

PRODUKTRESUMÉ

1. Läkemedlets namn

Midazolam FrostPharma 2,5 mg nässpray, lösning i endosbehållare
Midazolam FrostPharma 3,75 mg nässpray, lösning i endosbehållare
Midazolam FrostPharma 5 mg nässpray, lösning i endosbehållare

2. Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Midazolam FrostPharma 2,5 mg

Varje ml lösning innehåller midazolam som hydroklorid motsvarande 50 mg midazolam.
Varje endosbehållare innehåller en dos (50 mikroliter) på 2,5 mg midazolam (som hydroklorid).

Midazolam FrostPharma 3,75 mg

Varje ml lösning innehåller midazolam som hydroklorid motsvarande 50 mg midazolam.
Varje endosbehållare innehåller en dos (75 mikroliter) på 3,75 mg midazolam (som hydroklorid).

Midazolam FrostPharma 5 mg

Varje ml lösning innehåller midazolam som hydroklorid motsvarande 50 mg midazolam.
Varje endosbehållare innehåller en dos (100 mikroliter) på 5 mg midazolam (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. Läkemedelsform

Nässpray, lösning i endosbehållare
Klar, svagt gul lösning.
pH 3,3–3,8

4. Kliniska uppgifter

4.1 Terapeutiska indikationer

Midazolam FrostPharma är ett kortverkande, sömnframkallande och kramplösande läkemedel som är indicerat för:

- Vaken sedering före och under diagnostiska eller terapeutiska ingrepp, med eller utan lokalbedövning
- Premedicinering före induktion av anestesi
Midazolam FrostPharma får endast användas av sjukvårdspersonal för vaken sedering eller premedicinering
- Behandling av långvariga, akuta, konvulsiva epileptiska anfall.
Midazolam FrostPharma får endast användas av föräldrar/vårdgivare i fall där patienten har diagnosticerats med epilepsi.

Midazolam FrostPharma är indicerat för vuxna och barn ≥ 12 kg och 2 år eller äldre.

Avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Standarddoser anges nedan i tabell 1. Efter tabellen finns ytterligare information om dosering.

Tabell 1

Intervall för ålder/kroppsvikt	Första dosen	Andra dosen Minst 10 min efter första dosen
Vaken sedering och premedicinering		
12 kg till 43 kg	2,5 mg	2,5 mg
≥ 44 kg och < 60 år	5 mg	2,5 mg eller 5 mg*
≥ 60 år	2,5 mg	2,5 mg
Behandling av långvariga, akuta, konvulsiva epileptiska anfall		
12 kg till 18 kg	2,5 mg	2,5 mg
19 kg till 39 kg	3,75 mg	3,75 mg
≥ 40 kg eller ≥ 12 år till < 60 år	5 mg	5 mg
≥ 60 år	3,75 mg	3,75 mg

* beroende på önskad nivå och varaktighet av sederingen

Dosering vid vaken sedering och premedicinering

- Midazolam FrostPharma får endast användas av sjukvårdspersonal vid vaken sedering eller premedicinering. Adekvat observation av patienten efter administrering är obligatorisk.
- Midazolam FrostPharma kan administreras i vilken position som helst, inklusive till patienter i liggande eller sittande ställning
- Dosen som anges i tabell 1 ska administreras intranasalt i ena näsborren, 5–10 minuter innan ingreppet påbörjas.
- Den börjar verka ca 4–8 minuter efter nasal administrering av den första dosen. Sederingens insättande kan variera individuellt beroende på patientens fysiska status.
- Vid behov kan en efterföljande dos administreras intranasalt i den andra näsborren, minst 10 minuter efter den initiala dosen, i enlighet med individuellt behov.
- Den maximala dosen för vaken sedering eller premedicinering är 10 mg.
- Om sederingsnivån inte är tillräcklig efter patienten har fått de rekommenderade doserna midazolam enligt tabell 1 ska inga ytterligare intranasala doser av midazolam ges. Andra alternativ för midazolam bör övervägas.
- **Pediatrika patienter < 12 kg:** Säkerhet och effekt hos Midazolam FrostPharma i denna pediatrika patientgrupp har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. NOZELAM ska inte användas i denna patientgrupp.
- Administrering av en andra dos Midazolam FrostPharma kan resultera i förlängd sedering.
- **Pediatrika patienter som väger från 12 kg till 43 kg** och som behöver vaken sedering eller premedicinering samtidigt som de är försvagade eller kroniskt sjuka ska endast använda

Midazolam FrostPharma i en vårdmiljö särskilt anpassad för medicinsk övervakning och understöd (se även 4.4).

