

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epistatus 10 mg liuos suuonteloon

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty mittaruisku (1 ml) sisältää midatsolaamimaleaattia vastaten 10 mg midatsolaamia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Etanoli 197 mg/ml.

Maltitoli, nestemäinen q.s. ad 1 ml (675 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Liuos suuonteloon.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

pH 4,6–5,6

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Epistatus on tarkoitettu pitkittyneiden, akuuttien kouristuskohtausten hoitoon lapsilla ja nuorilla (10 – alle 18-vuotiailla).

Epistatus-liuosta saavat antaa vain vanhemmat/hoitajat kun potilaalla on diagnosoitu epilepsia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### 10 – alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Tavallinen annos on 10 mg (1 ml).

Potilaan hoitaja saa antaa vain yhden kerta-annoksen midatsolaamia. Jos kohtaus ei pääty pian midatsolaamin antamisen jälkeen, potilaan on saatava kiireellistä hoitoa. Myös lääkkeen määränneen lääkärin aiemmin antamat ohjeet tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon. Tyhjä ruisku on annettava terveydenhoidon ammattilaiselle, jotta tämä saa tietoa potilaan saamasta annoksesta ja lääkevalmisteesta.

Midatsolaamin antamisen jälkeen hoitajan on jätävä potilaan luo tarkkailemaan tätä.

Mikäli kohtaus uusiutuu ensivasteen jälkeen, potilaalle ei saa antaa uutta annosta eikä annosta saa toistaa ilman lääkärin määräystä (ks. kohta 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

Tätä lääkevalmistetta saa antaa ainoastaan 10 – alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### *Ylipaino*

Midatsolaamin tehoa ei ole tutkittu ylipainoisilla lapsilla. Tietoja ei ole sen vuoksi saatavilla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Midatsolaamin tehoa ei ole tutkittu lapsilla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta. Useiden midatsolaamiannosten antaminen potilaille, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, voi pidentää midatsolaamin eliminaatiota ja pitkittää sen vaikutuksia. Akuutin epileptisen kohtauksen hoidossa yhdellä tai kahdella midatsolaamiannoksella on kuitenkin epätodennäköistä, että kanta-aine tai metaboliitti akkumuloituu ja aiheuttaa kliinisesti merkityksellisten farmakologisten vaikutusten pitkittymistä.

### *Maksan vajaatoiminta*

Midatsolaamin tehoa ei ole tutkittu lapsilla, joilla on krooninen maksan vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta vähentää midatsolaamin puhdistumaa, mistä on seurauksena terminaalisen puoliintumisajan pidentyminen. Kliiniset vaikutukset saattavat siksi olla voimakkaampia ja pitkittyneitä, joten kliinisten vaikutusten ja elintoimintojen seuranta suositellaan kun midatsolaamia annetaan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Epistatus on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

### *Kriittisesti sairaat potilaat*

Midatsolaamin tehoa ei ole tutkittu kriittisesti sairailta lapsilla.

### *Sydämen vajaatoiminta*

Midatsolaamin tehoa ei ole tutkittu lapsilla, joilla on sydämen vajaatoiminta.

### Antotapa

Epistatus-liuos on tarkoitettu suuonteloon.

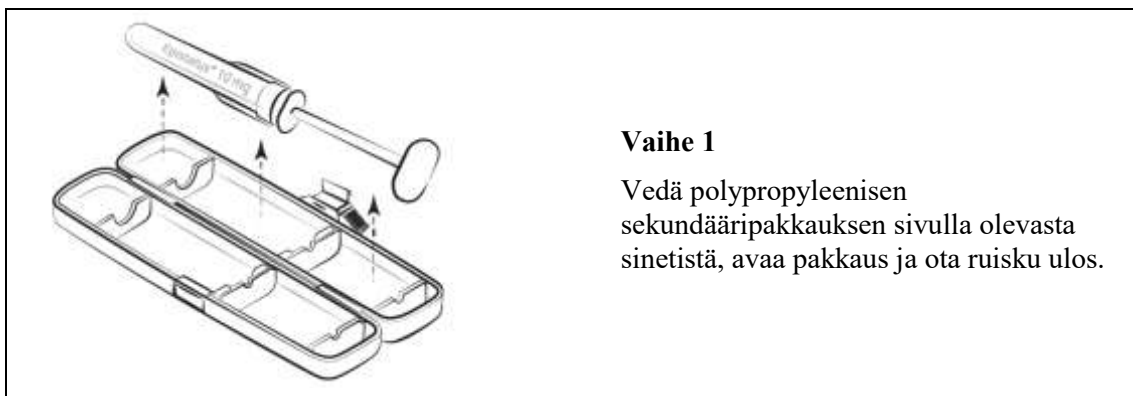
Sitä saa antaa ainoastaan suuhun.




