

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Midazolam B. Braun 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning eller rektalvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg midazolam
(som midazolamhydroklorid, 5,56 mg)

Én ampulle med 1 ml inneholder 5 mg midazolam
(som midazolamhydroklorid, 5,56 mg)

Én ampulle med 3 ml inneholder 15 mg midazolam
(som midazolamhydroklorid, 16,68 mg)

Én ampulle med 10 ml inneholder 50 mg midazolam
(som midazolamhydroklorid, 55,6 mg)

Hjelpestoffer med kjent effekt: natrium 2,2 mg/ml
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning eller rektalvæske, oppløsning
Klar, fargeløs, vannholdig oppløsning
pH: 2,9 – 3,7

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Midazolam B. Braun er et kortidsvirkende søvninduserende legemiddel, med følgende indikasjon:

Hos voksne

- **Sedasjon med opprettholdt bevissthet** før og under diagnostiske eller terapeutiske inngrep, med eller uten lokal anestesi
- **Anestesi**
 - premedikasjon før innledning av anestesi
 - innledning av anestesi
 - som sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi
- **Sedasjon på intensivavdelinger**

Hos barn

- **Sedasjon med opprettholdt bevissthet** før og under diagnostiske eller terapeutiske inngrep, med eller uten lokal anestesi
- **Anestesi**

– som premedikasjon før innledning av anestesi

- **Sedasjon på intensivavdelinger**

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Midazolam er et potent sedativt legemiddel som krever dosetitrering og sakte administrering. Titrering er sterkt anbefalt for på en sikker måte å oppnå ønsket sedasjonsnivå i henhold til klinisk behov, fysisk status, alder og annen samtidig medisinerings. Hos voksne over 60 år, svekkede eller kronisk syke pasienter og pediatrike pasienter bør dosen innstilles med forsiktighet, og det bør tas hensyn til risikofaktorer relatert til hver enkelt pasient. Standarddoseringer er angitt i tabellen nedenfor. Ytterligere detaljer er angitt i teksten etter tabellen.

Indikasjon	Voksne <60 år	Voksne ≥60 år / svake eller kronisk syke	Barn
Sedasjon med opprettholdt bevissthet	intravenøst Initialdose: 2 – 2,5 mg Titreringsdose: 1 mg Totaldose: 3,5 – 7,5 mg	intravenøst Initialdose: 0,5 – 1 mg Titreringsdose: 0,5 – 1 mg Totaldose: <3,5 mg	intravenøst hos pasienter 6 måneder – 5 år Initialdose: 0,05 – 0,1 mg/kg Totaldose: <6 mg intravenøst hos pasienter 6 – 12 år Initialdose: 0,025 – 0,05 mg/kg Totaldose: <10 mg rektal administrering hos pasienter >6 måneder 0,3 – 0,5 mg/kg intramuskulært hos pasienter 1 – 15 år 0,05 – 0,15 mg/kg
Premedikasjon før anestesi	intravenøst 1 – 2 mg, gjentas intramuskulært 0,07 – 0,1 mg/kg	intravenøst Initialdose: 0,5 mg Langsom opptitrering etter behov intramuskulært 0,025 – 0,05 mg/kg	rektal administrering hos pasienter >6 måneder 0,3 – 0,5 mg/kg intramuskulært hos pasienter 1 – 15 år 0,08 – 0,2 mg/kg
Innledning av anestesi	intravenøst 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg uten premedikasjon)	intravenøst 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 mg/kg uten premedikasjon)	
Sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi	intravenøst Intermitterende doser på 0,03 – 0,1 mg/kg eller kontinuerlig infusjon med 0,03 – 0,1 mg/kg/time	intravenøst lavere doser enn anbefalt til voksne <60 år	
Sedasjon på intensivavdelinger	intravenøst Oppstartsdose: 0,03 – 0,3 mg/kg med doseøkninger på 1 – 2,5 mg Vedlikeholdsdose: 0,03 – 0,2 mg/kg/time		intravenøst hos nyfødte barn <32 svangerskapsuke 0,03 mg/kg/time

Indikasjon	Voksne <60 år	Voksne ≥60 år / svake eller kronisk syke	Barn
			<i>intravenøst hos nyfødte barn >32 uker og spedbarn opp til 6 måneder</i> 0,06 mg/kg/time <i>intravenøst hos pasienter >6 måneder</i> Oppstartsdose: 0,05 – 0,2 mg/kg Vedlikeholdsdose: 0,06 – 0,12 mg/kg/time

Dosering ved sedasjon med opprettholdt bevissthet

Til sedasjon med opprettholdt bevissthet før diagnostiske eller kirurgiske inngrep administreres midazolam intravenøst.

Doseringen skal individualiseres og titreres og bør ikke administreres raskt eller som en enkelt bolusinjeksjon.

Inntreden av sedasjon kan variere individuelt etter pasientens fysiske status og de spesifikke doseringsforholdene (f.eks. administreringshastighet og doseringsmengde).

Om nødvendig kan det administreres etterfølgende doser i samsvar med individuelle behov.

Virkingen inntreffer ca. 2 minutter etter injeksjonen. Maksimal effekt oppnås etter ca. 5-10 minutter.

Voksne

Den intravenøse injeksjonen av midazolam bør gis sakte, med en hastighet på ca. 1 mg per 30 sekunder.

Hos voksne under 60 år er initialdosen 2-2,5 mg som gis 5-10 minutter før inngrepet starter.

Ytterligere doser på 1 mg kan gis ved behov.

Gjennomsnittlige totaldoser har vist seg å ligge mellom 3,5-7,5 mg. En totaldose på mer enn 5 mg er vanligvis ikke nødvendig.