- **Patienter ≥ 44 kg och < 60 år** som är försvagade eller kroniskt sjuka: den första dosen är 2,5 mg som administreras intranasalt 5–10 minuter innan ingreppet påbörjas. Ytterligare en dos på 2,5 mg kan ges vid behov om det gått minst 10 minuter efter den första dosen. Den andra dosen ska ges i motsatt näsborre jämfört med första dosen (se även 4.4).
- **Patienter ≥ 60 år** och som behöver vaken sedering eller premedicinering samtidigt som de är försvagade eller kroniskt sjuka ska endast använda Midazolam FrostPharma i en vårdmiljö särskilt anpassad för medicinsk övervakning och understöd (se även 4.4).
- Premedicinering med midazolam som ges strax innan ett ingrepp ger sedering (induktion av sömnhet eller dåsighet och lindring av oro) samt preoperativ försämring av minnet. Noggrann och kontinuerlig övervakning av patienterna efter administrering av premedicinering är obligatorisk eftersom den interindividuella känsligheten varierar och symtom på överdosering kan förekomma.

Behandling av långvariga, akuta, konvulsiva epileptiska anfall. Dosering.

- Midazolam FrostPharma får endast användas av föräldrar/vårdgivare i fall där patienten diagnosticerats med epilepsi
- Den som förskriver Midazolam FrostPharma ska överväga följande innan behandlingen påbörjas:
 1. för patienter med ökad risk för andningsdepression av bensodiazepiner bör man överväga att ge Midazolam FrostPharma under övervakning av sjukvårdspersonal innan behandlingen börjar. Denna administrering kan utföras i frånvaro av ett anfall.
 2. innan behandlingen påbörjas ska hälso- och sjukvårdspersonalen instruera patienten och patientens föräldrar eller vårdgivare om:
 - hur man identifierar (konvulsiva) epileptiska anfall
 - hur man använder Midazolam FrostPharma på rätt sätt
 - när man ska ge en andra dos och när man inte ska det
 - riskerna vid samtidig användning av opioider/alkohol/CNS-dämpande läkemedel /övriga bensodiazepiner;
 - risken för andningsdepression, vilka symtomen är och vad man ska göra om de uppstår.
- Midazolam FrostPharma kan administreras i vilken position som helst, även till liggande eller sittande patienter
- Den första dosen (som anges i tabell 1) ska administreras intranasalt i en näsborre.
- Vårdgivare ska endast administrera en dos av midazolam. Om anfallet inte har upphört inom 10 minuter efter att läkemedlet administrerats måste de omedelbart söka akut medicinsk hjälp. Den tomma endosbehållaren ska ges till sjukvårdspersonalen för att ge dem information om vilken dos patienten fått.
- Om anfallet fortsätter eller återkommer efter att patienten initialt har svarat på första dosen får en andra eller upprepad dos inte ges utan medicinsk rådgivning. Små barn, patienter med andningssvårigheter och äldre patienter ska endast ges en andra dos i närvaro av sjukvårdspersonal. Den andra eller upprepade dosen ska administreras i motsatt näsborre jämfört med den första dosen.

Användning i särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion kan de farmakologiska effekterna av midazolam förstärkas och varaktigheten kan förlängas, eventuellt med kliniskt relevant hämning av det kardiorespiratoriska systemet.

Ingen dosjustering krävs, men Midazolam FrostPharma ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk njursvikt eftersom elimineringen av midazolam kan fördröjas och de kliniska effekterna av midazolam förlängas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion minskar clearance av midazolam med en efterföljande ökning av den terminala halveringstiden. De kliniska effekterna kan vara långvariga och lämplig övervakning av kliniska effekter och vitalfunktioner bör fastställas (se avsnitt 4.4).

Midazolam FrostPharma är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Äldre

Hos äldre patienter (≥ 60 år) ska Midazolam FrostPharma användas med försiktighet och dosreduktion rekommenderas (se tabell 1). Äldre patienter ska endast få en andra dos i närvaro av sjukvårdspersonal. Se även texten efter tabell 1 och avsnitt 4.4.

Pediatriska patienter

För barn <12 kg: Midazolam FrostPharma ska inte användas. Säkerhet och effekt av midazolam för dessa barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

För barn >12 kg: Midazolam FrostPharma ska användas enligt tabell 1. Små barn bör endast få en andra dos i närvaro av sjukvårdspersonal. Se även texten efter tabell 1 och avsnitt 4.4