Keltainen korkki on poistettava ennen käyttöä.

Ruiskuta esitäytetystä mittaruiskusta noin puolet määrätystä annoksesta 2–3 sekunnin aikana kummankin posken limakalvolle (ikenen ja posken väliseen tilaan). Kurkunpään ja henkitorven alueelle antamista on vältettävä, jotta estetään liuoksen tahaton aspiroiminen. Jos ruiskua on vaikeaa saada vietyä posken limakalvolle, anna koko annos 4–5 sekunnin aikana yhden posken limakalvolle.

Katso ohjeet lääkevalmisteeseen antamiseen seuraavasta kuvasarjasta.

Älä käytä, jos liuos ei ole kirkasta (esim. jos se on sameaa tai siinä on valkoisia hiukkasia).



	<p><b>Vaihe 2</b></p> <p>Pidä kiinni kirkkaista sormituista, kierrä keltaista suojakorkkia vastapäivään ja poista keltainen suojakorkki.</p>
	<p><b>Vaihe 3</b></p> <p>Nipistä ja vedä lapsen poskea varovasti ulospäin käyttämällä etusormea ja peukaloa. Aseta ruiskun pää posken sisäisivun ja alaikenen väliin jäävään tilaan (posken limakalvolle).</p>
	<p><b>Vaihe 4</b></p> <p>Ruiskuta hitaasti noin puolet liuksesta toisen posken limakalvolle ja ruiskuta sen jälkeen loput hitaasti toiselle puolelle painamalla ruiskun mäntää, kunnes mäntä pysähtyy. Jos ruiskua on vaikeaa saada vietyä posken limakalvolle, anna koko annos 4–5 sekunnin aikana yhden posken limakalvolle. Hävitä ruisku ja korkki turvallisesti.</p>

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Myasthenia gravis.

Vaikea hengitysvajaus.

Uniapneaoireyhtymä.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mittaruiskuun ei saa liittää neulaa, laskimonsisäistä letkustoa eikä mitään muuta parenteraaliseen antamiseen tarkoitettua välinettä. Epistatus-liuosta saa antaa ainoastaan suonteloon.

Valmistetta on annettava varoen tukehtumisvaaran välttämiseksi.

##### *Hengitysvajaus:*

Midatsolaamia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus, sillä midatsolaami voi pahentaa vajausta.

##### *Midatsolaamin muuttunut eliminoituminen:*

Midatsolaamia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt maksan tai sydämen toiminta. Midatsolaami voi akkumuloitua kroonista munuaisten vajaatoimintaa tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kun taas sydämen vajaatoimintaa sairastavilla se saattaa pienentää midatsolaamin puhdistumaa.

##### *Samanaikainen käyttö muiden bentsodiatsepiinien kanssa:*

Heikkokuntoiset potilaat ovat muita alttiimpia bentsodiatsepiinien keskushermostoon kohdistuville vaikutuksille (ks. kohta 4.5).

##### *Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:*

Epistatus ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Epistatus-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Epistatus-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

##### *Alkoholin väärinkäyttö tai huumeiden käyttö anamneesissa:*

Midatsolaamin käyttöä tulee välttää potilaille, joiden anamneesissa on alkoholin väärinkäyttöä tai huumeiden käyttöä.

