

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Midazolam Medical Valley 2,5 mg munhålelösning
Midazolam Medical Valley 5 mg munhålelösning
Midazolam Medical Valley 7,5 mg munhålelösning
Midazolam Medical Valley 10 mg munhålelösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Midazolam Medical Valley 2,5 mg munhålelösning

Varje förfylld oral spruta innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 2,5 mg midazolam i 0,5 ml lösning

Midazolam Medical Valley 5 mg munhålelösning

Varje förfylld oral spruta innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 5 mg midazolam i 1 ml lösning

Midazolam Medical Valley 7,5 mg munhålelösning

Varje förfylld oral spruta innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 7,5 mg midazolam i 1,5 ml lösning

Midazolam Medical Valley 10 mg munhålelösning

Varje förfylld oral spruta innehåller midazolamhydroklorid motsvarande 10 mg midazolam i 2 ml lösning

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Munhålelösning
Klar lösning
pH 2,9 till 3,7

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av långvariga, akuta krampanfall hos spädbarn från 3 månader till vuxna.

Midazolam Medical Valley får endast användas av föräldrar/vårdare till patient som har fått diagnosen epilepsi.

För spädbarn i åldern 3-6 månader ska behandling ske i sjukhusmiljö där övervakning är möjlig och återupplivningsutrustning finns tillgänglig. Se avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Standarddoserna anges nedan:

Åldersintervall	Dos	Etikettfärg
3 till 6 månader (sjukhusmiljö)	2,5 mg	Gul
>6 månader till <1 år	2,5 mg	Gul
1 år till <5 år	5 mg	Blå
5 år till <10 år	7,5 mg	Lila
10 år till vuxna	10 mg	Orange

Vårdaren ska endast administrera en enda dos av midazolam. Om anfallet inte upphör inom 10 minuter efter administreringen av midazolam måste vårdaren söka akut medicinsk hjälp och visa upp den tomma sprutan för hälso- och sjukvårdspersonalen som information om vilken dos patienten har fått.

Vid förnyade anfall efter en första behandling ska en andra eller upprepad dos endast ges efter kontakt med medicinsk rådgivning (se avsnitt 5.2).

För patienter med ökad risk för andningsdepression från bensodiazepiner, bör man överväga att administrera Midazolam Medical Valley under övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal innan behandling med Midazolam Medical Valley påbörjas. Administreringen kan ske i frånvaro av ett anfall.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Någon dosjustering behövs inte, men Midazolam Medical Valley ska användas med försiktighet till patienter med kronisk njursvikt eftersom elimineringen av midazolam kan fördröjas och effekterna av läkemedlet förlängas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion minskar clearance för midazolam, vilket leder till en ökning av den terminala halveringstiden. Därför kan de kliniska effekterna bli starkare och mer långvariga. Följaktligen rekommenderas en omsorgsfull övervakning av kliniska effekter och vitala tecken efter administrering av midazolam till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Midazolam Medical Valley är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för midazolam för barn under 3 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Äldre är känsligare för effekten av bensodiazepiner. Hos äldre patienter (≥ 60 år) ska midazolam munhålelösning användas med försiktighet.

Administreringssätt

Midazolam Medical Valley är avsett för användning i munhålan. Hela mängden läkemedel ska långsamt sprutas in i mellanrummet mellan tandköttet och kindens insida. Laryngotrakeal insprutning ska undvikas för att förhindra oavsiktlig aspiration av lösningen. Om det behövs (för större volymer och/eller yngre patienter) ska cirka hälften av dosen först ges långsamt i ena sidan av munhålan och sedan resterande dos i andra sidan.

Ingående anvisningar om administrering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anslut inte någon kanyl, intravenösa slangar eller annan utrustning för parenteral administrering till den orala sprutan.

Midazolam Medical Valley är inte avsett för intravenös användning.

Ta av hatten från den orala sprutan före användning för att undvika kvävningsrisk.

