

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epistatus 10 mg/ml munhålelösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av munhålelösningen innehåller midazolammaleat motsvarande 10 mg midazolam.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml av munhålelösningen innehåller 197 mg etanol och 675 mg flytande maltitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Munhålelösning.

Något viskös, klar, färglös till ljusgul lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar.

pH 4,8–5,6

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Epistatus är avsett för behandling av långdragna, akuta konvulsiva epileptiska anfall hos spädbarn, småbarn, barn och ungdomar i åldern 3 månader till under 18 år.

För spädbarn i åldern mellan 3 och 6 månader ska behandlingen ges på sjukhus där övervakning är möjlig och återupplivningsutrustning finns tillgänglig. Se avsnitt 4.4.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

Epistatus 10 mg/ml munhålelösning i flerdosflaska ska endast administreras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal.

#### Dosering

Standarddoser visas nedan:

| Ålder                       | Dos              |
|-----------------------------|------------------|
| 3 till 6 månader på sjukhus | 2,5 mg (0,25 ml) |
| > 6 månader till < 1 år     | 2,5 mg (0,25 ml) |
| 1 år till < 5 år            | 5 mg (0,5 ml)    |
| 5 år till < 10 år           | 7,5 mg (0,75 ml) |
| 10 år till < 18 år          | 10 mg (1 ml)     |

## Särskilda populationer

### *Nedsatt njurfunktion*

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos patienter med kronisk njursvikt. Epistatus ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk njursvikt eftersom administrering av flera doser av midazolam till patienter med kronisk njursvikt kan resultera i att elimineringen av midazolam fördröjs och effekterna förlängs (se avsnitt 4.4). Vid behandling av akut epileptiskt anfall med en engångsdos eller två doser av midazolam är det emellertid osannolikt att ansamlingen av modersubstans eller metabolit orsakar förlängning av kliniskt betydelsefulla farmakologiska effekter.

### *Nedsatt leverfunktion*

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos patienter med kroniskt nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion minskar clearance för midazolam, vilket leder till en ökning i den terminala halveringstiden. Av denna anledning kan de kliniska effekterna bli starkare och mer långvariga. Följaktligen rekommenderas en noggrann övervakning av kliniska effekter och vitala tecken efter administrering av midazolam till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Epistatus är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

### *Fetma*

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos överviktiga patienter.

### *Kritiskt sjuka patienter*

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos kritiskt sjuka patienter.

### *Hjärtsvikt*

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos patienter med hjärtsvikt.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för midazolam för barn i åldern 0 till 3 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringssätt

Epistatus är avsett för användning i munhålan.

Epistatus 10 mg/ml munhålelösning tillhandahålls som 5 ml lösning i en flaska.

Använd en av 1 ml-sprutorna som tillhandahålls för att långsamt, under 2–3 sekunder, administrera cirka hälften av den ordinerade dosen i buckalhålan (mellanrummet mellan tandköttet och kinden) i ena sidan av munhålan och administrera sedan resten långsamt i andra sidan. Laryngo-trakeal insprutning ska undvikas för att förhindra oavsiktlig aspiration av lösningen. Om det är mycket svårt att föra in sprutan i buckalhålan, administrera hela dosen långsamt i en buckalhåla under 4–5 sekunder.

Anvisningar om administrering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Myasthenia gravis.

Svår andningsinsufficiens.

Sömnapné syndrom.

Svårt nedsatt leverfunktion.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### *Barn i åldern 3 till 6 månader:*

Då metabolhalten jämfört med modersubstansen är högre hos yngre barn kan inte en fördröjd andningsdepression, som ett resultat av höga aktiva metabolitkoncentrationer i åldersgruppen 3–6 månader, uteslutas. Därför ska användningen av Epistatus i åldersgruppen 3–6 månader begränsas till användning endast under övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal där återupplivningsutrustning finns tillgänglig och där andningsfunktionen kan övervakas och utrustning för andningshjälp finns tillgänglig vid behov.

##### *Andningsinsufficiens:*

Midazolam ska användas med försiktighet till patienter med kronisk andningsinsufficiens eftersom midazolam kan dämpa andningen ytterligare.