##### *Amnesia:*

Midatsolaami voi aiheuttaa anterogradista amnesiaa.

##### *Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:*

###### MALTITOLI

Epistatus sisältää maltitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

###### ETANOLI

Epistatus sisältää 197 mg etanolia per annos, joka vastaa 25 til.-%:a. Alkoholimäärä yhdessä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 5 ml:aa olutta tai 2 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

###### NATRIUM

Epistatus sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Midatsolaami metaboloituu sytokromi P450 3A4:n isoentsyymien (CYP3A4) vaikutuksesta. CYP3A4:n estäjät saattavat suurentaa ja induktorit vastaavasti pienentää midatsolaamin pitoisuutta plasmassa ja siten vahvistaa ja vastaavasti heikentää midatsolaamin vaikutuksia, jolloin annoksen säätäminen on tarpeen. Farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien tai induktorien kanssa ovat voimakkaampia, kun midatsolaamia annetaan suun kautta nieltynä kuin jos sitä annetaan suuonteloon tai parenteraalisesti, sillä CYP3A4-entsyymejä on myös ruoansulatuskanavan yläosassa. Suuonteloon annon jälkeen vaikutukset kohdistuvat vain systeemiseen puhdistumaan. Suuonteloon annettavan midatsolaami-kerta-annoksen jälkeen CYP3A4:n eston vaikutus midatsolaamin kliinisen vaikutuksen voimakkuuteen on vähäinen, mutta vaikutuksen kesto voi pidentyä. Sen vuoksi kliinisten vaikutusten ja elintoimintojen huolellista seuranta suositellaan midatsolaamin ja CYP3A4:n estäjän yhteiskäytön aikana, myös kerta-annoksen jälkeen.

Anesteetit ja narkoottiset analgeetit: Fentanyyli saattaa pienentää midatsolaamin puhdistumaa.

Epilepsialääkkeet: Yhteiskäyttö midatsolaamin kanssa saattaa vahvistaa sedaatiota tai johtaa hengityslamaan tai kardiovaskulaariseen lamaan. Midatsolaami saattaa voimistaa muiden maksassa metaboloituvien lääkevalmisteiden, esim. fenytoiinin, vaikutusta.

Dopaminergiset lääkevalmisteet: Midatsolaami saattaa estää levodopaa.

Lihasselaksantit: esim. baklofeeni. Midatsolaami saattaa voimistaa lihasrelaksanttien vaikutuksia, mukaan lukien keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

Nabiloni: Yhteiskäyttö midatsolaamin kanssa saattaa vahvistaa sedaatiota tai johtaa hengityslamaan tai kardiovaskulaariseen lamaan.

### Opioidit:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Epistatus-valmisteen, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Ulkuslääkevalmisteet: Simetidiinin, ranitidiinin ja omepratsolin on osoitettu pienentävän midatsolaamin ja muiden bentsodiatsepiinien puhdistumaa, mikä voi vahvistaa näiden aineiden vaikutuksia.

Ksantiinit: Ksantiinit nopeuttavat midatsolaamin ja muiden bentsodiatsepiinien metaboloitumista.

### CYP3A4:n estäjät

Midatsolaamin suuonteloon annon jälkeen esiintyvät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset muistuttavat todennäköisesti enemmän midatsolaamin laskimoon annon jälkeen todettuja kuin suun kautta annon jälkeen todettuja yhteisvaikutuksia.

### Ruoka:

Greippimehu pienentää midatsolaamin puhdistumaa ja vahvistaa aineen vaikutusta.

### Atsolisienilääkkeet:

- Ketokonatsoli viisinkertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja noin kolminkertaisti sen terminaalisen puoliintumisajan.
- Vorikonatsoli kolminkertaisti laskimoon annetulle midatsolaamille altistuksen ja noin kolminkertaisti sen eliminaation puoliintumisajan.
- Sekä flukonatsoli että itrakonatsoli 2–3-kertaistivat laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa. Terminaalinen puoliintumisaika 2,4-kertaistui itrakonatsolin ja 1,5-kertaistui flukonatsolin vaikutuksesta.
- Posakonatsoli noin 2-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa.

