

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epistatus 2,5 mg munhålelösning

Epistatus 5 mg munhålelösning

Epistatus 7,5 mg munhålelösning

Epistatus 10 mg munhålelösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Epistatus 2,5 mg munhålelösning

Varje förfylld oral doseringsspruta (0,25 ml) innehåller midazolammaleat motsvarande 2,5 mg midazolam.

Epistatus 5 mg munhålelösning

Varje förfylld oral doseringsspruta (0,5 ml) innehåller midazolammaleat motsvarande 5 mg midazolam.

Epistatus 7,5 mg munhålelösning

Varje förfylld oral doseringsspruta (0,75 ml) innehåller midazolammaleat motsvarande 7,5 mg midazolam.

Epistatus 10 mg munhålelösning

Varje förfylld oral doseringsspruta (1 ml) innehåller midazolammaleat motsvarande 10 mg midazolam.

Hjälpämnen med känd effekt

Epistatus 2,5 mg munhålelösning

Etanol 49 mg/dos.

Maltitol, flytande 169 mg/dos.

Epistatus 5 mg munhålelösning

Etanol 99 mg/dos.

Maltitol, flytande 338 mg/dos.

Epistatus 7,5 mg munhålelösning

Etanol 148 mg/dos.

Maltitol, flytande 506 mg/dos.

Epistatus 10 mg munhålelösning

Etanol 197 mg/dos.

Maltitol, flytande 675 mg/dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Munhålelösning.

Klar, färglös eller 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 < 18 år.

Epistatus får endast administreras av föräldrar/vårdare till patient som har fått diagnosen epilepsi.

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 administreringsätt

Dosering

Standarddoser visas nedan:

Ålder	Dos	Färg på förpackning och etikett
3 till 6 månader på sjukhus	2,5 mg (0,25 ml)	gul
> 6 månader till < 1 år	2,5 mg (0,25 ml)	gul
1 år till < 5 år	5 mg (0,5 ml)	blå
5 år till < 10 år	7,5 mg (0,75 ml)	lila
10 år till < 18 år	10 mg (1 ml)	orange

Vårdare ska endast administrera en enda dos av midazolam. Om anfallet inte upphör kort efter administrering av midazolam, måste vårdaren söka akut medicinsk hjälp. Även tidigare givna instruktioner från förskrivande läkare, eller lokala riktlinjer, ska tas i beaktande. Den tomma sprutan ska visas upp för hälso- och sjukvårdspersonalen som information om vilken produkt och dos patienten har fått.

Efter att midazolam har administrerats ska patienten övervakas av vårdaren som också ska stanna hos patienten.

Vid förnyade anfall efter ett initialt behandlingssvar får en andra eller upprepad dos inte ges utan att vårdaren fått föregående medicinsk rådgivning (se avsnitt 5.2).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos barn med kronisk njursvikt. Administrering av flera doser av midazolam till patienter med kronisk njursvikt kan resultera i att elimineringen av midazolam fördröjs och effekterna förlängs. Vid behandling av akut epileptiskt anfall med en singeldos eller 2 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 barn 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 barn. Därför finns det inga tillgängliga data.

Kritiskt sjuka patienter

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

Hjärtsvikt

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

Epistatus är avsett för användning i munhålan.

Det ska endast användas i munnen.

Använd den förfyllda orala doseringssprutan för att administrera cirka hälften av den ordinerade dosen i varje buckalhåla (mellanrummet mellan tandköttet och kinden) under 2–3 sekunder. 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 i en buckalhåla under 4–5 sekunder.

För anvisningar om administrering av läkemedlet se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, 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 moderssubstansen 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 utrustnings för andningsassistens, vid behov, finns tillgänglig.

Andningsinsufficiens:

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

Förändrad elimination av midazolam:

Midazolam ska användas med försiktighet till 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 dess vårdgivare (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

Epistatus 2,5 mg munhålelösning innehåller 49 mg etanol per dos. Mängden i en dos motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin.

Epistatus 5 mg munhålelösning innehåller 99 mg etanol per dos. Mängden i en dos motsvarar mindre än 3 ml öl eller 1 ml vin.

Epistatus 7,5 mg munhålelösning innehåller 148 mg etanol per dos. Mängden i en dos motsvarar mindre än 4 ml öl eller 2 ml vin.

Epistatus 10 mg munhålelösning innehåller 197 mg etanol per dos. 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 dosenheter d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Midazolam metaboliseras av cytokrom P450 3A4-isozymer (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 CYP3A4-hämmare eller -inducerare är mer uttalade för oralt midazolam jämfört med midazolam som ges via munhålan eller parenteralt eftersom CYP3A4-enzymen även förkommer i den övre magtarmkanalen. Vid administrering via munhålan påverkas endast systemisk clearance. Efter en enstaka dos 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 enstaka dos.

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.