##### *Förändrad eliminering av midazolam:*

Midazolam ska användas med försiktighet till äldre patienter och patienter med kronisk njursvikt, nedsatt leverfunktion eller nedsatt hjärtfunktion. Midazolam kan ansamlas hos patienter med kronisk njursvikt eller nedsatt leverfunktion medan det kan orsaka minskad midazolamclearance hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.

##### *Samtidig användning med andra bensodiazepiner:*

Försvagade patienter är mer utsatta för effekterna av bensodiazepiner på det centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.5).

##### *Risker med samtidig användning av opioider:*

Samtidig användning av Epistatus och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Epistatus med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Epistatus samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och vårdgivaren (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

##### *Alkohol- eller drogmissbruk i anamnes:*

Midazolam ska undvikas till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen.

##### *Amnesi:*

Midazolam kan framkalla anterograd amnesi.

##### *Hjälpämnen med känd effekt:*

###### **Maltitol**

Epistatus innehåller maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

###### **Etanol**

Varje ml av Epistatus munhålelösning innehåller 197 mg etanol. Mängden i en dos motsvarar mindre än 5 ml öl eller 2 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

###### **Natrium**

Epistatus innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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

Midazolam metaboliseras av cytokrom P450 3A4-isozymet (CYP3A4). Hämmare och inducerare av CYP3A4 har potentialen att öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, vilket kräver motsvarande dosjusteringar. Farmakokinetiska interaktioner med hämmare och inducerare av CYP3A4 är mer uttalade för oralt midazolam jämfört med midazolam som ges via munhålan eller parenteralt eftersom CYP3A4-enzymen även förekommer i den övre magtarmkanalen. Vid administrering via munhålan påverkas endast systemisk clearance. Efter en engångsdos av midazolam som munhålelösning är följden för den maximala kliniska effekten på grund av CYP3A4-hämning liten men effekten kan sitta i längre. Följaktligen rekommenderas en noggrann övervakning av de kliniska effekterna och de vitala tecknen för patienten i samband med användning av midazolam med en CYP3A4-hämmare, även efter en engångsdos.

##### Anestetika och narkotiska analgetika:

Fentanyl kan minska clearance av midazolam.

##### Antiepileptika:

Samtidig administrering med midazolam kan orsaka ökad sedering eller respiratorisk eller kardiovaskulär depression. Midazolam kan interagera med andra läkemedel som metaboliseras i levern, t.ex. fenytoin, vilket förstärker effekten.

##### Dopaminerga läkemedel:

Midazolam kan hämma levodopa.

##### Muskelavslappnande medel: t.ex. baklofen

Midazolam kan förstärka effekterna av muskelavslappnande medel, med ökade CNS-depressiva effekter.

##### Nabilon:

Samtidig administrering med midazolam kan orsaka ökad sedering eller respiratorisk och kardiovaskulär depression.

##### Opioider:

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Epistatus med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

##### Magsårsläkande läkemedel:

Cimetidin, ranitidin och omeprazol har visat sig reducera clearance av midazolam och andra bensodiazepiner och kan förstärka deras verkan.

##### Xantiner:

Metabolismen av midazolam och andra bensodiazepiner accelereras av xantiner.

##### CYP3A4-hämmare:

Läkemedelsinteraktioner efter administrering av midazolam som munhålelösning är sannolikt likartade med de som ses efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering.

##### Mat:

Grapefruktjuice: minskar clearance av midazolam och förstärker dess verkan.

##### Azol-antimykotika:

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt medan den terminala halveringstiden ökade ungefär 3-faldigt.
- Vorikonazol ökade exponeringen av intravenöst midazolam 3-faldigt medan dess elimineringshalveringstid ökade ungefär 3-faldigt.
- Flukonazol och itraconazol ökade båda plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2- till 3-faldigt i samband med en 2,4-faldig ökning av den terminala halveringstiden för itraconazol och en 1,5-faldig ökning för flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam ungefär 2-faldigt.

