþéttni mídazólams til inntöku sem nam 96% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og hughreyfiáhrif (psychomotor effect) nánast hurfu. |
| Karbamazepín, fenýtóín | <u>Upplýsingar varðandi mídazólám til inntöku</u> Endurteknir skammtar af karbamazepíni eða fenýtóíni ollu því að það dró úr plasmaþéttni mídazólams til inntöku um allt að 90% og lokahelmingunartíminn styttist um u.þ.b. 60%. |
| Mítótan, enzalútamíð | <u>Upplýsingar varðandi mídazólám til inntöku</u> Mjög öflug CYP3A4 virkjun sem kom fram eftir notkun mítótans og enzalútamíðs olli mikilli og langvarandi lækkun gilda mídazólams hjá krabbameinssjúklingum. AUC gildi mídazólams til inntöku minnkaði í 5% og 14% eðlilegra gilda, í þessari röð. |
| Tíkagrelor | Tíkagrelor er veikur CYP3A virkir og hefur aðeins lítil áhrif á útsetningu fyrir mídazólami í bláæð (-12%) og 4-hýdroxýmídazólami (-23%). |
| Klóbazam, efavírenz | <u>Upplýsingar varðandi mídazólám til inntöku</u> Klóbazam og efavírenz eru veikur virkjar á umbrot mídazólams og lækka AUC gildi móðurefnisins um u.þ.b. 30%. Þetta veldur 4-5-faldri aukningu á hlutfalli virka umbrotsefnisins (1'-hýdroxýmídazólams) gagnvart móðurefninu en klínískt vægi þessa er ekki þekkt. |
| Vemurafenib | <u>Upplýsingar varðandi mídazólám til inntöku</u> Vemurafenib mótar CYP samsætuensím og virkja CYP3A4 örliðið: Endurtekin skammtagjöf olli meðallækkun á útsetningu mídazólams til inntöku sem nam 39% (allt að 80% hjá einstaklingum). |
| Jurtir og matur | |
| Jóhannesarjurt | Jóhannesarjurt dró úr plasmaþéttni mídazólams sem nam um 20-40% ásamt því að stytta lokahelmingunartíma um u.þ.b. 15-17%. CYP3A4 virkjandi áhrifin geta verið breytileg eftir styrk útdráttar Jóhannesarjurtar. |
| Kersetín | <u>Upplýsingar varðandi mídazólám til inntöku</u> Kersetín (einnig að finna í ginkgo biloba) og ginsengrót hafa hvort tveggja væg ensímvekjandi áhrif og drógu úr útsetningu fyrir mídazólami eftir inntöku sem nam u.þ.b. 20-30%. |
| Echinacea purpurea (purpurásólhattur) | Rótarþykkni Echinacea purpurea lækkar plasmaþéttni mídazólams eftir gjöf í bláæð um 20% (AUC) og helmingunartíma um u.þ.b. 42%. |

^a Hvað tiltekna milliverkanir varðar fylgja frekari upplýsingar varðandi mídazólám til inntöku. Milliverkanir við CYP3A virkja eru meiri eftir inntöku mídazólams en gjöf í bláæð. Mídazólám lykjur eru ekki ætlaðar til inntöku.

Lyfhrifamiliverkanir (DDI)

Þegar mídazolam er gefið samhliða öðrum róandi/svefnlyfjum og miðtaugakerfisbælandi lyfjum að meðtöldu áfengi, er líklegt að það valdi aukningu á róandi áhrifum og hjarta- og öndunarbælingu. Dæmi um þetta eru afleiður ópíóíða (notaðar sem verkjalyf, hóstastillandi lyf eða uppbótarmeðferð), geðrofslyf, önnur benzodíazepínlyf notuð sem kvíðastillandi lyf eða svefnlyf, barbitúröt, própópól, ketamín, etómídat; róandi þunglyndislyf, eldri H1-andhistamín og blóðþrýstingslækkandi lyf sem verka á miðtaugakerfi.

Áfengi getur aukið verulega róandi áhrif mídazolams. Forðast á notkun áfengis til hins ítrasta sé um mídazolam gjöf að ræða (sjá kafla 4.4).