Administreringssätt

Midazolam FrostPharma är endast avsett för intranasal användning. Varje Midazolam FrostPharma endosbehållare innehåller bara en dos och är avsedd för engångsbruk i en näsborre. Hos små barn kan det hända att näspip inte kan föras in i näsborren. Se i så fall till att näspip sluter tätt i näsborren före administrering. Testa eller förbered inte produkten före administrering eftersom Midazolam FrostPharma endast ger en engångsdos. Om en andra dos behövs ska en ny endosbehållare användas och den andra dosen ska administreras i den motsatta näsborren inte användes för att administrera den första dosen Midazolam FrostPharma. Se även avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Användning av detta läkemedel hos patienter med:

- känd överkänslighet mot den aktiva substansen (midazolam), bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- grav andningssvikt eller akut andningsdepression,
- svårt nedsatt leverfunktion,
- myastenia gravis eller sömnapné,
- akut vinkelglaukom; bensodiazepiner kan endast användas vid öppenvinkelglaukom om de administreras enligt lämplig dos,
- medfödd cyanotiskt hjärtsjukdom,
- svår sepsis.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Andningsinsufficiens

Särskild försiktighet krävs för patienter med nedsatt andningsfunktion, eftersom midazolam kan dämpa andningen ytterligare.

Långvariga akuta krampanfall

Alla patienter som ordinerats Midazolam FrostPharma ska instrueras grundligt för att förstå indikationen för användning och korrekt administreringssätt (se avsnitt 4.2). Det rekommenderas även starkt att utbilda patientens närstående (t.ex. föräldrar, vårdgivare) för korrekt användning av Midazolam FrostPharma om stöd behövs i nödsituationen.

Högriskpatienter vid vaken sedering eller premedicinering

Särskild försiktighet bör iakttas vid administrering av midazolam till högriskpatienter:

- vuxna ≥ 60 år;
- kroniskt sjuka eller försvagade patienter ≥ 44 kg eller mellan 12 år och < 60 år, t.ex.:
 - patienter med kronisk andningsinsufficiens, eftersom midazolam kan dämpa andningen ytterligare
 - patienter med kronisk njursvikt
 - patienter med nedsatt leverfunktion
 - patienter med nedsatt hjärtfunktion

Dessa högriskpatienter kräver lägre doser (se avsnitt 4.2) och bör kontinuerligt övervakas med avseende på tidiga tecken på förändringar av vitala funktioner.

Särskild försiktighet bör iakttas vid administrering av midazolam till pediatriska patienter på 12 kg till 43 kg som är kroniskt sjuka eller försvagade, och patienter > 60 år som är kroniskt sjuka eller försvagade, t.ex. patienter med kronisk andningsinsufficiens, patienter med kronisk njursvikt eller med nedsatt lever- eller hjärtfunktion och som kräver vaken sedering eller premedicinering. Dessa högriskpatienter bör endast använda Midazolam FrostPharma i en miljö som är fullt utrustad för övervakning och stöd av andnings- och kardiovaskulär funktion och av personer med särskild utbildning som omfattar att identifiera och hantera förväntade biverkningar, inklusive hjärt- och lungräddning.

Äldre patienter

Patienter > 60 år ska vara medvetna om att användning av Midazolam FrostPharma kan leda till förlängd sedering.

Amnesi

Anterograd amnesi kan uppträda vid terapeutisk dos, och risken ökar vid högre doser (ofta är denna effekt mycket önskvärd i situationer som före och under kirurgiska och diagnostiska ingrepp). Varaktigheten är direkt relaterad till den administrerade dosen. Långvarig amnesi kan utgöra problem i öppenvårdspatienter som planeras skrivas ut efter ingreppet.

Utskrivningskriterier efter vaken sedering

Efter att ha fått midazolam ska patienter inte skrivas ut från sjukhuset eller mottagningen förrän detta rekommenderas av den behandlande läkaren. Det rekommenderas att patienten ledsagas när denne åker hem efter utskrivning.

Förändrad eliminering av midazolam

Midazolam ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk njursvikt, nedsatt lever- eller hjärtfunktion.

Elimineringen av midazolam kan förändras hos patienter som får substanser som hämmar eller inducerar CYP3A4 och dosen av midazolam kan behöva justeras i enlighet med detta (se avsnitt 4.5). Elimineringen av midazolam kan även fördröjas hos patienter med nedsatt leverfunktion, låg hjärtminutvolym och med kronisk njursvikt (se avsnitt 5.2). Midazolam kan ackumuleras hos patienter med nedsatt leverfunktion, och hos patienter med nedsatt hjärtfunktion kan det orsaka minskad clearance av midazolam.

Risk vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Midazolam FrostPharma och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av lugnande läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel (tex NOZELAM) och opioider endast användas för patienter som saknar alternativa behandlingsmöjligheter. Om beslut fattas om att förskriva Midazolam FrostPharma samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos och kortast möjliga varaktighet för opioiderna användas.

