

 4. december 2024

 **PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Midazolam "Accordpharma", injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

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

31593

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Midazolam "Accordpharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder midazolamhydrochlorid svarende til 1 mg midazolam.

Hver 5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder midazolamhydrochlorid svarende til 5 mg midazolam.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 3,53 mg natrium (som natriumchlorid) pr. ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (målestreg pr. 0,1 ml)

Klar, farveløs til svagt gul opløsning med pH på mellem 2,9-3,7 og 270 mOsm/kg til 330 mOsm/kg osmolalitet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Midazolam "Accordpharma" er et korttidsvirkende søvninducerende lægemiddel, der er indiceret:

Til voksne:

* SEDATION MED BEVARET BEVIDSTHED før og under diagnostiske eller terapeutiske procedurer med eller uden lokalanæstesi
* ANÆSTESI
	+ Præmedikation før induktion af anæstesi
	+ Induktion af anæstesi
	+ Som sedativ komponent ved kombinationsanæstesi
* SEDATION PÅ INTENSIVAFDELINGER

Til børn:

* *Sedation med bevaret bevidsthed* før og under diagnostiske eller terapeutiske procedurer med eller uden lokalanæstesi
* *Anæstesi*
* Præmedikation før induktion af anæstesi
* *Sedation på intensivafdelinger*

**4.2 Dosering og administration**

Midazolam "Accordpharma" anbefales til administration hos voksne og børn på 12 år og derover.

Standarddosis

Midazolam er et potent, sedativt stof, som kræver dosistitrering og langsom administration. Det anbefales på det kraftigste at titrere dosis for at opnå den ønskede sedationsgrad på en sikker måde i henhold til klinisk behov, fysisk tilstand, alder og samtidig medicinering. Hos voksne over 60 år og hos svækkede eller kronisk syge patienter samt hos børn skal dosis bestemmes med forsigtighed, og den enkelte patients risikofaktorer skal tages i betragtning. Standarddoseringen fremgår af nedenstående tabel.

Yderligere oplysninger fremgår af teksten efter tabellen.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Indikation  | Voksne <60 år  | Voksne ≥60 år/svækkede eller kronisk syge  | Børn (≥12 år) |
| Sedation med bevaret bevidsthed   | *i.v.* Initialdosis: 2-2,5 mg Titreringsdosis: 1 mg Totaldosis 3,5-7,5 mg  | *i.v.* Initialdosis: 0,5-1 mg Titreringsdosis: 0,5-1 mgTotaldosis <3,5 mg  | *i.v.**samme som voksne.**i.m.* 0,05-0,15 mg/kg  |
| Anæstesi præmedikation  | *i.v.* 1-2 mg gentaget *i.m.* 0,07-0,1 mg/kg  | *i.v.* Initialdosis: 0,5 mg Langsom optitrering efter behov  *i.m.* 0,025-0,05 mg/kg  | *i.m.* 0,07-0,1 mg/kg  |
| Anæstesi induktion  | *i.v.* 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 uden præmedikation)  | *i.v.* 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 uden præmedikation)  |  |
| Sedativ komponent ved kombinations- anæstesi  | *i.v.* intermitterende doser a 0,03-0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusion a 0,03-0,1 mg/kg/t  | *i.v.* lavere doser end anbefalet til voksne <60 år  |  |
| Sedation på intensivafdeling  | *i.v.* Initialdosis: 0,03-0,3 mg/kg i stigninger på 1-2,5 mg Vedligeholdelsesdosis: 0,03-0,2 mg/kg/t  | i.v. Initial dosis: 0,05-0,2 mg/kgVedligeholdelsesdosis: 0,03-0,12 mg/kg/t |

Dosering ved sedation med bevaret bevidsthed

Til sedation med bevaret bevidsthed før diagnostisk og kirurgisk intervention administreres midazolam intravenøst. Dosis skal individualiseres og titreres og må ikke gives som en hurtig injektion eller som en enkelt bolusinjektion. Starten af sedation kan variere individuelt, afhængig af patientens fysiske tilstand og omstændighederne ved dosering (f.eks. administrationshastighed og dosisstørrelse). Om nødvendigt kan der gives efterfølgende doser efter individuelt behov. Virkningen indtræder ca. 2 minutter efter injektionen. Maksimal virkning opnås efter ca. 5 til 10 minutter.

*Voksne:*

Intravenøs injektion af midazolam skal gives langsomt med en hastighed på ca. 1 mg pr. 30 sekunder.

Hos *voksne under 60 år* er initialdosis 2 til 2,5 mg administreret 5 til 10 minutter før proceduren begynder. Alt efter behov kan der gives flere doser på 1 mg. Den gennemsnitlige totaldosis har varieret fra 3,5 til 7,5 mg. Normalt er det ikke nødvendigt med en totaldosis over 5 mg.

Hos voksne over 60 år samt svækkede og kronisk syge patienter skal initialdosis reduceres til 0,5-1 mg og administreres, 5-10 minutter før proceduren begynder. Ved behov kan der gives flere doser på 0,5 til 1 mg. Da peak-effekt kan opnås mindre hurtigt i disse patienter, skal yderligere midazolam titreres meget langsomt og forsigtigt. Normalt er det ikke nødvendigt med en totaldosis over 3.5 mg.

*Børn (≥12 år):*

*I.v. administration:* Midazolam skal titreres langsomt, indtil den ønskede kliniske effekt er opnået. Initialdosis af midazolam skal administreres over 2 til 3 minutter. Før en procedure påbegyndes, eller en dosis gentages, skal man vente yderligere 2 til 5 minutter for at kunne bedømme den sedative effekt fuldt ud. Hvis der er behov for yderligere sedation, fortsættes med titrering med små doser, indtil det ønskede sedationsniveau er nået.