Mídazolam dregur úr lágmarksþéttni í lungnablöðrum (MAC, minimum alveolar concentration) deyfingarlyfja til innöndunar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki eru fyrirliggjandi fullnægjandi upplýsingar til þess að dæma um hvort mídazolam sé öruggt á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum gefa ekki til kynna nein vansköpunaráhrif, en vart varð við eitiráhrif á fóstur eins og þegar önnur benzodíazepín eiga í hlut. Gefið hefur verið til kynna að aukin hætta kunni að liggja fyrir hvað varðar meðfæddar vanskapanir í tengslum við notkun benzodíazepínlyfja á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Skýrt hefur verið frá því að gjöf stórra skammta af mídazolami á síðasta þriðjungi meðgöngu, í fæðingu eða til innleiðingar á svæfingu fyrir keisaraskurð hafi valdið aukaverkunum hjá móður eða fóstri (ásvelgingarhættu hjá móður, óreglulegum hjartslætti hjá fóstri, minnkaðri vöðvaspennu, litlum sogkrafti, of lágum líkamshita og öndunarbælingu hjá nýbura).

Að auki geta börn mæðra sem hafa tekið benzodíazepín að staðaldri á síðari hluta meðgöngu hafa myndað líkamlega ávanabindingu og átt á hættu að fá fráhrarfseinkenni eftir fæðingu.

Því á ekki að nota mídazolam á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Betra er að nota það ekki fyrir keisaraskurð.

Gera verður ráð fyrir áhættu fyrir nýbura ef mídazolam er gefið þegar gera þarf skurðaðgerð nálægt fæðingu.

Brjóstgjöf

Mídazolam fer yfir í brjóstamjólk í litlu magni. Ráðleggja á mæðrum með börn á brjósti að rjúfa brjóstgjöf í 24 klukkustundir eftir að mídazolam hefur verið gefið.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mídazolam hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Róandi áhrif, minnisleysi, skert einbeiting og skert vöðvavirkni geta haft slæm áhrif á hæfni til þess að aka eða stjórna vélum. Áður en mídazolam er gefið skal ráða sjúklingnum frá því að aka bifreið eða stjórna vélum fyrr en hann er fyllilega kominn til sjálfs sín. Það er læknisins að ákveða hvenær hefja má þessi störf að nýju. Mælt er með því að sjúklingi sé fylgt heim eftir útskrift.

Ef svefn er ekki nægur eða áfengis er neytt aukast hugsanlega líkur á skertri árvekni (sjá kafla 4.5).

4.8 Aukaverkanir

Í töflu 4 er að finna aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um (tíðni ekki þekkt; ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum) eftir inndælingu mídazolams:

Tíðniflokkar eru sem hér segir:

Mjög algengar: $\geq 1/10$;

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

Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
 Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
 Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tafla 4: Samantekt á aukaverkunum

| | |
|--|--|
| <i>Ónæmiskerfi</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Ofnæmi, ofnæmisbjúgur (angioedema), bráðaofnæmislost |
| <i>Geðræn vandamál</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Rugl, vistarfirring, tilfinninga- og skapraskanir, breytingar á kynhvöt Líffræðileg ávanabinding og fráhrarfseinkenni Misnotkun Mótsagnakennd viðbrögð* þ.m.t.; órói, æsingur, píringur, taugaóstyrkur, fjandsamlegt atferli, reiði, árásarhneigð, kvíði, martraðir, óeðlilegir draumar, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og önnur áhrif á hegðun, spennuköst |
| <i>Taugakerfi</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Ósjálfráðar hreyfingar (þ.m.t. krampaflog og vöðvakippir)*, ofvirkni* Slæving (langvarandi og eftir aðgerðir), skert árvekni, svefnhöfgi, höfuðverkur, sundl, ósamhæfðar hreyfingar, framvirkt minnisleysi**, lengd þess stendur í réttu hlutfalli við skammtastærð Tilkynnt hefur verið um krampa hjá fyrirburum og nýburum Krampar vegna lyfjafráhrarfs |
| <i>Hjarta</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Hjartastopp, hægláttur |
| <i>Æðar</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Lágþrýstingur, æðavíkkun, bláæðabólga, blóðtappi |
| <i>Öndunarferi</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Öndunarbæling, öndunarstöðvun, öndunarstopp, mæði, raddbandakrampi, hiksti |
| <i>Meltingarfæri</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Ógleði, uppköst, hægðatregða, munnþurrkur |
| <i>Húð og undirhúð</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Útbrot, ofsakláði, kláði |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Preyta, roði á stungustað, verkur á stungustað |
| <i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Fall, beinbrot*** |
| <i>Félagslegar aðstæður</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | Árásir* |

*Einkum hefur verið tilkynnt um slík þverstæðukennd viðbrögð við lyfinu hjá börnum og öldruðum (sjá kafla 4.4)

**Framvirkt minnisleysi getur enn verið til staðar við lok aðgerðarinnar og í einstaka tilvikum hefur verið greint frá áframhaldandi minnisleysi (sjá kafla 4.4).