Hos voksne over 60 år, svake eller kronisk syke pasienter, administreres 0,5-1 mg som startdose.

Ytterligere doser på 0,5-1 mg kan gis ved behov. Siden maksimal effekt kanskje ikke oppnås like raskt hos disse pasientene, skal midazolam som gis i tillegg titreres svært langsomt og forsiktig. En totaldose på mer enn 3,5 mg er vanligvis ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Intravenøs administrering: Midazolam bør titreres sakte for å oppnå ønsket klinisk effekt.

Initialdosen med midazolam bør administreres over 2-3 minutter. Før inngrepet startes eller ny dose gis, må man vente ytterligere 2-5 minutter for fullstendig å kunne bedømme den sedative effekten.

Dersom ytterligere sedasjon er nødvendig, bør titreringen fortsette med små doser inntil ønsket sedasjonsnivå er oppnådd.

Spedbarn og små barn under 6 år kan trenge vesentlige høyere doser (mg/kg) enn eldre barn og ungdom.

- **Pediatriske pasienter under 6 måneder:** Pediatriske pasienter under 6 måneder er spesielt følsomme for luftveisobstruksjon og hypoventilasjon. Bruk til sedasjon med opprettholdelse av bevissthet hos barn under 6 måneder anbefales derfor ikke.
- **Pediatriske pasienter i alderen 6 måneder-5 år:** Initialdose 0,05-0,1 mg/kg. En totaldose på inntil 0,6 mg/kg kan være nødvendig for å nå ønsket nivå, men totaldosen bør ikke overskride 6 mg. Vedvarende sedasjon og risiko for hypoventilasjon kan være assosiert med høyere doser.

- Pediatriske pasienter i alderen 6-12 år: Initialdose 0,025-0,05 mg/kg. En totaldose på inntil 0,4 mg/kg opp til maksimalt 10 mg kan være nødvendig. Vedvarende sedasjon og risiko for hypoventilasjon kan være assosiert med høyere doser.
- Pediatriske pasienter i alderen 12-16 år: Samme dosering som voksne.

Rektal administrering: Den totale dosen av midazolam er vanligvis 0,3-0,5 mg/kg. Rektal administrering av oppløsningen i ampullen foretas ved hjelp av en plastapplikator som er festet til enden av sprøyten. Dersom administreringsvolumet er for lite, kan det tilsettes ekstra vann opptil et totalt volum på 10 ml. Totaldosen bør administreres på én gang, og gjentatt rektal administrering bør unngås. Det anbefales ikke å bruke rektal administrering til barn under 6 måneder, da det kun foreligger begrensede data for denne populasjonen.

Intramuskulær administrering: Dosene som er brukt varierer fra 0,05 til 0,15 mg/kg. En totaldose på mer enn 10,0 mg er vanligvis ikke nødvendig. Denne administreringsmåten bør bare brukes i unntakstilfeller. Rektal administrering bør foretrekkes fremfor intramuskulær injeksjon, ettersom denne administreringsmåten er smertefull.

Hos barn med kroppsvekt under 15 kg anbefales det ikke å bruke midazolamoppløsninger med konsentrasjoner over 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Dosering ved anestesi

Premedikasjon

Premedikasjon med midazolam kort tid før et inngrep, gir sedasjon (trøtthet eller søvnnighet inntreer, og engstelse opphører), muskelrelaksasjon og anterograd amnesi.

Midazolam kan også administreres i kombinasjon med antikolinergika.

Til denne indikasjonen bør midazolam administreres intravenøst eller intramuskulært, dypt inn i en stor muskel 20-60 minutter før innledning av anestesi, eller hos barn fortrinnsvis rektalt (se under). Det er påkrevd med adekvat observasjon av pasienten etter administrering av premedikasjon, ettersom følsomheten varierer fra person til person, og det kan oppstå symptomer på overdosering.

Voksne

Til preoperativ sedasjon og for å fremme amnesi ved preoperative hendelser, er anbefalt dose til voksne under 60 år med ASA physical status I og II, 1-2 mg intravenøst og gjentatt etter behov, eller 0,07-0,1 mg/kg administrert intramuskulært.

Dosen må reduseres og individualiseres når midazolam administreres til voksne over 60 år, svake eller kronisk syke pasienter. Anbefalt intravenøs dose er 0,5 mg, og denne bør opptitreres langsomt etter behov. Anbefalt dose er 0,025-0,05 mg/kg intramuskulært. Den vanlige dosen er 2-3 mg.

Pediatrisk populasjon

Rektal administrering: Den totale dosen av midazolam, som vanligvis ligger i området 0,3-0,5 mg/kg, bør administreres 15-30 minutter før innledning av anestesi.

Rektal administrering av oppløsningen i ampullen foretas ved hjelp av en plastapplikator som er festet til enden av sprøyten. Dersom administreringsvolumet er for lite, kan det tilsettes ekstra vann opptil et totalt volum på 10 ml.

Intramuskulær administrering: Ettersom intramuskulær injeksjon er smertefull, bør denne administreringsmåten bare brukes i unntakstilfeller. Rektal administrering bør foretrekkes. Dosering i området 0,08-0,2 mg/kg midazolam som administreres intramuskulært, er imidlertid vist å være effektiv og sikker.

Hos pediatriske pasienter i alderen 1-15 år kreves det forholdsvis høyere doser i forhold til kroppsvekten enn hos voksne.

Det anbefales ikke å bruke rektal administrering til spedbarn under 6 måneder, da det kun foreligger begrensede data.

Hos pediatriske pasienter med kroppsvekt under 15 kg, anbefales det ikke å bruke midazolamopløsninger med konsentrasjoner over 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Innledning av anestesi

Voksne

Dersom midazolam brukes til innledning av anestesi før anestesimidlene er administrert, varierer den individuelle responsen. Dosen bør titreres til ønsket effekt i henhold til pasientens alder og kliniske status.