* Pædiatriske patienter 12 år og derover: samme dosis som voksne.

*I.m. administration*: De anvendte doser spænder fra 0,05 til 0,15 mg/kg. Normalt er det ikke nødvendigt med en totaldosis over 10,0 mg. Denne administrationsvej bør kun bruges i undtagelsestilfælde.

Dosering ved anæstesi

Præmedikation

Præmedikation med midazolam kort før en procedure forårsager sedation (induktion af søvnighed eller omtågethed samt lindring af ængstelse) og præoperativ svækkelse af hukommelsen.

Midazolam kan også gives i kombination med antikolinergika. Til denne indikation bør midazolam administreres i.v. eller i.m., dybt i en stor muskel, 20 til 60 minutter før induktion af anæstesi. Det er nødvendigt med *omhyggelig observation af patienten* efter administration af præmedikation, da den interindividuelle følsomhed varierer, og der kan indtræffe symptomer på overdosering.

*Voksne:*

Til præoperativ sedation og til påvirkning af hukommelsen af præoperative hændelser er den anbefalede dosis til voksne med ASA Physical Status I & II og under 60 år *1-2 mg i.v. gentaget om nødvendigt eller* 0,07 til 0,1 mg/kg administreret i.m.

Dosis skal nedsættes og individualiseres, når midazolam gives til voksne over 60 år eller til svækkede eller kronisk syge patienter. *Den anbefalede i.v. initialdosis er 0,5 mg og bør optitreres langsomt efter behov.* Der anbefales en dosis på 0,025 til 0,05 mg/kg, administreret i.m. *I tilfælde af samtidig administration af narkotika skal midazolam-dosis reduceres.* Den normale dosis er 2 til 3 mg.

*Børn over 12 år og derover:*

*I.m. administration:* Denne indgivelsesmåde bør kun bruges i særlige tilfælde, da intramuskulær injektion er smertefuld.

En dosis på 0,07 til 0,1 mg/kg midazolam indgivet intramuskulært har vist sig at være effektiv og sikker.

Induktion

*Voksne:*

Hvis midazolam anvendes til induktion af anæstesi, før der er givet andre anæstetika, varierer det individuelle respons. Dosis skal titreres til den ønskede effekt i henhold til patientens alder og kliniske tilstand. Hvis midazolam anvendes før eller i kombination med andre i.v. eller inhalationsstoffer til induktion af anæstesi, skal initialdosis af hvert stof nedsættes væsentligt, *til tider til så lavt som 25 % af initialdosis af det enkelte stof.*

Det ønskede anæstesiniveau nås ved trinvis titrering. Den intravenøse induktionsdosis af midazolam skal gives langsomt med små dosisøgninger. Hver dosisøgning på højst 5 mg skal injiceres over 20 til 30 sekunder med 2 minutters mellemrum mellem på hinanden følgende dosisøgninger.

Til *præmedicinerede voksne under 60 år* er en i.v. dosis på 0,15 til 0,2 mg/kg normalt tilstrækkelig.

* Til *ikke præmedicinerede voksne under 60 år* skal dosis måske være højere (0,3 til 0,35 mg/kg i.v.). Om nødvendigt kan der anvendes stigninger på ca. 25 % af patientens initialdosis for at fuldende induktionen. Alternativt kan induktionen fuldføres med inhalationsanæstetika. I resistente tilfælde kan der anvendes op til 0,6 mg/kg til induktion, men så store doser kan forsinke restitutionen.
* Til *præmedicinerede voksne over 60 år og til svækkede eller kronisk syge patienter* bør dosis reduceres signifikant, f.eks. ned til 0,05 til 0,15 mg/kg administreret i.v. over 20 til 30 sekunder, hvor der ventes 2 minutter for fuld effekt.
* *Ikke præmedicinerede voksne over 60 år* behøver normalt mere midazolam til induktion. Der anbefales en initialdosis på 0,15 til 0,3 mg/kg. Ikke præmedicinerede patienter med svære systemiske sygdomme eller anden svækkelse behøver normalt mindre midazolam til induktion. En initialdosis på 0,15 til 0,25 mg/kg er normalt tilstrækkelig.

Sedativ komponent ved kombinationsanæstesi

*Voksne:*

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

Til voksne over 60 år samt 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 bolus, afhængig af klinisk behov, fysisk tilstand, alder og ledsagende medicin (se pkt. 4.5).

*Voksne:*

I.v. initialdosis: Der skal gives 0,03 til 0,3 mg/kg langsomt og inkrementelt. Hver dosisøgning på 1 til 2,5 mg skal injiceres over 20 til 30 sekunder med 2 minutters interval mellem to successive doser. Hos hypovolæmiske, karkontraherede eller hypotermiske patienter skal initialdosis reduceres eller udelades.

Når midazolam gives sammen med potente analgetika, skal de sidstnævnte administreres først, så den sedative effekt af midazolam kan titreres sikkert oven i den sedation, som skyldes analgetika.

I.v. vedligeholdelsesdosis: Dosis kan variere fra 0,03 til 0,2 mg/kg/time. Hos hypovolæmiske, karkontraherede eller hypotermiske patienter skal vedligeholdelsesdosis reduceres. Sedationsniveauet skal bedømmes regelmæssigt. Efter lang tids sedation kan der udvikles tolerans, og det kan blive nødvendigt at øge dosis.

*Børn 12 år og derover:*

Hos intuberede og ventilerede pædiatriske patienter bør en begyndelsesdosis på 0,05 til 0,2 mg/kg i.v. indgives langsomt over mindst 2-3 minutter for at etablere den ønskede kliniske virkning. Midazolam bør ikke indgives som en hurtig, intravenøs dosis. Begyndelsesdosis efterfølges af en kontinuerlig i.v. infusion med 0,03 til 0,12 mg/kg/time (0,5-2 µg/kg/min.). Infusionshastigheden kan øges eller reduceres (sædvanligvis med 25 % af den initiale eller efterfølgende infusionshastighed) efter behov, eller supplerende intravenøse doser af midazolam kan indgives for at øge eller vedligeholde den ønskede virkning.