#### Makrolidantibiotika:

- Erytromycin resulterade i en ungefär 1,6- till 2-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam i samband med en 1,5- till 1,8-faldig ökning av den terminala halveringstiden av midazolam.
- Klaritromycin ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam upp till 2,5-faldigt i samband med en 1,5- till 2-faldig ökning av den terminala halveringstiden.

#### Hiv-proteashämmare (sakvinavir och andra hiv-proteashämmare):

Samtidig administrering med proteashämmare kan ge upphov till en stor koncentrationsökning av midazolam. Vid samtidig administrering med ritonavirförstärkt lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5,4-faldigt i samband med en likartad ökning av den terminala halveringstiden.

#### Kalciumkanalblockerare:

Diltiazem: En engångsdos av diltiazem ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 25 % och den terminala halveringstiden förlängdes med 43 %.

Verapamil: Verapamil har visat sig vara en hämmare av CYP3A4-enzymen och samtidig användning kan öka plasmakoncentrationerna av midazolam.

#### Olika läkemedel:

Atorvastatin visade en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam jämfört med kontrollgruppen.

#### Läkemedel som inducerar CYP3A4

Rifampicin (7 dagar med 600 mg en gång dagligen) minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 60 %. Den terminala halveringstiden minskade med cirka 50–60 %.

#### Örter:

Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med cirka 20–40 %, vilket förknippades med en minskning av den terminala halveringstiden på cirka 15–17 %. Den CYP3A4-inducerande effekten kan variera beroende på det specifika johannesörtextraktet.

#### Farmakodynamiska interaktioner mellan läkemedel (Drug-Drug Interactions, DDI)

Samtidig administreringen av midazolam med andra sedativa/hypnotiska läkemedel och CNS-depressiva medel, inklusive alkohol, leder sannolikt till ökad sedering och andningsdepression.

Exempel på dem är opiatderivat (som används som smärtstillande, hostdämpande eller substitutionsbehandlingar), antipsykotiska medel, andra bensodiazepiner som används som ångstdämpande medel eller hypnotika (se avsnitt 4.4), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sederande antidepressiva medel, ej aktuella H1-antihistaminer och centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel.

Alkohol (inklusive läkemedel som innehåller alkohol) kan markant öka den sedativa effekten av midazolam. Alkoholintag ska undvikas helt vid midazolamadministrering (se avsnitt 4.4).

Disulfiram: Epistatus innehåller små mängder alkohol och ska därför inte administreras samtidigt med disulfiram.

Midazolam minskar den minsta alveolära koncentrationen (MAC) av inhalationsanestetika.

Effekten av CYP3A4-hämmare kan vara större hos spädbarn eftersom en del av munhåledosen sannolikt sväljs och absorberas i magtarmkanalen.

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

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av midazolam i gravida kvinnor. Djurstudier visar inte någon teratogen effekt, men fostertoxicitet har observerats liksom för andra bensodiazepiner. Det finns inga data om exponerade graviditeter tillgängliga för graviditetens första två trimestrar.

Administreringen av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester eller under förlossningen har rapporterats framkalla biverkningar hos modern eller fostret (risk för inhalation av vätska och maginnehåll under moderns förlossningsarbete, oregelbunden hjärtfrekvens hos fostret, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Midazolam kan användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Risken för nyfödda barn ska tas med i beräkningen om midazolam administreras under graviditetens tredje trimester.

##### Amning

Midazolam utsöndras i låga kvantiteter (0,6 %) i bröstmjolk. Därför är det eventuellt inte nödvändigt att avbryta amningen efter en engångsdos av midazolam.

##### Fertilitet

Djurstudier påvisade ingen nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

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

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

Sedering, amnesi, nedsatt uppmärksamhet och nedsatt muskelfunktion kan ha en negativ inverkan på förmågan att framföra fordon, cykla eller använda maskiner. Efter att ha fått midazolam ska patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills han/hon har återhämtat sig helt.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammandrag av säkerhetsprofilen

Publicerade kliniska studier visar att midazolam administrerades som munhålelösning till cirka 446 barn med krampanfall. Andningsdepression inträffar med en frekvens på upp till 5 %. Detta är dock en känd komplikation i samband med konvulsiva anfall och även förknippad med bensodiazepinanvändning.