***Tilkynnt hefur verið um föll og beinbrot hjá þeim sem nota benzodíazepín. Hættan á falli og brotum eykst hjá þeim sem taka inn róandi lyf samhliða (þar með talið áfengi) og hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi: Auknar líkur eru á aukaverkunum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ávanabinding: Notkun mídazolams, jafnvel í lækningalegum skömmtum, getur leitt til líffræðilegrar ávanabindingar. Eftir langvarandi gjöf lyfsins í bláæð geta fráhrarfseinkenni, þ.m.t. fráhrarfskrampar, komið fram þegar henni er hætt, einkum ef það er gert skyndilega (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um misnotkun.

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og öndunarfæri hafa komið fram. Meiri líkur eru á lífshættulegum tilvikum hjá einstaklingum sem eru eldri en 60 ára eða sem eru fyrir með skerta starfsemi öndunarfæra eða skerta hjartastarfsemi, einkum þegar lyfið er gefið of hratt eða þegar stórir skammtar eru gefnir (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Eins og á við um önnur benzodíazepín getur mídazolam oft valdið syfju, ósamhæfingu hreyfinga, tormæli og augntini (nystagmus). Ofskömmtun mídazolams er sjaldan lífshættuleg ef lyfið er tekið eitt sér, en getur valdið viðbragðaleysi (areflexia), öndunarstöðvun, lágþrýstingi, bælingu á hjarta- og öndunarstarfsemi og í mjög sjaldgæfum tilvikum dauðadái. Komi dauðadái fyrir, stendur það venjulega í nokkrar klukkustundir, en getur verið langdregnara og sveiflukennt, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Öndunarbælandi áhrif benzodíazepína eru alvarlegri hjá sjúklingum með sjúkdóma í öndunarfærum. Benzodíazepín auka áhrif annarra þunglyndislyfja með áhrif á miðtaugakerfi, að meðtöldu áfengi.

Umönnun

Fylgjast á með lífsmörkum sjúklings og hefja stuðningsaðgerðir í samræmi við klínískt ástand sjúklings. Sérstaklega geta sjúklingar þurft einkennabundna meðferð við áhrifum á hjarta og öndun eða miðtaugakerfi.

Ef lyfið hefur verið tekið inn á að koma í veg fyrir frekara frásog með viðeigandi aðferðum, t.d. meðferð innan 1-2 klukkustunda með lyfjakolum. Ef lyfjakol eru notuð, skiptir öllu að verja öndunarveg hjá sjúklingum í svefnþrungu. Ef blanda efna hefur verið tekin inn, má íhuga magaskolon, en þó á almennt ekki að nota þá aðferð.

Ef bæling miðtaugakerfis er alvarleg á að íhuga notkun flumazenils sem er benzodíazepínblokki. Aðeins á að gefa það undir nánu eftirliti. Það hefur stuttan helmingunartíma (u.þ.b. klukkustund) og því þarf að fylgjast með sjúklingum sem fá flumazenil eftir að áhrif þess dvína. Gæta skal ítrustu varúðar við notkun flumazenils samhliða lyfjum sem lækka krampapröskuld (t.d. þríhringlaga þunglyndislyf). Sjá frekari upplýsingar um rétta notkun flumazenils í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir flumazenil.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Svefnlyf og róandi lyf (benzódíazepínafleiður), ATC-flokkur: N05CD08.

Verkunarháttur

Miðlæg virkni benzódíazepínlyfja á sér stað fyrir tilstilli örvunar taugaboðflutninga af völdum GABA við hemlandi taugamót. Þegar benzódíazepínlyf eru til staðar eykst sækni GABA-viðtaka í taugaboðefni fyrir tilstilli jákvæðrar stýrlnæmrar mótunar sem veldur aukinni virkniáhrifum losaðs GABA á flæði klóríðjóna aftan taugamóta.