Ved starten af en infusion med midazolam til hæmodynamisk kompromitterede patienter bør den sædvanlige begyndelsesdosis titreres i små dosisøgninger, og patienten bør monitoreres for hæmodynamisk ustabilitet, f.eks. hypotension. Disse patienter er også sårbare over for midazolams respi­rationsdeprimerende virkning, og de har behov for omhyggelig monitorering af respirations­frekvens og oxygensaturation.

Brug i særlige patientpopulationer:

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan midazolam ledsages af mere udtalt og langvarig sedation, eventuelt inklusive klinisk relevant respirationsdepression og kardiovaskulær depression. Midazolam bør derfor doseres omhyggeligt hos denne patientpopulation og titreres for den ønskede effekt (se pkt. 4.4). Hos patienter med nyresvigt (kreatininclearance <10 ml/min) er farmakokinetikken af ubundet midazolam efter en enkelt i.v. dosis svarende til den, der er indberettet hos raske frivillige. Efter langvarig infusion til patienter på intensivafdeling var den gennemsnitlige varighed af den sedative virkning i nyresvigtpopulationen dog betydeligt øget, højst sandsynligt på grund af akkumulering af 1'-hydroxymidazolam glucuronid (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Nedsat leverfunktion reducerer clearance af i.v. midazolam med en efterfølgende stigning i terminal halveringstid. Den kliniske effekt vil derfor nødvendigvis være stærkere og forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion. Den påkrævede midazolamdosis skal derfor muligvis reduceres, og der bør etableres omhyggelig monitorering af vitale tegn (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Midazolam "Accordpharma" bør ikke gives til børn under 12 år, fordi måleangivelsen på den fyldte injektionssprøjte ikke tillader en nøjagtig administration af produktet til denne population. Der findes dog andre midazolam-formuleringer tilgængelige til brug i denne population.

**Når mængden af lægemidlet, der skal injiceres, skal justeres baseret på patientens legemsvægt, anvendes de målestregsinddelte, fyldte injektionssprøjter til at opnå det krævede volumen ved at bortskaffe overskydende lægemiddel inden injektion i tilfælde af injektion med i.v. eller i.m. bolusinjektion.**

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for midazolam, benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Brug af dette lægemiddel til sedation med bevaret bevidsthed hos patienter med svært respirationssvigt eller akut respirationsdepression.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Midazolam bør kun administreres af erfarne læger på afdelinger, der er fuldt udstyret til monitorering og støtte af de respiratoriske og kardiovaskulære funktioner, og af personale, der er specifikt uddannet i at genkende og håndtere forventede bivirkninger, herunder hjertelungeredning. Der er indberettet svære kardiorespiratoriske bivirkninger. De har inkluderet respirationsdepression, apnø, respirationsstop og/eller hjertestop. Der er større risiko for disse livstruende hændelser, hvis injektionen gives for hurtigt, eller hvis der anvendes for høj dosis (se pkt. 4.8).

Benzodiazepiner frarådes som primær behandling af psykotisk sygdom.

Der skal udvises forsigtighed, når midazolam administreres til patienter med nedsat respiratorisk funktion.

Når midazolam anvendes til præmedikation, er det obligatorisk at observere patienten omhyggeligt efter administrationen, da den interindividuelle følsomhed varierer, og der kan forekomme overdoseringssymptomer.

Der skal udvises særlig forsigtighed, når midazolam administreres til højrisikopatienter:

* voksne over 60 år
* kronisk syge eller svækkede patienter, f.eks.
* patienter med kronisk respirationsinsufficiens
* patienter med kronisk nyresvigt, nedsat leverfunktion (benzodiazepiner kan fremskynde eller forværre encefalopati hos patienter med svær leverinsufficiens) eller med nedsat hjertefunktion.
* børn, især børn med ustabil hjerte-karfunktion.

Højrisikopatienter skal have lavere doser (se pkt. 4.2), og de bør monitoreres kontinuerligt for tidlige tegn på ændringer af vitale funktioner.

Som for alle stoffer med CNS-deprimerende og/eller muskelrelakserende egenskaber skal der iagttages særlig forsigtighed, når midazolam administreres til patienter med myasthenia gravis.

*Tolerans*

Der er indberettet tab af effekt, når midazolam blev anvendt til langtidssedation på intensivafdelinger.

*Afhængighed*

Når midazolam anvendes til langtidssedation på intensivafdelinger, bør det erindres, at der kan udvikles fysisk afhængighed af midazolam. Risikoen for afhængighed tiltager med dosis og behandlingsvarighed. Risikoen er også større hos patienter med alkohol- og/eller lægemiddelmisbrug i anamnesen (se pkt. 4.8).

*Abstinenssymptomer*

Der kan udvikles fysisk afhængighed under langvarig behandling med midazolam på intensivafdelinger. Derfor vil pludselig seponering af behandlingen blive ledsaget af abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan forekomme: hovedpine, diarré, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, rastløshed, konfusion, irritabilitet, søvnforstyrrelser, humørudsving, hallucinationer og krampeanfald. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: depersonalisation, følelsesløshed og prikken i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt. Da risikoen for abstinenssymptomer er større efter pludselig seponering af behandlingen, anbefales det at nedsætte dosis gradvist.