##### Biverkningar i tabellform

I nedanstående tabell förtecknas de biverkningar som i kliniska studier och efter introduktion på marknaden har rapporterats förekomma vid administrering av midazolam som munhålelösning till barn.

Biverkningarnas frekvens klassificeras enligt nedan:

Mycket vanliga: ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga: ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Mycket sällsynta: ( $\leq 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Inom respektive frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

| Klassificering av organsystem                                  | Frekvens: Biverkning                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psykiatriska tillstånd                                         | Mindre vanliga:<br>Hallucinationer*, agitation*<br><br>Mycket sällsynta:<br>Aggression*, rörelsestörningar*, våldsamhet*<br><br>Ingen känd frekvens:<br>Ilska*, förvirringstillstånd*, fientlighet*, euforisk<br>sinnesstämning* |
| Centrala och perifera nervsystemet                             | Vanliga:<br>Sedering, sömnighet, nedsatt medvetandenivå,<br>andningsdepression, ataxi*, yrsel*, huvudvärk*<br><br>Mindre vanliga:<br>Anterograd amnesi*<br><br>Mycket sällsynta:<br>Kramper*, paradoxala reaktioner*             |
| Hjärtat                                                        | Mycket sällsynta:<br>Bradykardi*, hjärtstillestånd*, hypotension*,<br>vasodilatation*                                                                                                                                            |
| Blodet och lymfsystemet                                        | Ingen känd frekvens:<br>Trombos                                                                                                                                                                                                  |
| Andningsvägar, bröstkorg och<br>mediastinum                    | Mycket sällsynta:<br>Apné*, dyspné*<br><br>Ingen känd frekvens:<br>Laryngospasm*, andningsstillestånd*                                                                                                                           |
| Magtarmkanalen                                                 | Vanliga:<br>Illamående och kräkningar<br><br>Mycket sällsynta:<br>Förstoppning*, muntorrhet*                                                                                                                                     |
| Hud och subkutan vävnad                                        | Mindre vanliga:<br>Klåda, utslag och nässelutslag<br><br>Ingen känd frekvens:<br>Angioödem**                                                                                                                                     |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid<br>administreringsstället | Vanliga:<br>Trötthet*<br><br>Mycket sällsynta:<br>Hicka*                                                                                                                                                                         |

|               |                                                |
|---------------|------------------------------------------------|
| Immunsystemet | Ingen känd frekvens:<br>Anafylaktisk reaktion* |
|---------------|------------------------------------------------|

\*Dessa biverkningar har rapporterats förekomma när midazolam injiceras på barn och/eller vuxna, vilket kan vara relevant för administrering som munhålelösning.

\*\*Biverkningen identifierades efter marknadsintroduktion.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Fall och frakturer har rapporterats bland bensodiazepinanvändare. Risken för fall och frakturer är större hos patienter som tar samtidigt sedativa medel (såsom alkohol) och hos äldre patienter.

Risken för livshotande incidenter är större hos patienter med befintlig andningsinsufficiens eller nedsatt hjärtfunktion, i synnerhet vid administrering av höga doser (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

En överdosering av midazolam kan vara livshotande, om patienten redan har en befintlig andnings- eller hjärtinsufficiens eller om läkemedlet kombineras med andra CNS-depressorsubstanser (inklusive alkohol).

#### Symtom

Överdoser av bensodiazepiner tar sig vanligen uttryck i olika grader av depression i centrala nervsystemet, från dåsighet till koma. I lindriga fall omfattar symtomen dåsighet, förvirring och letargi. I mer allvarliga fall kan symtomen omfatta ataxi, hypotoni, hypotension, andningsdepression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall dödsfall.

#### Behandling

Vid hantering av överdosering av läkemedel ska det beaktas att flera medel kan ha tagits.