Dersom midazolam brukes før eller i kombinasjon med andre intravenøse legemidler eller legemidler til inhalasjon til innledning av anestesi, bør initialdosen for hvert av legemidlene reduseres vesentlig. Det ønskede anestesinivå nås ved trinnvis titrering. Den intravenøse innledningsdosen av midazolam bør gis sakte som påfølgende doser. Dosetillegg på høyst 5 mg bør injiseres over 20-30 sekunder med 2 minutters mellomrom mellom hvert påfølgende tillegg.

- Hos voksne under 60 år vil en intravenøs dose på 0,15-0,2 mg/kg vanligvis være tilstrekkelig. Hos voksne under 60 år uten premedisinering, kan dosen være høyere (0,3-0,35 mg/kg intravenøst). Hvis nødvendig, kan det benyttes dosetillegg på ca. 25 % av pasientens initialdose for å fullføre innledningen. Alternativt kan innledningen fullføres med inhalasjonsanestetika. I resistente tilfeller kan det benyttes en totaldose på inntil 0,6 mg/kg til innledning, men så store doser kan forsinke restitusjonen.
- Hos voksne over 60 år, svake eller kronisk syke pasienter er dosen 0,05-0,15 mg/kg administrert intravenøst. Voksne over 60 år uten premedisinering, trenger vanligvis mer midazolam til innledning. En initialdose på 0,15-0,3 mg/kg anbefales. Pasienter uten premedisinering og med alvorlige systemiske sykdommer eller som på annen måte er svakelige, trenger normalt mindre midazolam til innledning av anestesi. En initialdose på 0,15-0,25 mg/kg er som regel tilstrekkelig.

Sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi

Voksne

Midazolam kan gis som sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi, enten som ytterligere intermitterende små intravenøse doser (i området 0,03-0,1 mg/kg) eller som kontinuerlig intravenøs infusjon av midazolam (i området 0,03-0,1 mg/kg/time), vanligvis i kombinasjon med analgetika. Dosen og doseintervallene varierer i henhold til pasientens individuelle reaksjon.

Hos voksne over 60 år, svake eller kronisk syke pasienter, kreves det lavere vedlikeholdsdoser.

Sedasjon på intensivavdelinger

Det ønskede sedasjonsnivå nås ved trinnvis titrering av midazolam, fulgt av enten kontinuerlig infusjon eller intermitterende bolus, i samsvar med klinisk behov, fysisk status, alder og annen samtidig medisinering (se pkt. 4.5).

Voksne

Intravenøs initialdose: 0,03-0,3 mg/kg bør gis sakte i påfølgende doser. Hvert dosetillegg på 1-2,5 mg bør injiseres over 20-30 sekunder med 2 minutters mellomrom mellom hvert dosetillegg. Hos hypovolemiske, karkontraherte eller hypotermiske pasienter skal initialdosen reduseres eller utelates.

Dersom midazolam gis sammen med potente analgetika, bør sistnevnte administreres først, slik at de sedative virkningene av midazolam kan titreres forsiktig på toppen av sedasjonen som skyldes analgetika.

Intravenøs vedlikeholdsdose: Dosene kan variere fra 0,03 til 0,2 mg/kg/time. Hos hypovolemiske, karkontraherte eller hypotermiske pasienter bør vedlikeholdsdosen reduseres. Sedasjonsnivået bør vurderes regelmessig.

Ved langvarig sedasjon kan det utvikles toleranse, og det kan være nødvendig å øke dosen.

Barn over 6 måneder

Til intuberte og ventilerte pediatrike pasienter bør det gis en initialdose på 0,05-0,2 mg/kg, administrert langsomt intravenøst over minst 2 til 3 minutter inntil ønsket klinisk effekt. Midazolam bør ikke administreres som rask intravenøs dose.

Initialdosen følges av en kontinuerlig intravenøs infusjon på 0,06-0,12 mg/kg/time (1 til 2 mikrogram/kg/min). Infusjonshastigheten kan økes eller reduseres etter behov (vanligvis med 25 % av den initiale eller påfølgende infusjonshastighet), eller det kan gis supplerende intravenøse doser midazolam for å øke eller vedlikeholde den ønskede effekten.

Ved infusjon av midazolam til hemodynamisk ustabile pasienter bør normal initialdose titreres med små dosetillegg og pasienten monitoreres for hemodynamisk ustabilitet, f.eks. hypotensjon. Disse pasientene er også følsomme overfor den respirasjonshekkende virkningen av midazolam og krever nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Nyfødte og barn opp til 6 måneder

Midazolam bør gis som kontinuerlig intravenøs infusjon. I begynnelsen gis 0,03 mg/kg/time (0,5 mikrogram/kg/min) til nyfødte barn født før 32. svangerskapsuke eller 0,06 mg/kg/time (1 mikrogram/kg/min) til nyfødte barn født etter 32. svangerskapsuke og barn opp til 6 måneder.

Intravenøse initialdoser anbefales ikke til premature spedbarn, nyfødte og barn opp til 6 måneder. I stedet bør infusjonen utføres raskere i løpet av de første timene for å opprette terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

Infusjonshastigheten bør revurderes nøye og ofte, særlig etter de første 24 timer, for å administrere lavest mulig effektiv dose og for å redusere risikoen for legemiddelakkumulering.

Det er påkrevd med nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning.