*Amnesi*

Der kan forekomme anterograd amnesi ved terapeutiske doser, (denne effekt er ofte meget ønskelig i situationer som før og under kirurgiske og diagnostiske procedurer), og varigheden er direkte relateret til den administrerede dosis, hvor risikoen øges ved højere doser. Forlænget amnesi kan give problemer for ambulante patienter, der udskrives efter intervention. Patienter, som har fået midazolam parenteralt, bør kun forlade sygehuset eller konsultationen, hvis de ledsages af en person.

*Paradokseffekt*

Der er indberetninger om forekomst af paradokseffekter som agitation, irritabilitet, ufrivillige bevægelser (inklusive toniske/kloniske krampeanfald og muskeltremor), hyperaktivitet, hostilitet, vrangforestilling, vrede, aggressivitet, angst, mareridt, hallucinationer, psykose, upassende adfærd og andre adfærdsmæssige bivirkninger, paroksysmal opstemthed og fysisk overgreb ved brug af midazolam. Disse reaktioner kan forekomme efter høje doser, og/eller når injektionen gives hurtigt. Den højeste forekomst af sådanne reaktioner er indberettet hos børn og ældre. Hvis dette er tilfældet, bør det overvejes at seponere lægemidlet.

*Ændret elimination af midazolam*

Eliminationen af midazolam kan ændre sig hos patienter, der får præparater, der hæmmer eller inducerer CYP3A4, *og midazolamdosis skal muligvis justeres i henhold til dette* (se pkt. 4.5).

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

*Søvnapnø*

Midazolam-injektion skal bruges med ekstrem forsigtighed hos patienter med søvnapnø-syndrom, og patienter skal overvåges regelmæssigt.

*Samtidig brug af alkohol/CNS-sedativer:*

Samtidig brug af midazolam og alkohol og/eller CNS-sedativer skal undgås.

Ved en sådan samtidig brug risikeres en forstærkning af midazolams kliniske effekt, herunder alvorlig sedation, der kan resultere i koma eller dødelig udgang eller klinisk relevant respirationsdepression (se pkt. 4.5).

*Alkohol- eller lægemiddelmisbrug i anamnesen:*

Midazolam bør, som andre benzodiazepiner, ikke anvendes til patienter med alkohol- og/eller lægemiddelmisbrug i anamnesen.

Udskrivningskriterier

Patienter, der har fået midazolam, bør kun forlade sygehuset eller konsultationen, hvis det anbefales af den behandlende læge, og hvis patienten ledsages af en person. Det anbefales, at patienten ledsages ved hjemkomsten efter udskrivning.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis. Det vil sige, at det stort set er natriumfrit.

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

*Farmakokinetiske interaktioner*

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

Hæmmere og inducere af CYP3A kan potentielt øge og nedsætte plasmakoncentrationerne og dermed effekten af midazolam, som derfor kræver en forholdsmæssig dosisjustering.

Farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-hæmmere eller -inducere er mere udtalte for peroral end i.v. midazolam, i særdeleshed fordi CYP3A4 også findes i den øvre mave-tarm-kanal. Det er fordi både den systemiske clearance og biotilgængeligheden vil være ændret for den perorale rute, mens det kun er ændringen i den systemiske clearance, der vil være gældende for den parenterale rute.

Efter en enkelt dosis i.v. midazolam vil konsekvensen for den maksimale kliniske effekt være mindre pga. CYP3A4-hæmningen, mens effektens varighed kan være forlænget. Efter længerevarende dosering af midazolam vil både styrken og varigheden af effekten dog være forhøjet ved forekomst af CYP3A4-hæmning.

Der findes ingen tilgængelige undersøgelser af CYP3A4-modulering af farmakokinetikken for midazolam efter rektal og intramuskulær administration. Det forventes, at disse interaktioner vil være mindre udtalte for den rektale vej end for den orale vej, fordi mave-tarmkanalen er omgået, hvorimod virkningerne af CYP3A4-modulation efter i.m. administration ikke burde afvige væsentligt fra dem, der blev set med i.v. midazolam.

Det anbefales derfor at monitorere den kliniske effekt og de vitale tegn omhyggeligt under brugen af midazolam, idet der tages hensyn til, at de kan være kraftigere og vare længere efter samtidig administration af en CYP3A4-hæmmer, hvis det kun gives en gang. Administration af høje doser eller langvarige infusioner af midazolam til patienter, der får stærke CYP3A4-hæmmere, f.eks. på intensivafdelinger, kan især resultere i langvarig hypnotisk effekt, forsinket restitution og respirationsdepression og derfor kræve dosisjustering.

Hvad angår induktionen, skal det tages med i overvejelserne, at induktionsprocessen kræver adskillige dage for at nå den maksimale virkning og spredning. I modsætning til en behandling over flere dage med et induktionsmiddel forventes en kortvarig behandling at resultere i mindre udtalte lægemiddelinteraktioner (DDI) med midazolam.

For stærke induktionsmidler kan en relevant induktion alligevel ikke udelukkes efter kortvarig behandling.

Midazolam menes ikke at ændre andre lægemidlers farmakokinetik.

Midazolams virkning kan være svagere og mere kortvarig, når det administreres sammen med en CYP3A-inducer, og en højere dosis kan være påkrævet.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A:

*Azol-antimykotika:*

* Ketoconazol forøger plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 5 gange, mens den terminale halveringstid forøges ca. 3 gange. Hvis parenteral midazolam gives samtidigt med den stærke CYP3A-hæmmer ketoconazol, skal det ske på en intensivafdeling eller i lignende omgivelser, hvor der kan foretages omhyggelig klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Forskudt dosering og dosisjustering skal overvejes, især hvis der gives mere end en enkelt i.v. dosis midazolam. Det samme gør sig gældende for andre azolantimykotika (se følgende), da der er indberettet forøget sedationseffekt af i.v. midazolam, selvom det er i mindre omfang.
* Voriconazol forøger eksponeringen af intravenøs midazolam 3 gange, mens eliminationshalveringstiden er forhøjet ca. 3 gange
* Fluconazol og itraconazol forøger begge plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 2-3 gange i forbindelse med en stigning i den terminale halveringstid 2,4 gange for itraconazol og 1,5 gange for fluconazol.
* Posaconazol forøger plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam ca. 2 gange.