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

Särskild försiktighet ska iakttagas vid administrering av midazolam till högriskpatienter:

- vuxna patienter över 60 år
- kroniskt sjuka eller försvagade patienter, t.ex.:
- patienter med kronisk andningssvikt
- patienter med kronisk njursvikt, nedsatt leverfunktion eller nedsatt hjärtfunktion
- pediatrika patienter med kardiovaskulär instabilitet.

Dessa högriskpatienter kan behöva lägre doser.

Andningsinsufficiens

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

Pediatrika patienter i åldern 3 till 6 månader

Med tanke på den högre halten metabolit i förhållande till moderläkemedel hos yngre barn kan en fördröjd andningsdepression till följd av högre koncentration av den aktiva metaboliten hos patienter i åldersgruppen 3-6 månader inte uteslutas. Därför ska Midazolam Medical Valley endast ges till patienter i åldersgruppen 3-6 månader under övervakning av vårdpersonal med tillgång till återupplivningsutrustning, möjlighet att övervaka andningsfunktionen och, om nödvändigt, med tillgång till andningsstöd.

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 nedsatt hjärtfunktion kan leda till försämrad clearance av midazolam.

Samtidig användning av andra bensodiazepiner

Försvagade patienter är mer utsatta för effekterna av bensodiazepiner på det centrala nervsystemet (CNS) och kan därför behöva lägre doser.

Alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen

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

Amnesi

Midazolam kan framkalla anterograd amnesi.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per oral doseringsspruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Midazolam metaboliseras av 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 givet som munhålelösning eller parenteralt eftersom CYP3A4-enzymen även förekommer i den övre magtarmkanalen. Vid administrering via munhålan påverkas endast systemisk clearance. Efter en enskild dos av midazolam som munhålelösning är påverkan på den maximala kliniska effekten på grund av CYP3A4-hämning liten, men effekten kan sitta i längre. Följaktligen rekommenderas omsorgsfull övervakning av de kliniska effekterna och patientens vitala tecken när midazolam används samtidigt med en CYP3A4-hämmare, även efter en enskild dos.

Anestetika och narkotiska analgetika

Fentanyl kan reducera 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.

Kalciumkanalblockerare

Diltiazem och verapamil har visat sig reducera clearance av midazolam och andra bensodiazepiner och kan förstärka deras verkan.

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

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.

Dopaminerga läkemedel

Midazolam kan hämma levodopa.

Muskelavslappande läkemedel

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.

Läkemedel som hämmar CYP3A4

Läkemedelsinteraktioner efter administrering av midazolam som munhålelösning är sannolikt desamma som ses efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering.

Mat

Grapefruktjuice minskar clearance av midazolam och förstärker dess verkan.

Azoler mot svamp

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 samtidigt som den terminala halveringstiden ökade 2,4-faldigt för itraconazol och 1,5-faldigt 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 samtidigt som den terminala halveringstiden för midazolam ökade 1,5- till 1,8-faldigt.

Klaritromycin ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam upp till 2,5-faldigt samtidigt som den terminala halveringstiden ökade 1,5- till 2-faldigt.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering med proteashämmare (t.ex. sakvinavir och andra hiv-proteashämmare) kan leda till en kraftig ökning av midazolamkoncentrationen. Vid samtidig administrering med ritonavirförstärkt lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5,4-faldigt, samtidigt med en likartad ökning av den terminala halveringstiden.

Olika läkemedel

Atorvastatin gav 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 %, samtidigt som den terminala halveringstiden minskade med cirka 15-17 %. Den CYP3A4-inducerande effekten kan variera beroende på det specifika johannesörtextraktet.

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

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

Exempel på detta är opiatderivat (som används som smärtstillande, hostdämpande eller substitutionsbehandlingar), antipsykotiska medel, andra bensodiazepiner som används som ångestdämpande medel eller sömnmedel, 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 sederande effekten av midazolam. Alkoholintag ska undvikas helt vid midazolamadministrering (se avsnitt 4.4).