Hos premature spedbarn, nyfødte og barn med kroppsvekt under 15 kg anbefales det ikke å bruke midazolamopløsninger med konsentrasjoner over 1 mg/ml. Høyere konsentrasjoner bør fortynnes til 1 mg/ml.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <10 ml/minutt) er farmakokinetikken til ubundet midazolam etter en intravenøs enkeltdose tilsvarende det som er rapportert hos friske frivillige. Etter langvarig infusjon hos pasienter ved intensivavdelinger er imidlertid gjennomsnittlig varighet av den sedative effekten i populasjonen med nyresvikt betydelig økt, sannsynligvis på grunn av akkumulering av alfa-hydroksymidazolamglukuronid.

Det er ingen spesifikke data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) som får midazolam for induksjon av anestesi.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon reduserer clearance av intravenøst midazolam med en påfølgende økning i terminal halveringstid. De kliniske effektene kan derfor være sterkere og forlenget. Nødvendig dose midazolam kan reduseres og passende overvåking av vitale tegn bør utføres (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor midazolam, benzodiazepiner eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Sedasjon med opprettholdt bevissthet hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt eller akutt respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Midazolam bør kun administreres av erfarne leger som er opplært innen gjenkjenning og håndtering av forventede bivirkninger, når gjenopplivingsutstyr som er egnet for den aktuelle alder og størrelse er tilgjengelig, ettersom intravenøs administrering av midazolam kan hemme myokardial kontraktilitet og forårsake apné.

I sjeldne tilfeller har det forekommet alvorlige kardiopulmonære bivirkninger, inkludert respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans og/eller hjertestans. Det er mer sannsynlig at slike livstruende hendelser oppstår ved for hurtig injeksjon eller ved administrering av høye doser.

Pediatrike pasienter under 6 måneder er spesielt følsomme overfor luftveisobstruksjon og hypoventilering. Det er derfor svært viktig at titreringen utføres med små dosetillegg inntil klinisk effekt er oppnådd og at respirasjonsfrekvens og oksygenmetning monitoreres nøye.

Spesiell forsiktighet må utvises når midazolam administreres til høyrisikopasienter:

- voksne over 60 år
- kronisk syke eller svake pasienter, f.eks.
 - pasienter med kronisk respirasjonsinsuffisiens,
 - pasienter med kronisk nyresvikt, nedsatt leverfunksjon eller med nedsatt hjertefunksjon,
 - pediatrike pasienter, særlig pasienter med ustabil kardiovaskulær funksjon.

Disse høyrisikopasientene trenger lavere doser (se pkt. 4.2) og bør monitoreres kontinuerlig for tidlige tegn på endringer i vitale funksjoner.

Benzodiazepiner bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har misbrukt alkohol eller legemidler.

Som for alle forbindelser med CNS-hemmende og/eller muskelrelakserende egenskaper, må det utvises særlig varsomhet når midazolam administreres til pasienter med myasthenia gravis.

Toleranse

Det er rapportert noe dårligere effekt når midazolam er brukt som langvarig sedasjon på intensivavdelinger.

Avhengighet

Når midazolam brukes til langvarig sedasjon på intensivavdelinger, må man huske på at midazolam kan føre til fysisk avhengighet. Risikoen for avhengighet øker med økende dosering og behandlingsvarighet, den er også høyere hos pasienter som tidligere har misbrukt alkohol og/eller rusmidler (se pkt. 4.8).

Abstinenssymptomer

Under langvarig behandling med midazolam på intensivavdelinger kan det utvikles fysisk avhengighet. Brå seponering av behandlingen vil derfor ledsages av abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan oppstå: hodepine, muskelsmerter, angst, anspenthet, rastløshet, forvirring, irritabilitet, tilbakevendende insomni, humørsvingninger, hallusinasjoner og kramper. Da risikoen for abstinenssymptomer er større etter brå seponering, anbefales en gradvis nedtrapping av dosen.

Amnesi

Midazolam forårsaker anterograd amnesi, og varigheten er direkte relatert til administrert dose (ofte er denne effekten svært ønskelig, for eksempel i situasjoner før og under kirurgiske og diagnostiske inngrep). Vedvarende amnesi kan være et problem hos polikliniske pasienter som etter planen skal skrives ut etter et inngrep.

Pasienter som har fått midazolam parenteralt bør bare skrives ut fra sykehuset eller behandlingsstedet dersom de er i følge med en ledsager.

Paradoksale reaksjoner

Paradoksale reaksjoner som f.eks. agitasjon, ufrivillige bevegelser (herunder tonisk-kloniske kramper og muskelskjelvinger), hyperaktivitet, fiendtlighet, sinnereaksjoner, aggressivitet, paroksysmal opphisselse og angrep er rapportert ved bruk av midazolam. Disse reaksjonene kan forekomme når det administreres høye doser og/eller når injeksjonen gis raskt. Det er rapportert høyest forekomst av slike reaksjoner hos barn og eldre.

Forsinket eliminering av midazolam

Elimineringen av midazolam kan forandres hos pasienter som får forbindelser som hemmer eller inducerer CYP3A4 og det kan være nødvendig å justere midazolamdosen i henhold til dette (se pkt. 4.5).

Elimineringen av midazolam kan også forsinkes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, lite slagvolum og hos nyfødte (se pkt. 5.2).

For tidlig fødte nyfødte barn og nyfødte barn

På grunn av økt risiko for åpné anbefales det å utvise ekstrem varsomhet ved sedasjon av premature barn og pasienter som var premature ved fødselen. Det er påkrevd med nøye monitorering av respirasjonsfrekvens og oksygenmetning. Hurtig injeksjon bør unngås hos nyfødte.

Nyfødte barn har reduserte og/eller umodne organfunksjoner og er også følsomme overfor midazolams kraftige og/eller forlengede respiratoriske effekter.