Det skal erindres, at hvis midazolam administreres peroralt, vil dets eksponering være drastisk højere end de ovennævntes, især med ketoconazol, itraconazol og voriconazol.

Midazolam-injektion er ikke indiceret til peroral administration.

*Makrolidantibiotika*

* Erytromycin førte til en forøgelse af plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam på ca. 1,6 til 2 gange i forbindelse med en forøgelse af den terminale halveringstid af midazolam på 1,5 til 1,8 gange
* Clarithromycin forøgede plasmakoncentrationerne af midazolam op til 2,5 gange i forbindelse med en forøgelse af den terminale halveringstid på 1,5 til 2 gange.

Yderligere oplysninger om peroral midazolam

* Telithromycin forøger plasmakoncentrationerne af peroral midazolam 6 gange.
* Roxithromycin: Der findes ingen oplysninger om roxithromycin med i.v. midazolam, men den milde effekt på den terminale halveringstid for perorale midazolamtabletter, der forøges med 30 %, indikerer, at roxithromycins effekt på intravenøs midazolam vil være lille.

*Intravenøs anæstesi*

* Disponering af intravenøs midazolam blev også ændret af intravenøs propofol (AUC og halveringstid steg med 1,6 gange).

*Protease-hæmmere*

* Saquinavir og andre HIV-proteasehæmmere: Samtidig administration af proteasehæmmere kan forårsage en stor stigning i midazolamkoncentrationen. Ved samtidig administration af ritonavir-boosted lopinavir forøges plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 5,4 gange, og der ses en lignende forøgelse i den terminale halveringstid. Hvis parenteral midazolam administreres i kombination med HIV-proteasehæmmere, skal behandlingen følge beskrivelsen i ovenstående afsnit for azolantimykotika, ketoconazol.
* HCV-proteasehæmmere: Boceprevir og telaprevir reducerer midazolam-clearance. Denne virkning resulterede i en 3,4 gange stigning i midazolam AUC efter i.v.-administration og forlængede dets eliminationshalveringstid 4 gange.

Yderligere oplysninger om peroral midazolam

* Baseret på data for andre CYP3A4-hæmmere forventes plasmakoncentrationerne af midazolam at være signifikant højere ved peroral administration af midazolam. Proteasehæmmere bør derfor ikke gives samtidigt med peroral midazolam.

*Calciumantagonister*

* Diltiazem: En enkelt dosis diltiazem, der blev givet til patienter, som gennemgik bypass-operation, forøgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam med ca. 25 %, og den terminale halveringstid blev forøget 43 %. Dette var mindre end den 4-foldige stigning, der blev set efter peroral administration af midazolam.

Yderligere oplysninger om peroral midazolam

* Verapamil forøgede plasmakoncentrationerne af peroral midazolam 3 gange. Den terminale halveringstid for midazolam blev øget med 41 %.

*Forskellige lægemidler/naturlægemidler*

* Atorvastatin forøger plasmakoncentrationerne af i.v. midazolam 1,4 gange sammenlignet med kontrolgruppen.
* Intravenøs fentanyl er en svag hæmmer af midazolams elimination: AUC og halveringstid for i.v. midazolam blev forøget 1,5 gange ved tilstedeværelsen af fentanyl.

Yderligere oplysninger om peroral midazolam

* Nefazodon forøgede plasmakoncentrationen af peroral midazolam 4,6 gange med en øgning af den terminale halveringstid på 1,6 gange.
* Tyrosinkinase-hæmmere har vist sig at være potente hæmmere af CYP3A4 *in vitro* (imatinib, lapatinib) eller *in vivo* (idelalisib). Oral midazolam-eksponering blev øget gennemsnitligt 5,4 gange efter samtidig administration af idelalisib.
* NK1-receptorantagonister (aprepitant, netupitant, casoprepitant) forøgede dosisafhængigt plasmakoncentrationen af peroral midazolam op til omkring 2,5-3,5 gange og øgede terminal halveringstid med ca. 1,5-2 gange.
* For en række lægemidler eller naturlægemidler blev der observeret en svag interaktion med eliminering af midazolam med samtidige ændringer i eksponeringen (<2 gange ændring i AUC) (everolimus, ciclosporin, simeprevir, propiverin). Disse svage interaktioner forventes at blive yderligere svækket efter intravenøs administration.

*Lægemidler, der inducerer CYP3A*

* Rifampicin nedsatte plasmakoncentrationen af intravenøs midazolam med ca. 60 % efter 7 dage med rifampicin 600 mg én gang dagligt. Den terminale halveringstid var formindsket ca. 50-60 %.
* Ticagrelor er en svag CYP3A-inducer og har kun små virkninger på eksponering af midazolam (-12 %) og 4-hydroxymidazolam (-23 %).