Efter en överdos av oral midazolam ska kräkning framkallas (inom en timme) om patienten är vid medvetande eller magsköljning utförs med luftvägarna skyddade om patienten är medvetslös. Om en magtömning inte bedöms vara till nytta ska aktivt kol ges för att hämma absorption. Vid intensivvård ska särskild uppmärksamhet fästas vid de respiratoriska och kardiovaskulära funktionerna.

Flumazenil kan vara användbart som antidot.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

### Verkningsmekanism

Midazolam är ett derivat av gruppen imidazobensodiazepiner. Den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten. Det basiska kvävet i position 2 i ringsystemet för imidazobensodiazepin gör det möjligt för midazolam att bilda salter med syror. Dessa producerar en stabil lösning som lämpar sig för administrering i munhålan.

### Farmakodynamisk effekt

Den farmakologiska verkan av midazolam kännetecknas av kort varaktighet på grund av snabb metabol omvandling. Midazolam har en kramplösande effekt. Det har dessutom en sederande och sömngivande effekt med uttalad intensitet samt en ångestdämpande och muskelavslappnande effekt.

### Klinisk effekt och säkerhet

I fem studier med kontroller i form av rektalt diazepam och två studier med jämförelse med intravenöst diazepam, med totalt 435 barn som fick midazolam som munhålelösning, observerades att synliga tecken på kramper avtog inom 10 minuter hos 65 % till 100 % av barnen som fick midazolam som munhålelösning. I tre av studierna observerades dessutom att synliga tecken på kramper avtog inom 10 minuter utan att återkomma inom en timme efter administrering hos 56 % till 100 % av patienterna. Frekvensen och allvarlighetsgraden av de läkemedelsbiverkningar som har rapporterats för midazolam som munhålelösning i publicerade kliniska prövningar är likartade med de läkemedelsbiverkningar som har rapporterats i jämförelsegruppen som använde rektalt diazepam.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Simulerade farmakokinetiska parametrar för den rekommenderade dosering till barn i åldern 3 månader till under 18 år, baserat på en farmakokinetisk populationsstudie ges i tabellen nedan:

| Dos    | Ålder                 | Parameter                      | Medelvärde | Standardavvikelse |
|--------|-----------------------|--------------------------------|------------|-------------------|
| 2,5 mg | 3 månader till < 1 år | AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml) | 168        | 98                |
|        |                       | C <sub>max</sub> (ng/ml)       | 104        | 46                |
| 5 mg   | 1 år till < 5 år      | AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml) | 242        | 116               |
|        |                       | C <sub>max</sub> (ng/ml)       | 148        | 62                |
| 7,5 mg | 5 år till < 10 år     | AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml) | 254        | 136               |
|        |                       | C <sub>max</sub> (ng/ml)       | 140        | 60                |
| 10 mg  | 10 år till < 18 år    | AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml) | 189        | 96                |
|        |                       | C <sub>max</sub> (ng/ml)       | 87         | 44                |

### Absorption

Efter administrering som munhålelösning absorberas midazolam snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter. Den absoluta biotillgängligheten för midazolam som munhålelösning är cirka 75 % hos vuxna. Biotillgängligheten för midazolam som munhålelösning har uppskattats till 87 % hos barn med svår malaria och konvulsioner.

### Distribution

Midazolam är högradigt lipofilt och har en omfattande distribution. Steady state-volymer för distribution efter administrering som munhålelösning beräknas till 5,3 l/kg. Cirka 96–98 % av midazolam binds till plasmaproteiner. Den största delen av plasmaproteinbindningen beror på albumin. Det sker en långsam och obetydlig passage av midazolam in i cerebrospinalvätskan. Hos människa har det visat sig att midazolam långsamt passerar placentan och går in i fostercirkulationen. Små mängder midazolam återfinns i bröstmjölk.

### Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformation. Andelen av dosen som extraheras av levern har beräknats till 30–60 %. Midazolam hydroxyleras av P4503A4-isozymet och metaboliseras till aktiv metabolit, 1-hydroximidazolam, och två mindre metaboliter: 4-hydroximetabolit och 1,4-hydroximetabolit. Baserat på det genomsnittliga AUC-värdet av midazolams 1-hydroximidazolametabolit efter administrering av munhålelösning till barn omvandlas 46 % av midazolam till 1-hydroximidazolam med en uppskattad halveringstid på 0,84 timmar. Det fanns en trend för högre metabolit-till-läkemedel-kvot hos yngre barn. I en biotillgänglighetsstudie med Epistatus var konversionsförhållandet hos friska vuxna 22 % och den uppskattade halveringstiden 2,7 timmar. Enligt publicerade litteraturreporter omvandlas 50–70 % av midazolam till den primära metaboliten med en uppskattad halveringstid på 1–3 timmar. Dessa ojämförbara värden kan förklaras av den höga naturliga farmakokinetiska variabiliteten av midazolam.

### Eliminering

Halveringstiden av parenteralt midazolam hos barn över 12 månader har rapporterats vara 0,8–1,8 timmar, vilken är lika lång eller kortare än hos vuxna (variationsvidd 1,7–2,6 timmar). Plasmaclearance av midazolam hos barn över 12 månader var 4,7–19,7 ml/min/kg, vilket var lika snabbt eller snabbare än hos vuxna (variationsvidd 6,4–11,0 ml/min/kg). Skillnaden överensstämmer med en ökad metabolisk clearance hos barn, vilket även ses efter intravenös och rektal administrering. Midazolam utsöndras främst via njurarna (60–80 % av den injicerade dosen) och återvinns som glukurokonjugerat 1-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i urinen som oförändrat läkemedel. Den genomsnittliga halveringstiden var 5,6 timmar hos friska vuxna.

### Farmakokinetik i särskilda populationer

#### *Fetma*

Den genomsnittliga halveringstiden är längre hos överviktiga patienter än hos icke-överviktiga patienter (5,9 jämfört med 2,3 timmar). Detta beror på en ökning på cirka 50 % i distributionsvolymen korregerad för total kroppsvikt. Clearance är inte signifikant annorlunda hos överviktiga än hos icke-överviktiga patienter.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Elimineringshalveringstiden hos cirrospatienter kan vara längre och clearance mindre jämfört med värden hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Elimineringshalveringstiden hos patienter med kronisk njursvikt är likartad med tiden hos friska frivilliga försökspersoner.

#### *Kritiskt sjuka patienter*

Elimineringshalveringstiden för midazolam är förlängd upp till sex gånger hos kritiskt sjuka.

#### *Patienter med hjärtsvikt*

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

#### *Ansamling av midazolam efter upprepade doser*

Upprepade intravenösa midazolamdoser under 4–6 dagar hos mekaniskt ventilerade patienter vid intensivvård resulterade i betydlig ansamling av midazolam och ökad sedering och andningsdepression (som krävde ventilation under en längre tid). Den terminala halveringstiden för midazolam varierade mellan 8,9 och 19,4 timmar (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I en fertilitetsstudie på råttor där djuren fick upp till tio gånger den kliniska dosen iaktogs inga negativa effekter på fertiliteten.

Det finns inga andra prekliniska data som är relevanta för den förskrivande läkaren utöver de som redan ingår i andra avsnitt i produktresumén.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Etanol  
Sackarinnatrium (E954)  
Glycerol (E422)  
Vatten, renat  
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)  
Maltitol, flytande (E965)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

18 månader  
Efter öppnande: 1 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Sätt på locket och tillslut flaskan väl efter användning.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Epistatus finns som 5 ml munhålelösning i en bärnstensfärgad flerdosflaska av glas med säkerhetsförsegling och barnskyddande skruvlock av polypropen (PP) med en inbyggd flaskhalsadapter av LDPE (lågdensitetspolyeten). Förpackningen innehåller 4 x 1 ml doseringssprutor och en bipacksedel i en ytterkartong.

Doseringssprutan består av en kolvstång av polystyren med tryckta graderingar och en cylinder av LDPE och en kolv av LDPE. Doseringssprutorna är märkta med 0,05 ml som minsta gradering och 0,25 ml som huvudgradering.