Spesielle advarsler/forsiktighetsregler med hensyn til hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2,2 mg natrium per milliliter. Dette tilsvarer 0,1 % av WHO's anbefalte daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Midazolams metabolisme er nesten utelukkende mediert av isoenzym CYP3A4 til cytokrom P450 (CYP450). Forbindelser som hemmer eller inducerer CYP3A4 (se pkt. 4.4), men også andre virkestoffer (se nedenfor), kan føre til legemiddelinteraksjoner med midazolam. Dosejustering kan være nødvendig.

Ettersom midazolam gjennomgår en signifikant første passasje-effekt, vil parenteral midazolam teoretisk sett være mindre påvirket av metabolske interaksjoner, og de klinisk relevante konsekvensene burde være begrenset. Etter en intravenøs enkeltdose med midazolam vil påvirkningen på maksimal klinisk effekt grunnet CYP3A4-hemming være liten, mens varigheten av effekt kan være forlenget. Etter langvarig dosering med midazolam kan imidlertid både styrke og varighet av effekt være økt dersom CYP3A4 hemmes.

Det er ingen tilgjengelige studier av hvordan CYP3A4-modulering påvirker farmakokinetikken til midazolam etter rektal eller intramuskulær administrering. Det forventes at disse interaksjonene vil være mindre uttalte ved rektal enn ved peroral administrering fordi gastrointestinaltraktus unngås, mens etter intramuskulær administrering bør effektene av CYP3A4-modulering ikke være signifikant forskjellig fra det som ses ved intravenøs administrering av midazolam.

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

CYP3A4-hemmere*Antimykotika av azoltypen*

Samtidig administrering av oralt midazolam og enkelte antimykotika av azoltypen (itraconazol, flukonazol, ketokonazol) førte til en markert økning av plasmakonsentrasjonene av midazolam og forlenget midazolams halveringstid, hvilket førte til vesentlig svekkelse av psykosedative tester. Etter samtidig intravenøs administrering av metronidazol var halveringstidene ikke like høye som ved peroral administrering, de økte imidlertid fra 3 til ca. 8 timer.

Når det ble gitt en enkelt bolusdose med midazolam til kortvarig sedasjon, ble ikke effekten av midazolam klinisk signifikant forsterket eller forlenget av itrakonazol, og dosereduksjon er derfor påkrevd.

Administrering av høye doser eller langvarige infusjoner med midazolam til pasienter som får antimykotika av azoltypen slik som itrakonazol, flukonazol og spesielt ketokonazol, for eksempel under en intensivbehandling, kan imidlertid føre til vedvarende hypnotiske virkninger, mulig forsinket restitusjon og mulig respirasjonsdepresjon, og det blir nødvendig med dosejustering og nøye overvåking.

Kalsiumkanalblokkere

En enkeltdose diltiazem økte plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam med ca. 25 %, og terminal halveringstid ble forlenget med 43 %.

Imidlertid, og som forventet, varierte de farmakokinetiske egenskapene til oralt midazolam klinisk signifikant når legemidlet ble kombinert med verapamil og diltiazem. Spesielt førte dette til en nesten fordobling av halveringstid og maksimal plasmakonsentrasjon, hvilket resulterte i sterkt reduserte resultater i koordinasjonstester og kognitive funksjonstester på grunn av sterk sedasjon. Ved bruk av oralt midazolam anbefales vanligvis dosejustering. Selv om det ikke forventes klinisk signifikant interaksjon ved bruk av midazolam til kortvarig sedasjon, bør forsiktighet utvises dersom midazolam gis intravenøst samtidig med verapamil eller diltiazem.

Makrolidantibiotika: Erytromycin og klaritromycin

Samtidig administrering av oralt midazolam og erytromycin eller klaritromycin økte AUC for midazolam signifikant, til omtrent det firedobbelte, og mer enn fordoblet halveringstiden til midazolam, avhengig av studien. I psykomotoriske tester ble det observert markante endringer, og på grunn av signifikant forsinket restitusjon anbefales dosejustering av midazolam dersom det gis oralt. Når midazolam ble gitt som enkeltvis bolusdoser til kortvarig sedasjon, ble ikke effekten av midazolam klinisk signifikant forsterket eller forlenget av erytromycin, selv om en signifikant reduksjon av plasmaclearance ble registrert. Forsiktighet bør utvises dersom intravenøst midazolam gis samtidig med erytromycin eller klaritromycin. Det er ikke påvist klinisk signifikant interaksjon med midazolam og andre makrolidantibiotika.

Cimetidin og ranitidin

Samtidig administrering av cimetidin (i doser ≥ 800 mg/dag) og intravenøst midazolam, medførte en mindre økning i plasmakonsentrasjonen ved steady-state for midazolam, noe som kan medføre forsinket restitusjon. Samtidig administrering av ranitidin hadde derimot ingen effekt. Cimetidin og ranitidin påvirket ikke de farmakokinetiske egenskapene til midazolam gitt peroralt. Disse dataene tyder på at midazolam administrert intravenøst, kan administreres uten dosejustering sammen med normale doser av cimetidin (dvs. 400 mg/dag) og ranitidin.

Proteasehemmere

Saquinavir

Samtidig administrering av en enkelt intravenøs dose på 0,05 mg/kg midazolam etter 3 eller 5 dagers behandling med saquinavir (1200 mg tre ganger daglig) til 12 friske frivillige, reduserte midazolamclearance med 56 % og økte halveringstiden fra 4,1 til 9,5 timer. Kun subjektive effekter av midazolam (visuelle analoge skalaer med spørsmålet "helhetlig effekt av legemidlet") ble forsterket av saquinavir.