Patienterna bör övervakas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I

detta avseende rekommenderas starkt att patienter och deras vårdgivare (i tillämpliga fall) informeras om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av alkohol/CNS-depressiva medel

Samtidig användning av midazolam och alkohol eller CNS-depressiva medel bör undvikas. Sådan samtidig användning kan potentiellt öka de kliniska effekterna av midazolam, möjligen inklusive allvarlig sedering som kan resultera i koma eller dödsfall, eller kliniskt relevant andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av andra bensodiazepiner

Försvagade patienter är mer benägna att drabbas av de effekter bensodiazepiner har på centrala nervsystemet och därför kan lägre doser krävas.

Anamnes med alkohol- eller drogmissbruk

Midazolam ska, liksom andra bensodiazepiner, undvikas hos patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen.

Hjälpämnen

Denna produkt innehåller 7,8 mg (för NOZELAM 2,5 mg), 11,7 mg (för Midazolam FrostPharma 3,75 mg) eller 15,6 mg (för Midazolam FrostPharma 5 mg) propylenglykol per doseringsenhet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Midazolam metaboliseras av cytokrom P450 (CYP3A4, CYP3A5). Hämmare och inducerare av CYP3A har potential att öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därefter effekterna av midazolam, vilket kräver dosjusteringar i enlighet med detta.

Farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-hämmare eller -inducerare är mer uttalade vid oral administrering jämfört med intravenös eller intranasal administrering av midazolam, i synnerhet eftersom CYP3A4 även finns i övre mag-tarmkanalen. Detta beror på att både systemisk clearance och tillgänglighet förändras för den orala tillförselvägen medan endast förändring i systemisk clearance inträffar för den parenterala och intranasala tillförselvägen. Efter en engångsdos av intravenöst eller intranasalt midazolam påverkas den maximala kliniska effekten inte mycket på grund av CYP3A4-hämning, men effektens varaktighet kan förlängas. Efter långvarig dosering av midazolam ökar dock både effektens omfattning och varaktighet vid förekomst av CYP3A4-hämning.

Det finns inga tillgängliga studier beträffande effekterna av CYP3A4-modulering på farmakokinetiken för midazolam efter rektal, intramuskulär eller intranasal administrering. Effekterna av CYP3A4-modulering förväntas inte skilja sig väsentligt från de som observeras vid intravenös midazolam.

Det rekommenderas därför att noggrant övervaka de kliniska effekterna och vitala tecknen under användning av midazolam, med hänsyn till att de kan vara starkare och vara längre efter samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare, även om det ges endast en gång.

När det gäller induktion av CYP3A4 bör det beaktas att det tar induktionsprocessen flera dagar för att nå sin maximala effekt och även flera dagar för att försvinna. Till skillnad från vid behandling under flera dagar med en inducerare förväntas en korttidsbehandling resultera i mindre uppenbara läkemedelsinteraktioner med midazolam. När det gäller starka inducerare kan dock en relevant induktion inte uteslutas även efter korttidsbehandling.

Läkemedel som hämmar CYP3A

Samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP3A kan leda till liknande ökning av midazolamkoncentrationer som observerats efter administrering av intravenöst midazolam, och detta kan därför förlänga den farmakologiska aktiviteten för intranasalt midazolam.

Azolantimykotika

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam femfaldigt medan den terminala halveringstiden ökade ungefär trefaldigt. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med den starka CYP3A-hämmaren ketokonazol, ska detta utföras på en intensivvårdsavdelning eller liknande, vilket säkerställer noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling i händelse av andningsdepression och/eller förlängd sedering. Förskjuten dosering och dosjustering bör övervägas, särskilt om mer än en intravenös engångsdos av midazolam administreras. Samma rekommendation kan även gälla för andra azolantimykotika (se vidare), eftersom ökade sedativa effekter av intravenöst midazolam, även om de är mindre, har rapporterats.
- Vorikonazol ökade exponeringen av intravenöst midazolam med tre gånger medan dess halveringstid för eliminering ökade med ungefär tre gånger.
- Flukonazol och itraconazol ökade båda plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med 2 till 3 gånger i samband med en ökning av den terminala halveringstiden med 2,4 gånger för itraconazol respektive 1,5 gånger för flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med ungefär det dubbla. Man bör komma ihåg att om midazolam ges oralt blir exponeringen drastiskt högre än de ovan nämnda, särskilt med ketokonazol, itraconazol och vorikonazol.

Makrolidantibiotika

- Erytromycin resulterade i en ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 1,6–2 gånger i samband med en ökning av den terminala halveringstiden för midazolam med 1,5–1,8 gånger.
- Klaritromycin ökade plasmakoncentrationerna av midazolam med upp till 2,5 gånger kopplat till en ökning av den terminala halveringstiden med 1,5–2 gånger.