Mídazólám er efnafræðileg afleiða ímidazóbenzódíazepín-flokksins. Köfnunarefnisbasinn í stöðu 2 í ímidazódíazepínhringnum gerir virka efninu í mídazólám kleift að mynda vatnsleysanleg sölt með sýrum og veitir þannig stöðugar stungulyfs-/innrennslislausnir sem þolast vel. Við lífeðlisfræðilegt sýrustig lokast díazepín-hringurinn og frír basi myndast í formi fitusækens efnis með hraða virkni. Hröð umbrot og endurdreifing á stuttum tíma eru helstu ástæðurnar fyrir stuttri virkni.

Lyfjahvörf

Mídazólám hefur svæfandi og slævandi áhrif sem hefjast hratt og standa stutt. Það hefur einnig kvíðastillandi, krampaleysandi og vöðvaslakandi áhrif. Mídazólám skerðir hughreyfigetu eftir staka og/eða marga skammta en veldur smávægilegum breytingum á blóðflæði.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog eftir inndælingu í vöðva

Mídazólám frásogast hratt og fullkomlega frá vöðvavef. Hámarksþéttni í plasma næst innan 30 mínútna. Algjört aðgengi eftir inndælingu í vöðva er meira en 90%.

Frásog eftir gjöf í endabarm

Mídazólám frásogast hratt eftir gjöf í endabarm. Hámarksplasmaþéttni næst á um 30 mínútum. Heildaraðgengi er um 50%.

Dreifing

Við inndælingu mídazóláms í bláæð hefur plasmaþéttniferillinn einn eða tvo greinilega dreifingarfasa. Dreifingarrúmmálið við jafnvægi er 0,7 til 1,2 l/kg. 96-98% mídazóláms er bundið plasmapróteinum. Helsta bindipróteinið í plasma er albúmín. Mídazólám fer hægt og í óverulegum mæli yfir í heilamænuvökva. Hjá mönnum er vitað að mídazólám fer hægt yfir fylgju og inn í blóðrás fóstursins. Lítið magn af mídazólámi hefur fundist í brjóstamjólk. Mídazólám er ekki hvarfefni neinna lyfjafarja sem hafa verið prófaðar að svo stöddu (frumuútlæðisferjur: P-glýkóprótein; frumuupptökufarjur: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 og rOatp1b2, sem er aðeins að finna hjá rottum).

Umbrot

Mídazólám hverfur nær algjörlega brott með umbrotum. Sá hluti skammts sem hverfur brott um lifur er talinn vera 30-60%. Mídazólám er hýdroxýlerað af sýtókróm P-450 3A4 samsætuensíminu og aðal umbrotsefnið í þvagi og plasma er 1'-hýdroxýmídazólám (einnig kallað alfa-hýdroxýmídazólám). Plasmaþéttni 1'-hýdroxýmídazóláms er 12% af þéttni móðurefnisins. 1'-hýdroxýmídazólám er lyfjafraðilega virkt, en stuðlar aðeins hverfandi (um 10%) að áhrifum mídazóláms í bláæð.

Brotthvarf

Hjá ungum heilbrigðum einstaklingum sem prófaðir voru var helmingunartími brotthvarfs á bilinu 1,5-2,5 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs umbrotsefnisins er styttri en 1 klst. Í kjölfar gjafar mídazóláms lækkar þéttni móðurefnisins og megin umbrotsefnisins því samstiga. Plasmaúthreinsun mídazóláms er á bilinu 300-500 ml/mín. Mídazólám hverfur að mestu brott um nýrun (60–80% af skammtinum eftir inndælingu) og finnst sem glúkúróntengt 1'-hýdroxýmídazólám. Minna en 1% af skammti finnst í þvagi sem óbreytt lyf. Þegar mídazólám er gefið með innrennsli í bláæð fer brotthvarf

fram á sama hátt og eftir stakan skammt. Endurtekin gjöf mídazólams virkjar ekki ensím sem valda umbrotum lyfja.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Hjá fullorðnum yfir 60 ára aldri getur helmingunartími brotthvarfs verið allt að fjórum sinnum lengri.