Yderligere oplysninger om peroral midazolam

* Rifampicin nedsatte plasmakoncentrationen af peroral midazolam med 96 % hos raske individer, og dets psykomotoriske effekt var næsten gået helt tabt.
* Carbamazepin, phenytoin: Gentagne doser carbamezepin eller phenytoin førte til en reducering i plasmakoncentration af peroral midazolam på op til 90 % og en forkortelse af den terminale halveringstid på ca. 60 %.
* Den meget stærke CYP3A4-induktion, der blev set efter mitotan eller enzalutamid, resulterede i et markant og langvarigt fald i midazolam-niveauer hos kræftpatienter. AUC for peroralt administreret midazolam blev reduceret til hhv. 5 % og 14 % af de normale værdier.
* Clobazam og efavirenz er svage inducere af midazolam-metabolisme og reducerer AUC for moderstoffet med ca. 30 %. Der er en deraf følgende 4-5-foldig stigning i forholdet mellem den aktive metabolit (1'-hydroxymidazolam) og moderstoffet, men den kliniske betydning heraf er ukendt.
* Vemurafenib modulerer CYP-isozymer og inducerer CYP3A4 i let grad: Administration med gentagen dosering resulterede i et gennemsnitligt fald i peroral midazolam-eksponering på 39 % (op til 80 % hos enkeltindivider).

*Naturlægemidler og fødevarer*

* Prikbladet perikon nedsatte plasmakoncentrationerne af midazolam med ca. 20-40 %, forbundet med en nedsættelse af den terminale halveringstid på ca. 15-17 %. Den CYP3A4-inducerende effekt kan variere afhængigt af det specifikke perikumekstrakt.

Yderligere oplysninger om peroral midazolam

* Quercetin (også en bestanddel i ginkgo biloba) og panax ginseng har begge svage enzyminducerende virkninger og reducerede eksponering for midazolam efter peroral administration med ca. 20-30 %.

*Akut proteinfraktionering*

* Valproinsyre: Forøget koncentration af frit midazolam på grund af fraktionering fra steder med plasmaproteinbinding med valproinsyre kan ikke udelukkes, selvom den kliniske relevans af en sådan interaktion ikke er kendt.

*Farmakodynamik*

Lægemiddelinteraktioner (DDI):

Samtidig administration af midazolam med andre sedativa/hypnotika og CNS-depressiva, herunder alkohol, vil sandsynligvis føre til forstærket sedation og kardiorespiratorisk depression.

Det kan omfatte opioider (når de anvendes som analgetika, hostemidler eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner anvendt som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedative antidepressiva, ikke nye H1-antihistaminer og centralt virkende antihypertensiva.

Alkohol kan forstærke midazolams sedative effekt markant. Indtagelse af alkohol bør undgås ved administration af midazolam (se pkt. 4.4).

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om midazolam til at vurdere dets sikkerhed under graviditet. Dyreforsøg indicerer ikke teratogen effekt, men som for andre benzodiazepiner er der set føtotoksicitet. Der foreligger ikke data for eksponerede graviditeter for de første to trimestre af graviditeten. Der er tegn på en øget risiko for medfødt misdannelse i forbindelse med brugen af benzodiazepiner i første trimester af graviditeten.

Der er indberetninger om, at administration af høje midazolam-doser i det sidste trimester af graviditeten, under fødslen eller til induktion af anæstesi ved kejsersnit medførte bivirkninger hos moderen eller fosteret (risiko for aspiration hos moderen, uregelmæssig hjertefrekvens hos fosteret samt hypotoni, dårlig sutteevne, hypotermi og respirations­depression hos det nyfødte barn).

Der er endvidere risiko for, at børn født af mødre, der har fået langvarig behandling med benzodiazepiner i det sene stadium af graviditeten, kan have udviklet fysisk afhængighed og har risiko for at få abstinenssymptomer i den postnatale periode. Som følge heraf bør midazolam ikke anvendes under graviditet, medmindre det er bydende nødvendigt. Det bør især undgås ved kejsersnit.

Hvis midazolam skal anvendes i forbindelse med kirurgi, når fødslen nærmer sig, skal risikoen for nyfødte tages i betragtning.

Amning

Midazolam udskilles i brystmælk i små mængder. Ammende mødre skal rådes til at afbryde amningen i 24 timer efter administration af midazolam.

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

Mærkning

Midazolam påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad.

Sedation, amnesi, nedsat opmærksomhed og nedsat muskelfunktion kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad. Før brug af midazolam skal patienten advares om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før der er opnået fuldstændig restitution. Lægen skal tage stilling til, hvornår disse aktiviteter kan genoptages. Det anbefales, at patienten ledsages ved hjemkomsten efter udskrivning.

Ved for lidt søvn eller ved indtagelse af alkohol kan sandsynligheden for nedsat agtpågivenhed øges.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er indberettet (*hyppighed ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data*) ved injektion af midazolam:

Hyppighedskategorierne er som følger:

Meget almindelig: ≥1/10

Almindelig ≥1/100 til <1/10

Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100

Sjælden (≥1/10.000 til </1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |
| --- |
| *Immunsystemet* |
| Hyppighed ikke kendt | Overfølsomhed, angioødem, anafylaktisk chok |
| *Psykiske forstyrrelser* |
| Hyppighed ikke kendt | Konfusion, desorientering, følelsesmæssige og humørmæssige forstyrrelser, ændringer i libido Paradoksreaktioner, heriblandt agitation\*, hostilitet\*, vrede\*, aggressivitet\*, paroksymal ophidselse\*, rastløshed\*, irritabilitet\*, nervøsitet\*, angst\*, mareridt\*, unormale drømme\*, hallucinationer\*, psykoser\*, upassende adfærd\* og andre negative adfærdsmæssige påvirkningerLægemiddelafhængighed og abstinenssyndromMisbrug |
| *Nervesystemet* |
| Hyppighed ikke kendt | Ufrivillige bevægelser (inklusive toniske-kloniske bevægelser og muskeltremor)\*, hyperaktivitetSedation (forlænget og postoperativ), nedsat opmærksomhed, somnolens, hovedpine, svimmelhed, ataksi, anterograd amnesi\*\*, hvis varighed er direkte relateret til den administrerede dosis Abstinenskramper |
| *Hjerte* |
| Hyppighed ikke kendt | Hjertestop, bradykardi, Kounis syndrom\*\*\*\* |
| *Vaskulære sygdomme* |
| Hyppighed ikke kendt | Hypotension, vasodilation, tromboflebitis, trombose |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| Hyppighed ikke kendt | Respirationsdepression, apnø, respirationsophør, dyspnø og laryngospasme, hikke |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Hyppighed ikke kendt | Kvalme, opkastning, obstipation, mundtørhed |
| *Hud og subkutane væv*  |
| Hyppighed ikke kendt | Hududslæt, urticaria, pruritus |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Hyppighed ikke kendt | Træthed, erytem og smerter ved injektionsstedet |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer*  |
| Hyppighed ikke kendt | Fald, frakturer\*\*\* |
| *Sociale forhold* |
| Hyppighed ikke kendt | Overgreb\* |