Muskelavslappande medel: t.ex. baklofen. Midazolam kan förstärka effekterna av muskelavslappande 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 (sakinavir 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 enstaka dos 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-enzym, och samtidig användning kan öka plasmakoncentrationer 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 enskild dos 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 midazolamanvändning.

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:

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
Psykiska störningar	Mindre vanliga: Hallucinationer*, agitation* Mycket sällsynta: Aggression*, rörelsestörningar*, våldsamhet* Ingen känd frekvens: Ilska*, förvirringstillstånd*, fientlighet*, euforisk sinnesstämning*
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Sedering, sömnighet, nedsatt medvetandenivå, andningsdepression, ataxi*, yrsel*, huvudvärk* Mindre vanliga: Anterograd amnesi* Mycket sällsynta: Kramper*, paradoxala reaktioner*
Hjärtat	Mycket sällsynta: Bradykardi*, hjärtstillestånd*, hypotension*, vasodilatation*
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens: Trombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta: Apné*, dyspné* Ingen känd frekvens: Trombos, laryngospasm*, andningsstillestånd*
Magtarmkanalen	Vanliga: Illamående och kräkningar Mycket sällsynta: Förstoppning*, muntorrhet*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: Klåda, utslag och nässelutslag Ingen känd frekvens: Angioödem**
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: Trötthet* Mycket sällsynta: Hicka*
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: 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

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 ytterligare 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 bäras i åtanke 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 muskelavslappande 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 eller två timmar efter administrering hos 56 % till

100 % av patienterna. Frekvensen och allvarlighetsgraden i de läkemedelsbiverkningar som har rapporterats för midazolam som munhålelösning i publicerade kliniska tester 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	Genomsnitt	Standard-avvikelse
2,5 mg	3 månader till < 1 år	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	1 år till < 5 år	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 år till < 10 år	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 år till < 18 år	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	189	96
		C _{max} (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 höggradigt lipofilt och har en omfattande distribution. Steady state-volymen 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 bröstmjolk.

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 variabilitet 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 korrigerad 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
Glycerol
Vatten, renat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Maltitol, flytande

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epistatus finns i en 1 ml spruta med olika fyllnadsvolymer på 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml och 1 ml för doser på respektive 2,5, 5, 7,5 och 10 mg.

1 ml oralsprutan är gjord med en silikoniserad cylinder av cyklisk olefinpolymer (COP), en elastomerkolv av termoplast med gummipropp och COP bärnstensfärgad hätta.

Produkten levereras som en engångsförpackning, i en polypropenenbehållare (med samma färger som beskrivs nedan) med garantiförsegling. Varje behållare innehåller en spruta med 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml och 1 ml av produkten.

Epistatus 2,5 mg munhålelösning

Gul sprutetikett, förpackad i en gul polypropenenbehållare.

Epistatus 5 mg munhålelösning

Blå sprutetikett, förpackad i en blå polypropenenbehållare.

Epistatus 7,5 mg munhålelösning

Lila sprutetikett, förpackad i en lila polypropenenbehållare.

Epistatus 10 mg munhålelösning

Orange sprutetikett, förpackad i en orange polypropenenbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Administreringssätt

Epistatus ska tas genom munnens slemhinnor.

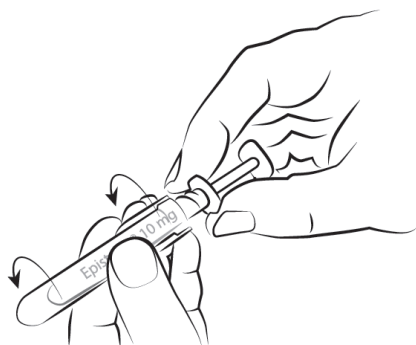
Det ska endast användas i munnen.

Försiktighetsåtgärder som ska iaktas före hantering eller administrering av läkemedlet:

- Använd inte lösningen om den inte är klar (t.ex. grumlig eller det finns vita partiklar).
- Den bärnstensfärgade hättan ska avlägsnas före användning.
- Ingen nål eller något annat ska fästas på den orala sprutan.
- Försiktighet ska iaktas när produkten administreras för att undvika risken att patienten kvävs.

För anvisningar om hur läkemedlet ska administreras, se nedan:





Steg 2

Ta tag i sprutans genomskinliga fingergrepp, skruva det bärnstensfärgade skyddslocket motsols och ta av det bärnstensfärgade skyddslocket.



Steg 3

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).



Steg 4

Administrera cirka hälften av lösningen långsamt i ena sidan av munhålan och administrera sedan resten långsamt i andra sidan genom att trycka kolven ner tills den stannar. Om det är mycket svårt att föra in sprutan i buckalhålan, administrera hela dosen i en buckalhåla under 4–5 sekunder. Kassera sprutan och locket på ett säkert sätt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 61338

5 mg: 61339

7,5 mg: 61340

10 mg: 58303

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 mg: 2019-03-29/2022-04-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-26