Börn

Frásogshraði hjá börnum eftir gjöf í endaparm er svipaður og hjá fullorðnum en aðgengi er minna (5-18%). Helmingunartími brotthvarfs eftir gjöf í bláæð og í endaparm er styttri hjá 3-10 ára börnum (1-1,5 klst.) en hjá fullorðnum. Mismunurinn er í samræmi við aukna umbrotsúthreinsun hjá börnum.

Nýburar

Hjá nýburum er helmingunartími brotthvarfs að meðaltali 6-12 klukkustundir, sennilega vegna óþroskaðrar lifrarstarfsemi. Að auki er úthreinsun minnkuð. Nýburar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi í tengslum við köfnun eiga á hættu að mynd óvenju háa þéttni mídazólams í sermi vegna verulega minnkaðrar og breytilegrar úthreinsunar (sjá kafla 4.4).

Offitusjúklingar

Hjá of feitum sjúklingum er helmingunartími að meðaltali hærri en hjá öðrum (5,9 á móti 2,3 klst.). Þetta stafar af um 50% aukningu á dreifingarrúmmáli miðað við heildarlíkamsþyngd. Úthreinsun er ekki umtalsvert frábrugðin hjá of feitum sjúklingum miðað við aðra.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Úthreinsun getur verið styttri hjá skorpulifrarsjúklingum og helmingunartími brotthvarfs lengri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf óbundins mídazólams eru ekki breytt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Megin umbrotsefnið sem hefur væga lyfjafraeðilega virkni skilst burt um nýru, 1'-hýdroxýmídazólám glúkúróníð, safnast upp hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þessi uppsöfnun getur valdið langvarandi slævandi áhrifum. Því skal gæta varúðar við gjöf mídazólams og títra það til að ná fram æskilegum áhrifum (sjá kafla 4.4).

Fárveikir sjúklingar

Helmingunartími brotthvarfs mídazólams er allt að sex sinnum lengri hjá fárveikum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Helmingunartími brotthvarfs er lengri hjá sjúklingum með hjartabilun en hjá heilbrigðum einstaklingum sem rannsakaðir eru (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki er um að ræða neinar forklínískar upplýsingar sem máli skipta fyrir þann sem ávísar lyfinu umfram það sem þegar hefur komið fram í öðrum köflum samantektar um eiginleika lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Sterk saltsýra (til pH-aðlögunar)

Natríumhýdroxíð (til pH-aðlögunar)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Mídazólám stungulyf/innrennslislyf, lausn má ekki þynna með 6% w/v dextran (með 0,9% natríumklóríði) í glúkósa.

Mídazólám stungulyf/innrennslislyf, lausn má ekki blanda við basískar lausnir til inndælingar. Mídazólám fellur út í lausnum sem innihalda bíkarbónat.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

4 ár

Geymsluþol eftir þynningu

Þynnt lausnin er efnafræði- og eðlisfræðilega stöðug í 24 klst. við stofuhita (15 – 25°C) eða 3 daga við 2 til 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynnta lyfið strax. Ef ekki notað strax, eru geymslutímar og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C – 8°C nema þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildar smitgátar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Midazolam Accord stungulyf/innrennslislyf, lausn 1 mg/ml er í 5 ml lykjum af gerð I sem eru OPC (One Point Cut)/hvítar afbrjótanlegar, gegnsæjar lykjur, með hvítum punkti/hvítu striki og bláu striki. 10 lykjum er pakkað í öskju.

Lykjurnar eru í þynnu-/bakkapakkingu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Samrýmanleiki við eftirfarandi innrennslislausnir

- Natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9 %)
- Glúkósalausn 50 mg/ml (5 %)
- Glúkósalausn 100 mg/ml (10 %)
- Frúktósalausn 50 mg/ml (5 %)
- Ringers lausn
- Hartmanns lausn

Mídazólám lykjur eru einungis til notkunar einu sinni. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Stungulyf/innrennslislyf, lausn á að skoða með berum augum fyrir notkun. Einungis á að nota tærar lausnir án agna.

Ef um er að ræða samfellt innrennsli í bláæð má þynna mídazólám lausn til inndælingar í styrk á bilinu 0,015 til 0,15 mg á hvern ml með einni af ofangreindum lausnum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3508 AD Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/109/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. október 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12. október 2021.