Midazolam kan derfor gis intravenøst som en enkelt bolusdose i kombinasjon med saquinavir. Under en langvarig midazolaminfusjon anbefales det likevel å redusere den totale dosen for å unngå forsinket restitusjon (se pkt. 4.4).

Andre proteasehemmere

Tatt i betraktning at saquinavir har den svakeste CYP3A4-hemmende effekten av alle proteasehemmerne, bør midazolamdoseringen reduseres systematisk under langvarig infusjon når det administreres i kombinasjon med andre proteasehemmere. Pasienter bør også overvåkes nøye.

Andre legemidler

Atorvastatin viste en økning i plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam på 1,4 ganger sammenlignet med kontrollgruppe.

Legemidler som inducerer CYP3A4

Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonen av intravenøst midazolam med ca. 60 % etter 7 dager med 600 mg rifampicin én gang daglig. Terminal halveringstid ble redusert med ca. 50-60 %.

Rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonen av oralt midazolam med 96 % hos friske personer, og de psykomotoriske effektene ble nesten helt borte.

Karbamazepin/fenytoin: Gjentatte doser av karbamazepin eller fenytoin medførte en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av oralt midazolam med opptil 90 % og en reduksjon av terminal halveringstid med 60 %.

Prickperikum (Hypericum perforatum)

Langvarig bruk av plantebaserte legemidler som inneholder prickperikum (*Hypericum perforatum*) fører til reduksjon av plasmakonsentrasjonen til midazolam ved selektiv induksjon av CYP3A4.

Dette kan føre til redusert terapeutisk aktivitet av midazolam. Denne effekten er betydelig mindre etter intravenøs administrering sammenlignet med midazolam gitt peroralt.

Midler som demper CNS

Andre sedativer kan forsterke effektene av midazolam.

Farmakologiske klasser av CNS-dempende midler omfatter opiater (når de brukes som analgetika, antitussiva eller substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner brukt som anxiolytika eller hypnotika, fenobarbital, sedative antidepressiva, antihistaminer og sentralt virkende antihypertensiva.

En ytterligere sedativ effekt bør tas hensyn til når midazolam kombineres med andre sedativer.

Ytterligere forverring av respirasjonsdepresjon bør dessuten monitoreres nøye ved samtidig behandling med opiater, fenobarbital eller benzodiazepiner.

Alkohol kan forsterke den sedative effekten av midazolam betraktelig. Inntak av alkohol bør absolutt unngås ved administrering av midazolam.

Andre interaksjoner

Intravenøs administrering av midazolam reduserer den minimale alveolære konsentrasjonen (MAC) av inhalasjonsanestetika som brukes ved generell anestesi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av midazolam hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen teratogen effekt, men som for andre benzodiazepiner er det observert føtotoksisitet. Det foreligger ikke data fra eksponerte svangerskap under de to første trimestre av svangerskapet. Det er rapportert at administrering av høye doser midazolam i siste trimester av svangerskapet, under fødselen eller brukt til innledning av anestesi ved keisersnitt, har forårsaket bivirkninger hos mor og foster (aspirasjonsrisiko hos moren, uregelmessigheter i føtal hjerterefleks, hypotoni, dårlig sugerefleks, hypotermi og respirasjonsdepresjon hos den nyfødte).

Dessuten kan barn som er født av mødre som hadde fått langvarig behandling med benzodiazepiner i løpet av siste del av svangerskapet, ha utviklet fysisk avhengighet, og det kan være en viss risiko for at disse vil utvikle abstinenssymptomer i den postnatale perioden.

Midazolam bør derfor ikke brukes under graviditet med mindre dette er strengt nødvendig. Bruk av midazolam bør også unngås ved keisersnitt.

Hvis midazolam brukes i forbindelse med kirurgiske inngrep nær termin, bør risikoen for de nyfødte tas i betraktning.

Amming

Midazolam går over i morsmelk i små mengder. Ammende mødre bør anbefales å avbryte ammingen i 24 timer etter administrering av midazolam.

Fertilitet

Ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sedasjon, amnesi, nedsatt oppmerksomhet og nedsatt muskelfunksjon kan redusere evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Før pasienten får midazolam, skal han/hun advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner inntil fullstendig restitusjon. Legen bør avgjøre når disse aktivitetene kan gjenopptas.

Det anbefales at pasienten har en ledsager på veien hjem etter utskrivelsen fra sykehuset.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert i henhold til frekvens ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Følgende bivirkninger er rapportert (hyppighet ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) ved injeksjon av midazolam:

Forstyrrelser i immunsystemet

Generelle overfølsomhetsreaksjoner: hudreaksjoner, kardiovaskulære reaksjoner, bronkospasme, anafylaktisk sjokk.

Psykiatriske lidelser

Forvirringstilstand, eufori, hallusinasjoner.

Agitasjon*, fiendtlighet*, sinne*, aggressivitet* og opphisselse*

Fysisk avhengighet av legemidlet og abstinenssyndrom.

Nevrologiske sykdommer

Sedasjon (forlenget og postoperativ), redusert årvåkenhet, somnolens, hodepine, svimmelhet, ataksi, anterograd amnesi. Varigheten av disse bivirkningene er direkte relatert til dosen som administreres. Anterograd amnesi kan fortsatt forekomme etter inngrepet, og i isolerte tilfeller er det rapportert om langvarig amnesi.

Kramper er hyppigere rapportert hos premature barn og hos nyfødte.

Abstinenskrampes.

Ufrivillige bevegelser (herunder tonisk-kloniske bevegelser og muskelskjelvinger*), hyperaktivitet*.

Hjertesykdommer

Hjertestans, bradykardi.

Karsykdommer

Hypotensjon, vasodilatasjon, tromboflebitt, trombose.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Respirasjonsdepresjon, apné, respirasjonsstans, dyspné, laryngospasme, hikke.