\* Sådanne paradoksale lægemiddelreaktioner er især indberettet hos børn og ældre (se pkt. 4.4).

\*\* Der kan stadig være anterograd amnesi til stede efter proceduren, og der er indberettet enkeltstående tilfælde af forlænget amnesi (se pkt. 4.4).

Afhængighed: Brug af midazolam – selv i terapeutiske doser – kan medføre udvikling af fysisk afhængighed. Efter langvarig i.v. administration kan seponering, især pludselig seponering, være ledsaget af abstinenssymptomer, inklusive abstinenskramper (se pkt. 4.4). Der er indberetninger om misbrug.

\*\*\* Der har været indberetninger om fald og frakturer hos benzodiazepinbrugere. Risikoen for fald og frakturer er øget hos patienter, der samtidig tager sedativer (inklusive alkoholiske drikke) og hos ældre patienter.

\*\*\*\* navnlig efter parenteral administration

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

Der er forekommet svære kardiorespiratoriske bivirkninger. Der er større risiko for livstruende hændelser hos voksne over 60 år og hos patienter med allerede tilstedeværende respirationsinsufficiens eller nedsat hjertefunktion, særligt når injektionen gives for hurtigt, og når 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:

Ligesom andre benzodiazepiner forårsager midazolam almindeligvis døsighed, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering af midazolam er sjældent livstruende, hvis lægemidlet tages alene, men kan føre til arefleksi, apnø, hypotension, kardiorespiratorisk depression og i sjældne tilfælde til koma. Hvis koma forekommer, varer den normalt i få timer, men kan være mere langvarig og cyklisk, særligt hos ældre patienter. Benzodiazepiners respirationsdepressive effekt er mere alvorlig hos patienter med respiratoriske sygdomme.

Benzodiazepiner øger effekten af andre CNS-hæmmere herunder alkohol.

Behandling:

Overvåg patientens vitalfunktioner og udfør understøttende behandling i henhold til patientens kliniske tilstand. Patienter kan især have behov for systematisk behandling af kardiorespiratoriske virkninger og CNS-virkninger.

Hvis det er indtaget peroralt, bør yderligere absorption forhindres ved anvendelse af en hensigtsmæssig metode, f.eks. behandling med aktivt kul inden for 1-2 timer. Hvis der anvendes aktivt kul, er beskyttelse af luftvejene nødvendig hos døsige patienter. I tilfælde af samtidig indtagelse af andre lægemidler kan ventrikelskylning overvejes, men bør ikke foretages rutinemæssigt.

Hvis CNS-depression er alvorlig, kan anvendelse af flumazenil (en benzodiazepin­antagonist) overvejes.

Flumazenil må kun administreres under nøje monitorerede forhold. Det har en kort halveringstid (ca. en time), og patienter, der har fået flumazenil, skal derfor overvåges, efter effekten er forsvundet. Flumazenil skal anvendes med ekstrem forsigtighed i nærvær af lægemidler, der reducerer krampetærsklen (f.eks. tricycliske antidepressiva). Se produktresuméet for flumazenil for yderligere information om korrekt anvendelse af dette lægemiddel.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotika og sedativa (benzodiazepinderivater), ATC-kode: N05CD08.

Virkningsmekanisme

Benzodiazepiners centrale handlinger medieres gennem en forøgelse af den GABAerge neurotransmission ved inhiberende synapser. Ved tilstedeværelsen af benzodiazepiner forbedres GABA-receptorens affinitet for neurotransmitteren gennem positiv allosterisk modifikation, hvilket resulterer i en forøget virkning af frigivet GABA på den postsynaptiske strøm af transmembrane chloridioner.

Kemisk midazolam er et derivat af imidazobenzodiazepingruppen. Den frie base er et lipofilt stof med lav vandopløselighed. Det basiske kvælstofatom i position 2 i imidazobenzodiazepinringen gør det aktive stof i midazolam i stand til at danne vandopløselige salte med syrer. Saltene danner en stabil og veltolereret opløsning til injektion. Dette sammen med hurtig metabolisk transformation er årsagen til hurtigt indsættende virkning og kort virkningsvarighed. Midazolam har et bredt terapeutisk interval på grund af dets lave toksicitet.

Farmakodynamisk virkning

Midazolam har en søvninducerende og sedativ effekt, der er karakteriseret ved hurtigt indsættende virkning og kort varighed. Det virker også anxiolytisk, antikonvulsivt og muskelrelakserende. Midazolam forringer den psykomotoriske funktion efter enkeltdosis og/eller flere doser, men forårsager minimale hæmodynamiske ændringer.

Efter intramuskulær eller intravenøs administration optræder der anterograd amnesi af kort varighed (patienten husker ikke hændelser, som indtraf under den maksimale aktivitet af stoffet).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

*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 %.