### Makrolidiantibiootit:

- Erytromysiini noin 1,6–2-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja 1,5–1,8-kertaisti sen terminaalisen puoliintumisajan.
- Klaritromysiini jopa 2,5-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja 1,5–2-kertaisti sen terminaalisen puoliintumisajan.

### HIV-proteaasin estäjä (sakinaviiri ja muut HIV-proteaasin estäjät):

Yhteiskäyttö proteaasin estäjien kanssa voi suurentaa midatsolaamin pitoisuutta voimakkaasti. Yhteiskäyttö ritonaviirilla vahvistetun lopinaviirin kanssa 5,4-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja johti samansuuruiseen terminaalisen puoliintumisajan pidentymiseen.

### Kalsiuminestäjät:

Diltiatseemi: Kerta-annos diltiatseemia suurensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 25 prosentilla ja pidensi terminaalista puoliintumisaikaa 43 prosentilla.  
Verapamiili: Verapamiilin on osoitettu estävän CYP3A4-entsyymejä. ja samanaikainen käyttö saattaa suurentaa midatsolaamin pitoisuutta plasmassa.

### Muut lääkevalmisteet:

Atorvastatiini 1,4-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa verrokkiryhmään nähden.

### CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Rifampisiini (600 mg kerran päivässä 7 päivän ajan) pienensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 60 prosentilla ja terminaalista puoliintumisaikaa noin 50–60 prosentilla.

### Yrtit:

Mäkikuisma vähensi midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 20–40 %, ja siihen liittyi lopullisen puoliintumisajan noin 15–17 %:n lasku. CYP3A4:n indusoiva vaikutus saattaa vaihdella mäkikuismauutevalmisteesta riippuen.

### Lääkkeiden väliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (Drug-Drug Interactions, DDI)

Midatsolaamin käyttö yhdessä muiden sedatiivisten/hypnoottisten lääkevalmisteiden ja keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien alkoholin, kanssa voimistaa todennäköisesti sedaatiota ja hengityslamaa.

Tällaisia aineita ovat esimerkiksi opiaattijohdannaiset (analgeetteina, antitussiiveina tai korvaushoitona käytetyt), psykoosilääkkeet, anksiolyytteina tai hypnootteina käytettävät muut bentsodiatsepiinit (ks. kohta 4.4), barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti, sedatiiviset masennuslääkkeet, vanhemman sukupolven H1-antihistamiinit ja keskushermoston kautta vaikuttavat verenpainelääkevalmisteet.

Alkoholi (myös alkoholia sisältävät lääkevalmisteet) saattaa voimistaa midatsolaamin sedatiivista vaikutusta merkittävästi. Alkoholia on ehdottomasti vältettävä midatsolaamin antamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Disulfiraami: Epistatus sisältää pienen määrän alkoholia, eikä sitä sen vuoksi pidä ottaa samanaikaisesti disulfiraamin kanssa.

Midatsolaami pienentää inhalaatioanesteettien MAC-arvoa (minimum alveolar concentration).

CYP3A4:n estäjien vaikutus saattaa olla suurempi pikkulapsilla, sillä osa suuonteloon otettavasta annoksesta todennäköisesti tulee niellyksi, jolloin myös osa imeytyy ruoansulatuskanavan kautta.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja midatsolaamin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenista lisääntymistoksista vaikutusta, mutta kuten muillakin bentsodiatsepiineilla toksisuutta sikiölle on havaittu. Tietoa kahta ensimmäistä kolmannelta koskevasta raskauden aikaisesta altistuksesta ei ole saatavilla.

Viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana annettujen suurten midatsolaamiannosten on raportoitu aiheuttavan haittavaikutuksia emoilla tai sikiöillä/vastasyntyneillä (nesteiden ja mahasisällön aspiraatoriskiä emoilla synnytyksen aikana, sikiön sydämen sykkeen epäsäännöllisyyttä, hypotoniaa, imemisrefleksin heikentymistä, hypotermiaa ja hengityslamaa vastasyntyneillä).