Intravenösa anestetika

- Dispositionen av intravenöst midazolam förändrades av intravenöst propofol (AUC och halveringstid ökade med 1,6 gånger).

Proteashämmare

- Saquinavir och andra HIV-proteashämmare: samtidig administrering med proteashämmare kan orsaka en stor ökning av koncentrationen av midazolam. Vid samtidig administrering med ritonavir-boostat lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med 5,4 gånger, kopplat till en liknande ökning av den terminala halveringstiden. Om parenteralt midazolam administreras samtidigt med HIV-proteashämmare bör behandlingen följa beskrivningen i avsnittet ovan för azolantimykotika, ketokonazol.
- HCV-proteashämmare: boceprevir och telaprevir minskar clearance av midazolam. Denna effekt resulterade i en 3,4-faldig ökning av AUC för midazolam efter intravenös administrering och förlängde halveringstid för eliminering fyrfaldigt.

Kalciumkanalblockerare

- Diltiazem: En engångsdos av diltiazem till patienter som genomgick en koronar bypass-transplantation ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 25 % och den terminala halveringstiden förlängdes med 43 %.

Diverse läkemedel

- Atorvastatin visade en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam jämfört med kontrollgruppen.
- Intravenös fentanyl är en svag hämmare av midazolam-eliminering: AUC och halveringstid för intravenöst midazolam ökade 1,5 gånger vid förekomst av fentanyl.

Läkemedel som inducerar CYP3A

- Rifampicin minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 60 % efter 7 dagar med 600 mg rifampicin dagligen. Den terminala halveringstiden minskade med cirka 50–

60 %.

- Tikagrelor är en svag CYP3A-inducerare och har endast små effekter på intravenöst administrerat midazolam (-12 %) och 4-hydroximidazolam (-23 %).

Örter och livsmedel

- Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med cirka 20–40 % i samband med en minskning av den terminala halveringstiden med cirka 15–17 %. Beroende på det specifika johannesörtsextraktet kan den CYP3A4-inducerande effekten variera.

Proteinbindning

- En ökad koncentration av fritt midazolam kan bero på bortträngning från bindningsställen på plasmaproteinet på grund av valproinsyra. Klinisk relevans är inte känd.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner (DDI)

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

Exempel på dessa är opiatderivat (oavsett om de används som analgetika, antitussiva medel eller substitutbehandling), antipsykotika, andra bensodiazepiner som används som ångestdämpande medel eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva medel, tidigare H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

Alkohol kan markant förstärka den lugnande effekten av midazolam. Alkoholintag ska undvikas vid administrering av midazolam (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckliga data om midazolam för att bedöma dess säkerhet under graviditet.

Djurstudier tyder inte på någon teratogen effekt. Liksom för andra bensodiazepiner observerades fostertoxicitet. Det finns inga data från exponering av gravida under graviditetens två första trimestrar. Det finns tecken på att användning av bensodiazepiner under graviditetens första trimester är förknippat med en ökad risk för medfödd missbildning.

Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester, under förlossningen eller när det används som ett induktionsmedel för anestesi för kejsarsnitt har rapporterats ge upphov till maternella eller fetala biverkningar (inhalationsrisk hos modern, oregelbundenhet i fostrets hjärtfrekvens, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Dessutom kan spädbarn födda av mödrar som fått bensodiazepiner kroniskt under det senare skedet av graviditeten ha utvecklat fysiskt beroende och kan ha en viss risk att utveckla abstinenssymtom under den postnatale perioden.

Följaktligen kan midazolam användas under graviditet om det är absolut nödvändigt, men det är att föredra att undvika att använda det för kejsarsnitt.

Risken för det nyfödda barnet bör beaktas vid administrering av midazolam vid alla kirurgiska ingrepp nära slutet av graviditeten.

Amning

Midazolam övergår i små mängder (0,6 %) till bröstmjolk. Det är därför eventuellt inte nödvändigt att avbryta amningen efter en engångsdos eller två doser midazolam.

Fertilitet

Djurstudier påvisade ingen försämring av fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Midazolam har stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Sedering, minnesförlust, nedsatt uppmärksamhet och nedsatt muskelfunktion kan ha negativ inverkan på förmågan att köra bil, cykla eller använda maskiner. Innan patienten får midazolam ska denne varnas för att köra bil eller använda maskiner innan effekten har gått ur kroppen helt.

Vid vaken sedering: Läkaren bör bestämma när dessa aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten ledsagas när denne åker hem efter utskrivning.