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 användning av midazolam i gravida kvinnor. Djurstudier visar inte någon teratogen effekt avseende reproduktionstoxicitet, men liksom med andra bensodiazepiner har fostertoxicitet observerats hos människa. Det finns inga data om exponerade graviditeter tillgängliga för graviditetens första två trimestrar.

Administrering av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester eller under förlossningen har rapporterats framkalla biverkningar hos modern eller fostret/barnet (risk för inhalation av vätska och maginnehåll under moderns värkarbete, oregelbunden hjärtfrekvens hos fostret, minskad tonus, 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 midazolam.

Fertilitet

Djurstudier påvisade ingen nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Midazolam 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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Publicerade kliniska studier visar att midazolam som munhålelösning har administrerats till cirka 443 barn och 224 vuxna med kramper. Andningsdepression inträffar med en frekvens på upp till 5 %. Detta är dock en känd komplikation i samband med krampanfall och även förknippad med midazolamanvändning. En episod av klåda sattes möjligen i samband med buccal användning av midazolam.

Tabell över biverkningar

I nedanstående tabell förtecknas de biverkningar som i kliniska studier och efter marknadsintroduktion har rapporterats förekomma vid administrering av midazolam som munhålelösning.

Biverkningarnas frekvens klassificeras enligt nedan:

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

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

Mycket sällsynt: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom respektive frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad:

Organsystem	Frekvens: Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion*
Psykiska störningar	Mycket sällsynta: Aggression**, agitation**, ilska**, förvirringstillstånd**, euforisk sinnestämning**, hallucinationer**, fientlighet**, rörelsestörningar**, våldsamhet**
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Sedering, sömnighet, sänkt medvetandenivå, andningsdepression Mycket sällsynta: Anterograd amnesi**, ataxi**, yrsel**, huvudvärk**, kramper**, paradoxala reaktioner**
Hjärtat	Mycket sällsynta: Bradykardi**, hjärtstillestånd**, hypotension**, vasodilatation**
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta: Apné**, dyspné**, laryngospasm**, andningsstillestånd**
Magtarmkanalen	Vanliga: Illamående och kräkningar Mycket sällsynta: Förstoppning**, muntorrhet**
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: Klåda, utslag och urtikaria Ingen känd frekvens: Angioödem*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta: Trötthet**, hicka**

****Dessa biverkningar har rapporterats hos barn och/eller vuxna vid injektion av midazolam, vilket kan vara relevant för administrering som munhålelösning.**

***Läkemedelsbiverkningen identifierades efter marknadsintroduktion**

Beskrivning av valda biverkningar

En ökad risk för fall och frakturer har noterats bland äldre bensodiazepinanvändare.

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 via, se nedan:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

En överdos av midazolam kan vara livshotande om patienten har en befintlig andnings- eller hjärtinsufficiens eller om läkemedlet kombineras med andra CNS-depressiva substanser (inklusive alkohol).

Överdoserings av bensodiazepiner tar sig vanligen uttryck i olika grader av depression av centrala nervsystemet, från dåsighet till koma. I lindriga fall omfattar symtomen dåsighet, förvirring och letargi.

I mer allvarliga fall kan symtomen omfatta ataxi, minskad tonus, hypotoni, andningsdepression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall dödsfall.

Hantering

Vid hantering av överdosering av läkemedel ska hänsyn tas till att flera medel kan ha tagits.

Efter överdosering av oralt midazolam ska kräkning framkallas (inom en timme) om patienten är vid medvetande. Om patienten är medvetslös ska magsköljning utföras med luftvägarna skyddade. Om en magtömning inte bedöms vara till nytta ska aktivt kol ges för att minska absorptionen. 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 imidazobenzodiazepiner. 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 midazolam att bilda hydrokloridsalter 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 fyra studier med kontroller i form av rektalt diazepam och en studie med jämförelse med intravenöst diazepam, med totalt 688 barn, observerades att synliga tecken på kramper avtog inom 10 minuter hos 65 % till 78 % av barnen som fick midazolam som munhålelösning. I två av studierna observerades dessutom att synliga tecken på kramper avtog inom 10 minuter utan att återkomma inom en timme efter administrering hos 56 % till 70 % av barnen. Frekvensen och allvarlighetsgraden i de läkemedelsbiverkningar som har rapporterats för midazolam munhålelösning i publicerade kliniska prövningar är likartade de läkemedelsbiverkningar som har rapporterats i jämförelsegruppen som använde rektalt diazepam.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Simulerade farmakokinetiska parametrar för rekommenderad dos för barn i åldrarna 3 månader till under 18 år, baserat på en populationsfarmakokinetisk studie, samt farmakokinetiska parametrar för rekommenderad dos för vuxna, baserat på en biotillgänglighetsstudie hos friska vuxna, redovisas i tabellform nedan:

Dos	Ålder	Parameter	Genomsnitt	Standardavvikelse
2,5 mg	3 mån. <1 år	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	1 år <5 år	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 år <10 år	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 år <18 år	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	189	96
		C _{max} (ng/ml)	87	44
10 mg	>18 år	AUC _{0-inf} (ng.h/ml) (n=22)	259	62
		C _{max} (ng/ml) (n=22)	71	29

Simulerade farmakokinetiska parametrar för rekommenderad dos hos vuxna (ej äldre, ej överviktiga), baserat på en farmakokinetisk studie, föreslår att en dos på 10 mg hos alla vuxna leder till en liknande exponering som för alla pediatrika åldersgrupper vid deras motsvarande terapeutiska doser.

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 högggradigt 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 är bundet till plasmaproteiner. Den största delen av plasmaproteinbindningen beror på albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad in i cerebrospinalvätskan. Hos människa har det visat sig att midazolam långsamt passerar placenta och gå 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 cytokrom P450-isoenzymet 3A4 och den primära urin- och plasmametaboliten är alfa-hydroxi-midazolam. Efter administrering av munhålelösning är AUC-kvoten mellan alfa-hydroxi-midazolam och midazolam 0,46 hos barn och 0,28 hos vuxna.

En populationsfarmakokinetisk studie visar att metabolitnivåerna är högre hos yngre än hos äldre pediatrika patienter och således sannolikt av större betydelse hos barn än hos vuxna.

Eliminering

Plasmaclearance av midazolam hos barn efter administrering av munhålelösning är 30 ml/kg/min. De initiala och terminala elimineringshalveringstiderna är 27 respektive 204 minuter. Midazolam utsöndras främst via njurarna (60-80 % av den injicerade dosen) och återvinns som glukurokonjugerat alfa-hydroxi-midazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i urinen som oförändrat läkemedel.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Äldre

Exponeringen för midazolam efter administrering som munhålelösning hos vuxna mellan 60 och 70 år liknar den hos unga vuxna. Exponeringen hos äldre vuxna efter administrering som munhålelösning är okänd men kan vara ökad eftersom halveringstiden för eliminering kan vara upp till fyra gånger längre efter intravenös administrering.

Överviktiga

Den genomsnittliga halveringstiden för midazolam efter administrering som munhålelösning hos vuxna med ett BMI mellan 30 och 34 liknar den hos vuxna med ett BMI mellan 25 och 30 (8,4 respektive 5,5 timmar). Halveringstiden för vuxna med ett BMI över 34 är okänd men kan öka eftersom den genomsnittliga halveringstiden efter intravenös administrering är längre hos överviktiga än hos icke-överviktiga patienter (5,9 mot 2,3 timmar). Detta beror på en ökning på cirka 50 % av distributionsvolymen korrigerad för total kroppsvikt. Clearance är inte signifikant

annorlunda hos överviktiga än hos icke-överviktiga patienter.

Nedsatt leverfunktion

Halveringstiden i elimineringsfasen kan hos cirrospatienter vara längre och clearance lägre jämfört med tiderna hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kronisk njursvikt är halveringstiden i elimineringsfasen ungefär densamma som hos friska frivilliga försökspersoner.

Hos kritiskt sjuka är midazolams halveringstid i elimineringsfasen är förlängd upp till sex gånger.