Midatsolaamia voidaan käyttää raskauden aikana, jos käyttö on selvästi tarpeen. Riski vastasyntyneelle on otettava huomioon, jos midatsolaamia annetaan viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

### Imetys

Midatsolaamia erittyi ihmisen rintamaitoon vähäisinä määrinä (0,6 %). Imetyksen lopettaminen ei siksi välttämättä ole tarpeen yhden midatsolaamiannoksen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoittaneet hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Epistatus-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Sedaatio, amnesia, heikentynyt huomiokyky ja heikentynyt lihasten toiminta saattavat heikentää ajokykyä, pyöräilykykyä tai koneiden käyttökykyä. Potilasta tulee kehottaa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita midatsolaamin saamisen jälkeen, kunnes hän on toipunut täysin.

## 4.8 Haittavaikutukset

Julkaistuista kliinisistä tutkimuksista käy ilmi, että midatsolaamia annettiin suonteloon noin 446:lle kohtauksia saavalle lapselle. Hengityslaman esiintymisprosentti on korkeintaan 5 %, vaikka tämä on tunnettu kouristuskohtauksiin liittyvä komplikaatio ja liittyy myös midatsolaamin käyttöön.

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita on ilmoitettu esiintyneen kun midatsolaamia annettiin suonteloon lapsille kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:

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

Melko harvinaiset  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Hyvin harvinaiset:  $< 1/10\ 000$

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintymistiheys: Haittavaikutus</b>
Psykkiset häiriöt	Melko harvinaiset: Hallusinaatiot*, agitaatio*  Hyvin harvinaiset: Aggressiivisuus*, liikehäiriöt*, väkivaltaisuus*  Yleisyys tuntematon: Kiukku*, sekavuustila*, vihamielisyys*, euforinen tila*
Hermosto	Yleiset: Sedaatio, uneliaisuus, tajunnan tason lasku, hengityslama, ataksia*, heitehuimaus*, päänsärky*  Melko harvinaiset: Anterogradinen amnesia*  Hyvin harvinaiset: Kouristuskohtaus*, paradoksaaliset reaktiot*
Sydän	Hyvin harvinaiset: Bradykardia*, sydänpysähdys*, hypotensio*, vasodilataatio*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinaiset: Apnea*, dyspnea*  Yleisyys tuntematon: Tromboosi, laryngospasmi*, hengityksen pysähtyminen*
Ruuansulatuselimistö	Yleiset: Pahoinvointi ja oksentelu  Hyvin harvinaiset: Ummetus*, suun kuivuminen*
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinaiset: Kutina, ihottuma ja nokkosihottuma  Yleisyys tuntematon: Angioedeema**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset: Uupumus*  Hyvin harvinaiset: Hikka*

\*Näitä haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen lapsilla ja/tai aikuisilla midatsolaamin injisoimisen yhteydessä, minkä vuoksi niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös suuonteloon annettaessa.

\*\*Markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus.

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Bentsodiatsepiinien käyttäjillä on raportoitu kaatumisia ja murtumia. Riski kaatumisiin ja murtumiin on lisääntynyt sedatiivisia aineita (kuten alkoholiuomia) samanaikaisesti ottavilla ja iäkkäillä. Hengenvaarallisten tapahtumien esiintyminen on todennäköisempää niillä, joilla jo entuudestaan on hengitysvajaus tai sydämen vajaatoiminta ja varsinkin suuria annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.4).



## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Midatsolaamin yliannostus voi aiheuttaa hengenvaaran, jos potilaalla on jo entuudestaan hengitysvajaus tai sydämen vajaatoiminta tai jos midatsolaamia annetaan yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden (tai alkoholin) kanssa.

#### Oireet

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermostolamana vaihdellen uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireita ovat uneliaisuus, sekavuus ja letargia, vaikeammissa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama, harvoin kooma ja hyvin harvoin kuolema.