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme, oppkast, forstoppelse, munntørret.

Hud- og underhudssykdommer

Hudutslett, elveblest, pruritus.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Fatigue, erytem og smerte på injeksjonsstedet.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Fall, frakturer. Risikoen for fall og beinfrakturer øker hos pasienter som samtidig bruker sedativer (inkludert alkoholholdige drikker) og hos eldre.

Sosiale forhold

Truende atferd

*Slike paradoksale legemiddelreaksjoner er rapportert, særlig hos barn og eldre (se pkt. 4.4).

Bruk av midazolam, selv i terapeutiske doser, kan føre til utvikling av fysisk avhengighet etter langvarig intravenøs administrering. Brå seponering kan gi abstinenssymptomer, inkludert abstinenskramper.

Livstruende kardiale, vaskulære og respiratoriske hendelser er mer sannsynlig hos voksne over 60 år og hos de som allerede har respirasjonssvikt eller nedsatt hjertefunksjon, særlig når injeksjonen gis for raskt eller når det gis en høy dose (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomene på overdosering er i hovedsak en forsterkning av de farmakologiske effektene; døsighet, mental forvirring, letargi og muskelrelaksasjon eller paradoksalt opphisselse.

Alvorligere symptomer vil være arefleksi, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon, apné og koma. Dersom koma oppstår, varer det vanligvis noen få timer. Effekten kan være forlenget og klinisk signifikant, spesielt hos eldre. Den respirasjonshekkende effekten av benzodiazepiner er langt mer alvorlig hos pasienter med respiratorisk sykdom.

Behandling

I de fleste tilfeller kreves det kun overvåking av vitale funksjoner. Ved behandling av overdosering bør det på intensivavdelingen utvises spesiell oppmerksomhet med hensyn til respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner. Benzodiazepinantagonisten flumazenil er indisert i tilfeller med alvorlig intoksikasjon ledsaget av koma eller respirasjonsdepresjon. Det har en kort halveringstid, og det kreves derfor overvåking av pasienter som har fått flumazenil etter at effekten har avtatt.

Det må utvises forsiktighet ved bruk av flumazenil i tilfeller av overdosering med flere legemidler og hos pasienter med epilepsi som allerede behandles med benzodiazepiner.

Flumazenil bør ikke brukes til pasienter som behandles med trisykliske antidepressiva, epileptogene legemidler, eller til pasienter med EKG-abnormaliteter (QRS- eller QT-forlengelse).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypnotika og sedativer, benzodiazepinderivater, ATC-kode: N05C D08.

Beskrivelse

Midazolam er et derivat i imidazobenzodiazepingruppen. Den frie basen er en lipofil forbindelse med lav oppløselighet i vann.

Basisk nitrogen i posisjon 2 i imidazobenzodiazepinringen gjør det mulig for den aktive delen i midazolam å danne vannoppløselige salter med syrer. Disse danner en stabil og godt tolerert injeksjonsoppløsning.

Virkningsmekanisme, terapeutisk effekt

Den farmakologiske virkningen av midazolam er karakterisert ved kort varighet på grunn av rask metabolsk omdannelse. Midazolam har en sedativ og søvninduserende effekt med uttalt intensitet. Det virker også anxiolytisk, antikonvulsivt og muskelrelakserende.

Andre farmakologiske effekter

Etter intramuskulær eller intravenøs administrering oppstår det anterograd amnesi av kort varighet (pasienten husker ikke hendelser som inntraff under den maksimale virkningen av legemidlet).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

- etter intramuskulær injeksjon

Midazolam absorberes raskt og fullstendig fra muskelvev. Maksimal plasmakonsentrasjon nås i løpet av 30 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten etter intramuskulær injeksjon er over 90 %.

- etter rektal administrering

Midazolam absorberes raskt etter rektal administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 30 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 50 %.

Distribusjon

Når midazolam injiseres intravenøst, viser tidskurven for plasmakonsentrasjonen en eller to distinkte distribusjonsfaser.

Distribusjonsvolumet ved steady-state er 0,7-1,2 l/kg.

96 – 98 % av midazolam er bundet til plasmaproteiner. Hovedfraksjonen av plasmaproteinbindingen skyldes albumin.

Det skjer en sakte og ikke-signifikant passasje av midazolam over i cerebrospinalvæsken.

Det er vist at midazolam sakte passerer placenten hos mennesker og inngår i den føtale sirkulasjonen.

Små mengder av midazolam er funnet i morsmelk hos mennesker.

Metabolisme

Midazolam elimineres nesten fullstendig ved biotransformasjon.

Den delen av dosen som ekstraheres av leveren, er beregnet til 30 – 60 %.

Midazolam hydroksyleres av cytokrom P450 3A4-isozym, og hovedmetabolitten i urin og plasma er alfa-hydroksymidazolam. Plasmakonsentrasjonene til alfa-hydroksymidazolam er 12 % av modersubstansens. Alfa-hydroksymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrar bare minimalt (ca. 10 %) til effekten av intravenøst administrert midazolam.

Eliminasjon

Hos friske frivillige er halveringstiden for midazolam 1,5 – 2,5 timer.

Plasmaclearance ligger i området 300 – 500 ml/min.

Midazolam skilles hovedsakelig ut via nyrene (60 – 80 % av injiserte dose) og gjenfinnes som glukuronidkonjugert alfa-hydroksymidazolam.

Mindre enn 1 % av dosen gjenfinnes i urinen som uendret legemiddel.

Halveringstiden til alfa-hydroksymidazolam er kortere enn 1 time. Når midazolam gis som intravenøs infusjon, er eliminasjonskinetikken ikke forskjellig fra kinetikken etter en bolusinjeksjon.