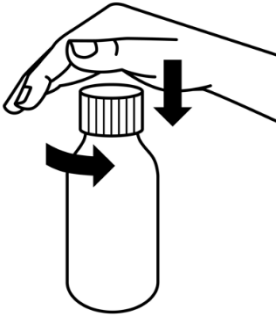
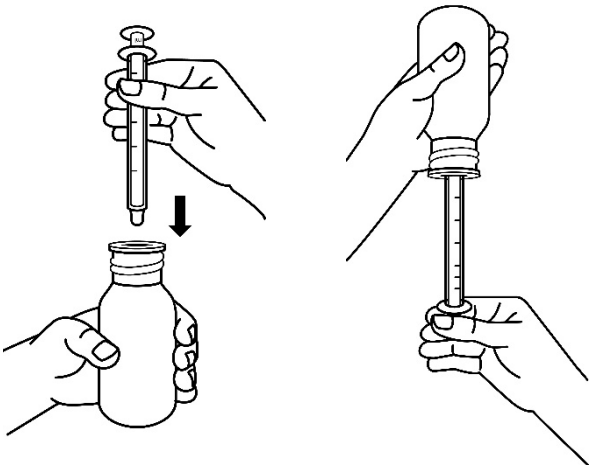
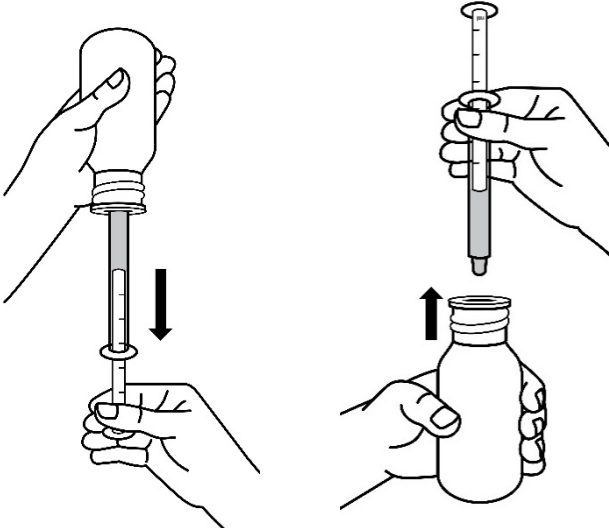
### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering**

Försiktighetsåtgärder som ska iakttas före hantering eller administrering av läkemedlet:

- Använd inte lösningen om den inte är klar (t.ex. grumlig eller det finns vita partiklar).
- Ingen nål eller något annat ska fästas på sprutan.

- Försiktighet ska iakttagas när produkten administreras för att undvika risken att patienten kvävs.

För anvisningar om hur läkemedlet ska administreras, se nedan:

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p><b>Steg 1.</b></p> <p>Öppna flaskan genom att trycka nedåt och samtidigt skruva på locket.</p>                                                                                                                                             |
|   | <p><b>Steg 2.</b></p> <p>För in sprutan i adaptern och vänd flaskan upp och ned.</p>                                                                                                                                                          |
|  | <p><b>Steg 3.</b></p> <p>Dra ut den erforderliga volymen vätska från den upp- och nedvända flaskan.</p> <p>Vänd på flaskan och avlägsna den fyllda sprutan från adaptern.</p> <p>Tryck inte på kolven före administrering till patienten.</p> |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>Steg 4.</b></p> <p>Ta ett försiktigt grepp med pekfingeret och tummen och dra tillbaka patientens kind. Sätt sprutspetsen i den bakre delen av mellanrummet mellan kindens insida och tandköttet i underkäken (buckalhålan).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | <p><b>Steg 5.</b></p> <p>Administrera cirka hälften av lösningen långsamt i ena sidan av munhålan och administrera sedan resten långsamt i andra sidan genom att trycka ned kolven tills den stannar. Om det är mycket svårt att föra in sprutan i buckalhålan, administrera hela dosen i en buckalhåla under 4–5 sekunder. Sätt tillbaka locket på flaskan efter användning. Skölj sprutan med vatten och låt den lufttorka för återanvändning. Använd en separat spruta för varje patient. Dela inte sprutor mellan patienter.</p> |

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Bryssel  
Belgien

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67826

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-08-21

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-21