#### Hoito

Minkä tahansa lääkevalmisteen yliannostuksen hoidossa on otettava huomioon se, että potilas on saattanut ottaa monia eri lääkevalmisteita.

Suun kautta annetun midatsolaamin yliannostuksen jälkeen tulee joko aikaansaada oksentaminen (tunnin kuluessa), jos potilas on tajuissaan, tai suorittaa mahahuuhtelu suojaen hengitystiet, jos potilas on tajuton. Jos mahan tyhjentämisestä ei ole mitään hyötyä, annetaan aktiivihiiiltä imeytymisen vähentämiseksi. Hengitys- ja kardiovaskulaarisen toiminnan seurantaan on kiinnitettävä erityistä huomioita tehohoidossa.

Flumatseniili voi olla hyödyllinen antidootti.

## **5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, (Bentsodiatsepiinijohdokset), ATC-koodi: N05CD08.

#### Vaikutusmekanismi

Midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiinien ryhmän johdannainen. Sen vapaa emäs on lipofiilinen aine, jolla on alhainen vesiliukoisuus. Imidatsobentsodiatsepiinirenkkaan asemassa 2 olevan emäksisen typen ansiosta midatsolaami voi yhdessä happojen kanssa muodostaa suoloja. Nämä aikaansaavat vakaan liuoksen, joka soveltuu suuonteloon antoa varten.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Midatsolaamin farmakologiselle vaikutukselle on tunnusomaista nopeasta metaboliasta johtuva lyhyt kesto. Midatsolaamilla on kouristuksia estävä vaikutus. Sillä on myös voimakas sedatiivinen ja hypnoottinen vaikutus sekä anksiolyyttinen ja lihaksia relaksoiva vaikutus.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Viidessä rektaalilla diatsepaamilla kontrolloidussa ja kahdessa laskimonsisäiseen diatsepaamiin vertailevassa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 478 midatsolaamia suuonteloon saavaa lasta, kouristuskohtausten näkyvät oireet hävisivät 10 minuutin sisällä 65–78 prosentilla midatsolaamia suuonteloon saaneista lapsista. Lisäksi kolmessa näistä tutkimuksista 10 minuutin sisällä hävinneet kouristuskohtausten näkyvät oireet eivät palanneet yhden tai kahden tunnin sisällä midatsolaamin annosta 56–70 prosentilla potilaista. Suuonteloon annettavasta midatsolaamista raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa samankaltaisia kuin rektaalista diatsepaamia käyttävässä vertailuryhmässä raportoidut haittavaikutukset.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Midatsolaami imeytyy nopeasti suuonteloon annon jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutissa. Suuonteloon annetun midatsolaamin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on terveillä aikuisilla noin 75 %. Suuonteloon annettavan midatsolaamin biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan 87 % lapsilla, joilla on vaikea malaria ja kouristuksia.

### Jakautuminen

Midatsolaami on erittäin lipofiilinen ja jakautuu laajalti. Vakaan tilan jakautumistilavuuden suuonteloon annon jälkeen arvioidaan olevan 5,3 l/kg.

Noin 96–98 % midatsolaamista sitoutuu plasman proteiineihin. Suurin osa plasman proteiineihin sitoutuvasta midatsolaamista sitoutuu albumiiniin. Midatsolaamia kulkeutuu hitaasti ja vähäisessä määrin aivo-selkäydinnesteseen. Midatsolaamin on osoitettu hitaasti läpäisevän ihmisen istukan ja kulkeutuvan sikiön verenkiertoon. Pieniä määriä midatsolaamia erittyy rintamaitoon.