Hjärtinsufficiens

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt är halveringstiden i elimineringsfasen längre än hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Exponering efter en andra dos under samma krampanfall

Simulerade exponeringsdata visar att total AUC ungefär fördubblas när ytterligare en dos administreras 10, 30 eller 60 minuter efter den första dosen. En andra dos efter 10 minuter ger en signifikant ökning av genomsnittlig $C_{\max}$ på mellan 1,7 och 1,9 gånger. Efter 30 respektive 60 minuter har det redan skett en signifikant eliminering av midazolam och därför är ökningen av genomsnittlig $C_{\max}$ mindre uttalad; 1,3 till 1,6 gånger respektive 1,2 till 1,5 gånger (se avsnitt 4.2).

Etniskt ursprung

Kliniska prövningar har inkluderat patienter från japanska och icke-japanska grupper, och inga skillnader har identifierats i den farmakokinetiska profilen gällande exponering för midazolam.

Dosjusteringar är inte motiverade.

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 av betydelse för förskrivaren utöver dem som beskrivs i produktresuméns övriga avsnitt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten

Saltsyra (för pH-justering och omvandling av midazolam till hydrokloridsalt)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara den orala sprutan i det skyddande plastfodralet.
Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad, förfylld, nålfri oral spruta (polypropen) med kolv (polypropen) och ändhatt (polyeten med hög densitet) förpackad i ett skyddande kapselfodral av plast.

Styrka	Lösningvolym	Sprutvolym	Åldersintervall	Etikettfärg
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	3 månader till <1 år	Gul
5 mg	1 ml	3 ml	1 år till <5 år	Blå
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	5 år till <10 år	Lila
10 mg	2 ml	3 ml	10 år till vuxna	Orange

Midazolam Medical Valley finns i förpackningar med 2 eller 4 förfyllda orala sprutor.

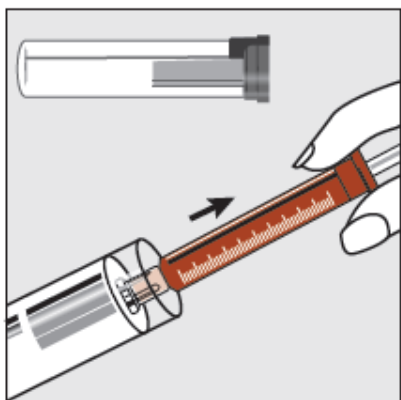
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Administrering av Midazolam Medical Valley

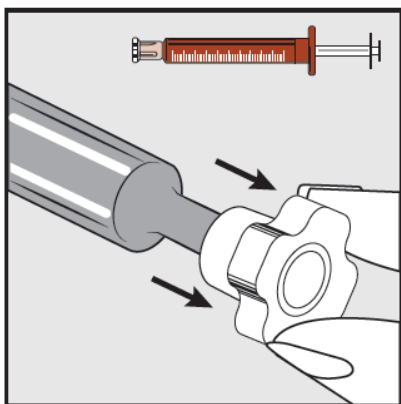
Midazolam Medical Valley är inte avsett för intravenös användning.

Steg 1



Håll i plastfodralet, bryt förseglingen i ena änden och ta av hatten. Ta ut sprutan ur plastfodralet.

Steg 2



Ta av den genomskinliga hatten från sprutspetsen och kassera den på ett säkert sätt.

Steg 3



Ta ett försiktigt grepp med tummen och pekfingeret och dra tillbaka patientens kind. Placera sprutspetsen i den bakre delen av mellanrummet mellan kindens insida och tandköttet i underkäken.

Steg 4



Tryck sakta in sprutkolven tills det tar stopp.

Hela mängden läkemedel ska långsamt sprutas in i mellanrummet mellan tandköttet och kindens insida.

Om det behövs (för större volymer och/eller yngre patienter) ska cirka hälften av dosen först ges långsamt i ena sidan av munhålan och sedan resterande dos i andra sidan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 59692
5 mg: 59693
7,5 mg: 59694
10 mg: 59695

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-12-16/2025-10-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-03

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se