Farmakokinetikk hos andre spesielle populasjoner

Eldre

Hos voksne over 60 år kan halveringstiden være forlenget opptil fire ganger.

Overvektige

Gjennomsnittlig halveringstid er lengre hos overvektige pasienter enn hos pasienter som ikke er overvektige (5,9 versus 2,3 timer). Dette skyldes en økning på ca. 50 % i distribusjonsvolumet, justert for total kroppsvekt. Clearance av midazolam er også redusert hos overvektige pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden hos cirrhotiske pasienter kan være lengre, og clearance kan være redusert, sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Halveringstiden hos pasienter med kronisk nyresvikt er lik som hos friske frivillige.

Alvorlig syke pasienter

Halveringstiden for midazolam forlenges opptil seks ganger hos alvorlig syke pasienter.

Pasienter med hjerteinsuffisiens

Halveringstiden er lengre hos pasienter med kongestiv hjertesvikt sammenlignet med friske personer (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Barn

Rektal absorpsjonshastighet hos barn tilsvarer hastigheten hos voksne, men biotilgjengeligheten er lavere (5 – 18 %). Halveringstiden etter intravenøs og rektal administrering er kortere hos barn i alderen 3 – 10 år (1 – 1,5 timer) enn hos voksne. Forskjellen samsvarer med økt metabolsk clearance hos barn.

Nyfødte

Hos nyfødte er halveringstiden i gjennomsnitt 6 – 12 timer, sannsynligvis på grunn av umoden lever, og clearance er redusert (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Studier i neonatale mus tyder på at midazolam kan utløse apoptotisk nevrodegenerasjon i musehjerner under utvikling, spesielt ved kombinasjon med andre anestetika. Disse effektene har imidlertid ikke blitt reproduisert hos mennesker og dosen brukt hos mus var høyere enn anbefalt dose av midazolam i den neonatale populasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid
Saltsyreoppløsning 10 %,
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Midazolam B. Braun kan være uforlikelig med alkaliske parenterale tilberedninger, herunder også oppløsninger til parenteral ernæring med alkalisk pH.

Midazolam må ikke blandes med oppløsninger som inneholder bikarbonat eller andre alkaliske oppløsninger, aminoglykosider, amoksisillin, aminofyllin, fosfater eller fenotiaziner på grunn av kjemisk uforlikelighet og mulighet for utfelling.

Dette legemidlet må ikke fortynnes i dekstranoppløsninger.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

I litteraturen er det rapportert at preparater med midazolam har vært uforlikelige med injeksjonspreparater som inneholdt følgende virkestoffer:

aciclovir	imipenem
albumin	mezlocillinatrium
alteplase (human plasminogenaktivator)	omeprazolnatrium
amoksicillinatrium	fenobarbitalnatrium
acetazolamidnatrium	fentyoinnatrium
bumetanid	perfenazinenantat
deksametason-21-dihydrogenfosfat	kaliumkanrenoate
diazepam	ranitidinhydroklorid
dimenhydrinat	natriumhydrokortison-21-hydrogensuksinat
dinatriummetotreksat	sulbaktamnatrium/ampicillinatrium
enoksimon	teofyllin
flekainidacetat	tiopentalnatrium
fluorouracil	trimetoprim/sulfametoksazol
folinsyre	trometamol
foskarnetnatrium	urokinase
furosemidnatrium	

6.3 Holdbarhet

– uåpnet

Glassampuller: 3 år
Plastampuller, polyetylen: 2 år

– etter anbrudd

Dette legemidlet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

– etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved romtemperatur og i 3 dager ved 5 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør fortynninger brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og oppbevaringsbetingelsene brukerens ansvar, og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar beholderne i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Ampuller av fargeløst glass type I, innhold: 1 ml, Pakningsstørrelser: Pakninger med 10 ampuller
- Ampuller av fargeløst glass type I, innhold: 3 ml, Pakningsstørrelser: Pakninger med 10 ampuller
- Ampuller av fargeløst glass type I, innhold: 10 ml, Pakningsstørrelser: Pakninger med 5 eller 10 ampuller
- Gjennomsiktige plastampuller av polyetylen, (lavtettetspolyetylen, LDPE), innhold: 10 ml, Pakningsstørrelser: Pakninger med 4, 10 eller 20 ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Legemidlet leveres i beholdere til engangsbruk. Ubrukt innhold i åpnete ampuller må kastes umiddelbart.

Midazolam B. Braun kan fortynnes i

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning,
- 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning,

- Ringeropløsning og
- Hartmanns oppløsning,

til en endelig konsentrasjon på 15 mg midazolam per 100 - 1000 ml infusjonsvæske.

Forlikelighet med andre oppløsninger må kontrolleres før blanding.

Skal bare brukes dersom oppløsningen er klar og fargeløs og ampullen er uskadet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Postadresse:
34209 Melsungen, Tyskland

Tlf.: +49/5661/71-0

Faks: +49/5661/71-4567

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4297

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9.01.2007

Dato for siste fornyelse: 12.05.2011

10. OPPDATERINGSDATO

21.11.2018

Title: 0753-SmPC-Midazolam-5mg/ml-NO-MRP-no Initiator: Marcus ? Thielemann

This document is signed electronically in compliance with the B. Braun electronic signature policies and procedures by following persons:

UserName: Thielemann, Marcus (thiemude)
Title: HC-RA-DE08_Specialist RA-Database
Date: Monday, 14 January 2019, 11:12 W. Europe Daylight Time
Meaning: Document signed as Author

UserName: Foerster, Margrit (foermade)
Title:
Date: Tuesday, 22 January 2019, 11:42 W. Europe Daylight Time
Meaning: Approve Document