### Biotransformaatio

Midatsolaami eliminoituu lähes täysin biotransformaation kautta. Maksan kautta poistuu annoksesta arviolta 30–60 %. Midatsolaami hydroksyloituu isoentsyymi CYP3A4:n vaikutuksesta ja metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi, 1-hydroksimidatsolaamiksi, ja kahdeksi muuksi metaboliitiksi: 4-hydroksimetaboliitiksi ja 1,4-hydroksimetaboliitiksi. Perustuen 1-hydroksimidatsolaami-metaboliitin ja midatsolaamin keskimääräiseen AUC-arvojen suhteeseen simuloidussa pediatriassa populaatiossa, 40 % midatsolaamista muuttuu 1-hydroksimidatsolaamiksi. Epistatus-liuoksen hyötyosuutta selvittäneessä tutkimuksessa muuntosuhde oli terveillä aikuisilla 22 % ja arvioitu puoliintumisaika 2,7 tuntia. Julkaistujen kirjallisuusraporttien perusteella 50–70 % midatsolaamista muuttuu päämetaboliitiksi, ja arvioitu puoliintumisaika on 1–3 tuntia. Midatsolaamin luonnollinen farmakokineettinen vaihtelu voi selittää nämä erilaiset arvot.

### Eliminaatio

Yli 12 kuukautta vanhoilla lapsilla parenteraalisen midatsolaamin puoliintumisaikan on raportoitu olevan 0,8–1,8 tuntia, mikä on yhtä kauan tai vähemmän kuin aikuisilla (vaihteluväli 1,7–2,6 tuntia). Yli 12 kuukautta vanhoilla lapsilla plasmapuhdistuma oli 4,7–19,7 ml/min/kg, mikä on yhtä paljon tai enemmän kuin aikuisilla (vaihteluväli 6,4–11,0 ml/min/kg). Ero on yhdenmukainen lasten suurentuneen metabolisen puhdistuman kanssa. Midatsolaami erittyy pääasiassa munuaisten kautta (60–80 % injisoidusta annoksesta) glukurokonjugoituna 1-hydroksimidatsolaamina. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. 1-hydroksimidatsolaamin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli terveillä aikuisilla 5,6 tuntia.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Ylipainoiset potilaat*

Keskimääräinen puoliintumisaika on ylipainoisilla pidempi (5,9 tuntia) kuin normaalipainoisilla potilailla (2,3 tuntia). Tämä johtuu jakautumistilavuuden suurenemisesta noin 50 prosentilla kehonpainoon nähden. Puhdistumassa ei ole merkittävää eroa yli- ja normaalipainoisten potilaiden välillä.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Kirrospotilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla pidempi ja puhdistuma pienempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.4).

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika on samankaltainen kuin terveillä vapaaehtoisilla.

#### *Kriittisesti sairaat potilaat*

Midatsolaamin eliminaation puoliintumisaika on jopa kuusi kertaa pidempi kriittisesti sairailta potilailla.

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika on pidempi kuin terveillä tutkittavilla (ks. kohta 4.4).

#### *Midatsolaamin akkumuloituminen toistuvan annostelun jälkeen*

Mekaanisesti ventiloituille potilaille tehohoidossa 4–6 päivän ajan annetut toistuvat suonensisäiset midatsolaamiannokset aiheuttivat huomattavaa akkumuloitumista ja sedaation pitkittymistä sekä hengityslamaa (joka vaati pitkittynyttä ventilointia). Midatsolaamin lopulliset puoliintumisajat olivat 8,9–19,4 tuntia (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla tehdyissä fertilitetutkimuksissa, joissa rotille annettiin kliinistä annosta 10 kertaa suurempia annoksia, ei havaittu fertilitettiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Muita kuin tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo mainittuja lääkkeen määräämisen kannalta tärkeitä prekliinisiä tietoja ei ole.

## **6 FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etanoli  
Sakkariinatrium  
Glyseroli  
Puhdistettu vesi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)  
Maltitoli, nestemäinen

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

14 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.  
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Epistatus on saatavilla 1 ml:n mittaruiskussa, jossa on syklo-olefiinipolymeerista valmistettu silikonisoitu säiliö, termoplastisesta elastomeerista valmistettu männän pysäytin ja keltainen syklo-olefiinipolymeerista valmistettu suojakorkki. Valmiste on saatavilla kerta-annospakkauksena polypropyleenisissa pakkauksissa, joista jokainen sisältää yhden ruiskun, jossa on 1 ml lääkevalmistetta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Bryssel  
Belgia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36388

## **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.11.2020