Fordeling

Når midazolam injiceres intravenøst, viser plasmakoncentrationstidskurven en eller to distinkte distributionsfaser. Distributionsvolumen i *steady-state* er 0,7-1,2 l/kg. 96–98 % midazolam bindes til plasmaproteiner. Hovedfraktionen af plasmaproteinbindingen skyldes albumin. Der er en langsom og insignifikant passage af midazolam over i cerebrospinal­væsken. Det er vist, at midazolam langsomt passerer placenta hos mennesker og indgår i den føtale cirkulation. Der findes små mængder midazolam i human mælk. Midazolam er ikke et substrat for lægemiddeltransportører.

Biotransformation

Midazolam udskilles næsten fuldstændigt ved biotransformation. Den del af dosis, som elimineres af leveren, er beregnet til 30-60 %. Midazolam hydroxyleres af cytokrom P450 CYP3A4 og CYP3A5 isozymer, og hovedmetabolitten i urin og plasma er 1’-hydroxy­midazolam (også kendt som alfa-hydroxymidazolam). Plasmakoncentrationerne af 1'-hydroxymidazolam er 12 % af moderstoffets. 1'-hydroxymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrager kun minimalt (ca. 10 %) til virkningerne af intravenøs midazolam.

Elimination

Hos unge raske frivillige varierer midazolams eliminationshalveringstid mellem 1,5 og 2,5 timer. Eliminationshalveringstiden af metabolitten er under 1 time. Efter administration af midazolam falder koncentrationen af moderstoffet og hovedmetabolitten derfor parallelt. Midazolams plasmaclearance er 300–500 ml/min. Midazolams metabolitter udskilles hovedsageligt renalt (60-80 % af den injicerede dosis) og genfindes som glucurokonjugeret 1'-hydroxymidazolam. Mindre end 1 % af dosis genfindes i urinen som uomdannet lægemiddel. Eliminationshalveringstiden for alfa-hydroxy-midazolam er kortere end 1 time.

Når midazolam gives som i.v. infusion, er dets eliminationskinetik ikke forskellig fra kinetikken efter en bolusinjektion. Gentagne indgivelser af midazolam inducerer ikke lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Farmakokinetik hos særlige populationer

*Ældre*

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

*Børn*

Eliminationshalveringstiden efter i.v. administration er kortere hos børn i alderen 3-10 år (1-1,5 time) sammenlignet med voksne. Forskellen er forenelig med en øget metabolisk clearance hos børn.

*Nyfødte*

Hos nyfødte er eliminationshalveringstiden i gennemsnit 6-12 timer, formentlig på grund af leverumodenhed, og clearance er nedsat (se pkt. 4.4). Nyfødte med asfyksi-relateret nedsat lever- og nyrefunktion er i risiko for at generere uventet høj midazolam­koncentration i serum på grund af en markant nedsat og variabel clearance (se pkt. 4.4).

*Adipøse patienter*

Middel-eliminationshalveringstiden hos adipøse patienter er længere end hos ikke-adipøse patienter (5,9 vs. 2,3 timer). Det skyldes en stigning på ca. 50 % i distributionsvolumen, korrigeret for samlet legemsvægt. Clearance er ikke markant forskellig hos adipøse og ikke adipøse patienter.

*Patienter med leverinsufficiens*

Clearance hos cirrhotiske patienter kan være nedsat, og eliminationen kan være længere sammenlignet med raske frivillige (se pkt. 4.4).

*Patienter med nyreinsufficiens*

Farmakokinetikken for ubundet midazolam ændres ikke hos patienter med svær nyreinsufficiens. Midazolams farmakologisk mildt aktive hovedmetabolit, 1'-hydroxy­midazolamglucuronid, som udskilles gennem nyrerne, akkumuleres hos patienter med svær nyreinsufficiens. Denne ophobning kan give en langvarig sedation. Midazolam bør derfor administreres omhyggeligt og titreres til den ønskede effekt (se pkt. 4.4).

*Kritisk syge patienter*

Midazolams eliminationshalveringstid forlænges op til seks gange hos kritisk syge patienter.

*Patienter med hjerteinsufficiens*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen non-kliniske data af relevans for den ordinerende læge, som ikke allerede findes i produktresuméets øvrige afsnit.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumklorid

Saltsyre, koncentreret (til opløsningsmiddel og pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Midazolam "Accordpharma" må ikke fortyndes med 6 % v/v dextran (med 0,9 % natriumklorid) i glucose.

Midazolam "Accordpharma" må ikke blandes med alkaliske opløsninger til injektion. Midazolam udfældes i opløsninger, der indeholder hydrogencarbonat.

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

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

*Holdbarhed efter fortynding*

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 15-25 °C eller i 3 dage ved 2-8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser sker på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevar i yderkarton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsforhold af det fortyndede produkt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml fyldt injektionssprøjte af klart glas med målestreger (graduering pr. 0,1 ml) med stempelstopper af bromobutyl, nålehætte af styren-butadien og stempelstang af polypropylen. Den fyldte injektionssprøjte af glas er pakket i en yderkarton.

Pakningsstørrelser: 1 fyldt injektionssprøjte

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Forligelig med følgende opløsninger til infusion

* + - * natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning
			* glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning
			* glucose 100 mg/ml (10 %) opløsning
			* fructose 50 mg/ml (5 %) opløsning
			* Ringers opløsning
			* Hartmanns opløsning

Midazolam "Accordpharma" er kun til engangsbrug. Alt overskydende indhold skal bortskaffes. Det frarådes at bruge dette præparat til flere administrationer hos samme eller forskellige patienter.

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

Opløsningen til injektion eller infusion skal kontrolleres visuelt inden administration. Der må kun anvendes opløsninger uden synlige partikler.

Midazolam "Accordpharma" injektionsopløsning kan ved vedvarende, intravenøs infusion fortyndes i forholdet 0,015 til 0,15 mg pr. ml med én af de ovenstående opløsninger.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62554

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2024