Vid behandling av långvarigt akut epileptiskt anfall: Efter att ha fått midazolam ska patienten varnas för att köra bil eller använda maskiner tills effekten har gått ur kroppen helt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Följande biverkningar har rapporterats (frekvens ej känd, kan inte beräknas från tillgängliga data) vid injektion av midazolam:

Frekvenskategorierna är som följer:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$;

Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$;

Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet, angioödem, anafylaktisk chock
Psykiska störningar	
Ingen känd frekvens	Desorientering, känslö- och humörstörningar, förändringar i libido, upphetsning*, fysiskt drogberoende och abstinenssyndrom, missbruk.
mycket sällsynta	Agitation*, fientlighet*, aggression*, ilska*, förvirringstillstånd, euforiskt humör, hallucinationer.
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	Minskad vakenhet, sänkt medvetandenivå, sedering (förlängd och postoperativ), somnolens.
mycket sällsynta	Ofrivilliga rörelser (inklusive toniska/kloniska rörelser och muskeltremor)*, hyperaktivitet*, huvudvärk, yrsel, ataxi, paradoxala reaktioner, anterograd amnesi**, vars varaktighet är direkt relaterad till den administrerade dosen. Konvulsioner pga läkemedelsabstinens.
Hjärtstörningar	
mycket sällsynta	Hjärtstillestånd, bradykardi
Vaskulära störningar	

mycket sällsynta	Hypotension, vasodilatation
Störningar i andningsvägar	
vanliga	Nysningar, hosta, klåda i näsan, nästäppa, torrhet i näsan, rinorré, gäspningar, andningsdepression
mycket sällsynta	Apné, andningsstillestånd, dyspné, laryngospasm, hicka
Gastrointestinala störningar	
vanliga	Illamående, kräkningar
mycket sällsynta	Förstoppning, muntorrhet.
Hud och subkutan vävnad	
mindre vanliga	Utslag, urtikaria, klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
mycket sällsynta	Trötthet
Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Fall, frakturer***
Sociala förhållanden	
mycket sällsynta	Överfall*
Ögonbesvär	
Ingen känd frekvens	Diplopi, dimsyn, kraftigt blinkande

* Sådana paradoxala läkemedelsreaktioner har rapporterats, särskilt hos barn och äldre efter intravenös midazolambehandling, vilket kan vara av relevans för intranasal administrering.

** Anterograd amnesi kan fortfarande förekomma i slutet av förfarandet och i några få fall har förlängd amnesi rapporterats efter användning av midazolam.

*** Risken för fall och frakturer är förhöjd hos patienter som samtidigt tar lugnande medel (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

Allvarliga kardiorespiratoriska biverkningar har inträffat efter administrering av midazolam. Det är mer sannolikt att livshotande incidenter inträffar hos vuxna över 60 år och hos personer med befintlig andningsinsufficiens eller nedsatt hjärtfunktion, särskilt när en hög dos administreras (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att fortlöpande övervaka nytta/riskförhållandet för läkemedlet. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av midazolam kan vara livshotande om patienten har en befintlig andnings- eller

hjärtinsufficiens, eller i kombination med andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol).

Liksom andra bensodiazepiner orsakar midazolam ofta dåsighet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoserings av midazolam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men det kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall till koma. Om koma inträffar varar den vanligtvis i några timmar, men den kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Den andningsdämpande effekten av bensodiazepiner är allvarigare hos patienter med luftvägssjukdom. Bensodiazepiner ökar effekten av andra CNS-depressiva medel, inklusive alkohol.

Behandling

Övervaka patientens vitala tecken och sätt in understödjande åtgärder i enlighet med patientens kliniska tillstånd. I synnerhet kan patienter behöva symtomatisk behandling för kardiorespiratoriska effekter eller effekter på centrala nervsystemet.

Vid oralt intag bör ytterligare absorption förhindras med en lämplig metod, t.ex. behandling med aktivt kol inom 1–2 timmar. Om aktivt kol används är skydd för luftvägarna absolut nödvändigt för dåsiga patienter. Vid blandad förtäring kan magsköljning övervägas, dock inte som en rutinåtgärd.

Överväg att använda flumazenil, en bensodiazepinantagonist, om CNS-depressionen är allvarlig. Detta ska endast administreras under noggrann övervakning. Det har en kort halveringstid (cirka en timme), så patienter som får flumazenil behöver övervakas efter att dess effekt har avtagit. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet vid förekomst av läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva). Se forskrivningsinformationen för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning av detta läkemedel.

5. Farmakologiska egenskaper

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Midazolam är ett derivat av gruppen imidazobensodiazepin. Den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten. Det basiska kvävet i position 2 i ringsystemet för imidazobenzodiazepin gör det möjligt för den aktiva ingrediensen i midazolam att bilda vattenlösliga salter med syror. Dessa ger en stabil lösning för nasal administrering.

Farmakodynamiska effekter

Den farmakologiska effekten av midazolam kännetecknas av kort varaktighet på grund av snabb metabolisk omvandling. Midazolam har en sedativ och sömninducerande effekt med uttalad intensitet. Det har även en ångestdämpande, antikonvulsiv och muskelavslappnande effekt. Efter administrering av midazolam inträffar kortvarig anterograd amnesi (patienten kommer inte ihåg händelser som inträffade under substansens maximala aktivitet).

Klinisk effekt och säkerhet

Data från publicerade studier på pediatrika och vuxna patienter visar att intranasalt midazolam verkar som ett lugnande och ångestdämpande medel före ett kirurgiskt ingrepp som kräver anestesi, samt vid andra medicinska ingrepp som kräver sedering utan anestesi. En studie på friska vuxna visade ett snabbt insättande av intranasalt midazolam. Sederingen inleddes i genomsnitt 7 minuter efter administrering av en dos på 2,5 mg och 4 minuter efter administrering av en dos på 5 mg. Maximal sedering uppnåddes i allmänhet ca 15–40 minuter efter intranasal administrering av midazolam. Sederingseffekten var vid plasmakoncentrationer av midazolam på mellan 20 och 80 ng/ml i genomsnitt.

Data från publicerade studier på pediatrika och vuxna patienter visar att intranasalt midazolam är effektivt vid behandling av långvariga, akuta, konvulsiva epileptiska anfall hos barn (> 2 år), ungdomar och vuxna. En studie på friska vuxna visade en snabb ökning av midazolamkoncentrationerna efter administrering av Midazolam FrostPharma. Efter administrering av NOZELAM ökade koncentrationerna av midazolam till kliniskt relevanta koncentrationer inom 5 minuter och uppnådde en maximal koncentration på 31 ng/ml vid 11 minuter för dosen 2,5 mg och 66 ng/ml vid 14 minuter för dosen 5 mg.

Säkerheten och effekten för Midazolam FrostPharma har utvärderats hos vuxna och på basis av in silico-simuleringar och bibliografiska data avseende säkerhet för midazolam hos barn i åldern 2 till 12 år. Säkerheten och effekten för intranasalt midazolam hos barn yngre än 2 år har inte utvärderats. Intranasalt midazolam rekommenderas därför inte till barn under 2 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption efter intranasal administrering

Efter intranasal administrering av Midazolam FrostPharma absorberas midazolam snabbt. Maximala plasmakoncentrationer av midazolam uppnås inom 11 minuter efter administrering av 2,5 mg Midazolam FrostPharma och 14 minuter efter administrering av 5 mg Midazolam FrostPharma till vuxna. Den absoluta biotillgängligheten för Midazolam FrostPharma hos vuxna är cirka 75 %.

Distribution

Midazolam är mycket lipofilt och distribueras i stor utsträckning. Distributionsvolymen vid steady state är 0,7–1,2 l/kg. Cirka 96–98 % av midazolam är bundet till plasmaproteiner. Den största delen av plasmaproteinbindningen beror på albumin. En långsam och obetydlig överföring av midazolam i cerebrospinalvätskan förekommer. Hos människor har midazolam påvisats passera placentan långsamt och kommit in i fostercirkulationen. Små mängder midazolam återfinns i bröstmjolk.

Biotransformation

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformation. Den del av dosen som extraheras av levern har uppskattats till 30–60 %. Midazolam hydroxyleras av isoenzymet cytokrom P4503A4 och den huvudsakliga urin- och plasmametaboliten är alfa-hydroxymidazolam. Plasmakoncentrationerna av alfa-hydroxymidazolam efter administrering av Midazolam FrostPharma till friska vuxna är 17 % av modersubstansen. Alfa-hydroximidazolam är farmakologiskt aktivt, men bidrar endast minimalt (cirka 10 %) till effekterna av intravenöst midazolam.

Eliminering

Hos friska patienter är halveringstiden för eliminering för midazolam efter intravenös administrering mellan 1,5 och 2,5 timmar. Efter intranasal administrering är den 3–6 timmar. Plasmaclearance är i intervallet 300–500 ml/min. Midazolam utsöndras huvudsakligen via njurarna (60–80 % av den injicerade dosen) och återvinns som glukurokonjugerat alfa-hydroxymidazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i urinen som oförändrat läkemedel.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Äldre

Hos vuxna över 60 år kan halveringstiden för eliminering förlängas upp till fyra gånger.

Barn

Halveringstiden för eliminering efter intravenös och rektal administrering är kortare hos barn i åldern 3–10 år (1–1,5 timmar) jämfört med vuxna. Skillnaden kan förklaras av ökad metabolisk clearance hos barn i denna åldersgrupp.

Fetma

Den genomsnittliga halveringstiden är längre hos överviktiga än hos icke-överviktiga patienter (5,9 jämfört med 2,3 timmar). Detta beror på en ökning med cirka 50 % i distributionsvolymen korrigerad för total kroppsvikt. Clearance skiljer sig inte markant hos överviktiga och icke-överviktiga patienter. Hos överviktiga patienter leder intranasal administrering av en dos på 2,5 mg, 3,75 mg eller 5 mg midazolam till en långsammare minskning av midazolamkoncentrationerna vid subkliniska nivåer. Denna förlängning på subkliniska nivåer förväntas inte leda till en förlängning av den farmakologiska effekten hos överviktiga patienter jämfört med icke-överviktiga patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Halveringstiden för eliminering hos patienter med cirros kan vara längre och clearance mindre än hos friska patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för obundet midazolam ändras inte hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Den farmakologiskt milt aktiva huvudsakliga midazolammetaboliten (1'-hydroxyl-midazolam glukuronid), som utsöndras via njurarna, ackumuleras hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Denna ackumulering kan förlänga sederingen. Midazolam ska administreras med försiktighet.

Patienter med livshotande sjukdom

Halveringstiden för eliminering för midazolam förlängs upp till sex gånger hos patienter med livshotande sjukdom.

Patienter med hjärtinsufficiens

Halveringstiden för eliminering är längre hos patienter med kronisk hjärtsvikt jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Exponering efter en andra intranasaldos för vaken sedering, premedicinering eller behandling av långvariga, akuta, konvulsiva epileptiska anfall

Eftersom farmakokinetiken för midazolam är linjär över det angivna dosintervallet kommer en andra dos av midazolam administrerad till den andra näsborren tillsammans med en första dos i den första näsborren att öka AUC för midazolam med 100 %. Administrering av en andra dos 10 minuter efter den första dosen leder till en ökning av C_{max} med cirka 1,7 till 1,9 gånger. Administrering av en andra dos 30 eller 60 minuter efter den första dosen leder till en ökning av C_{max} med 1,3–1,6 respektive 1,2–1,5 gånger, baserat på in silico-simuleringar (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

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

Under studier av lokal tolerans på djur tolererades Midazolam FrostPharma väl efter intranasal administrering.

Det finns inga andra prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver de som redan finns i andra avsnitt av produktresumén.

6. Farmaceutiska uppgifter

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten
Propylenglykol
Etanol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningens typ och innehåll

Endosbehållare bestående av en genomskinlig injektionsflaska av glas med gummipropp, integrerad i en spraybehållare av polypropen förpackad i en blisterförpackning.

Förpackningsstorlek: Fyra endosbehållare med 2,5 mg eller fyra endosbehållare med 3,75 mg eller fyra endosbehållare med 5 mg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje endosbehållare innehåller endast en dos. Endosbehållaren ska inte testas före användning. Epileptiker ska alltid ha minst två endosbehållare tillgängliga för användning. Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav eller återlämnas till apoteket.

Administreringssätt

1. Ta ut endosbehållaren ur blisterförpackningen
2. Håll endosbehållaren genom att placera tummen på enhetens kolv och pek- och långfingret på båda sidor av näspip
3. För in näspip i ena näsborren tills fingrarna på fingergreppet nuddar näsan.
Hos små barn kan det hända att näspip inte kan föras in i näsborren. Om så är fallet, placera näspip ände på näsborren och se till att näspip sluter tätt i näsborren innan administrering. På grund av den konformade toppen kommer den alltid att komma in i näsborren till viss del.
4. Tryck hårt på kolven med tummen.
5. Ta bort näspip från näsan
6. Vid behandling av epileptiska anfall ska patienten om möjligt placeras i stabilt sidoläge, med öppen mun och huvudet lutat bakåt
7. Vid behov kan en efterföljande dos administreras intranasalt i den andra, motsatta, näsborren, minst 10 minuter efter den första dosen (t.ex. om krampanfallet inte upphörde efter den första dosen), och endast efter medicinsk rådgivning. Denna efterföljande dos ska inte administreras om patienten har andningssvårigheter eller om det föreligger kraftig sedering som är okarakteristisk för patienten under ett anfall. I dessa fall måste medicinsk hjälp sökas omedelbart.

7. Innehavare av godkännande för försäljning

FrostPharma AB
Berga Backe 2
182 53 Danderyd

8. Nummer på godkännande för försäljning

2,5 mg: 60326
3,75 mg: 60327
5 mg: 60328

9. Datum för första godkännande/förnyat godkännande

2022-11-08

10. Datum för ändring av texten

2026-03-25