

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Midazolam Medical Valley 2,5 mg liuos suuonteloon  
Midazolam Medical Valley 5 mg liuos suuonteloon  
Midazolam Medical Valley 7,5 mg liuos suuonteloon  
Midazolam Medical Valley 10 mg liuos suuonteloon

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Midazolam Medical Valley 2,5 mg liuos suuonteloon

Yksi esitäytetty mittaruisku sisältää midatsolaamihydrokloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa midatsolaamia 0,5 ml:ssa liuosta.

Midazolam Medical Valley 5 mg liuos suuonteloon

Yksi esitäytetty mittaruisku sisältää midatsolaamihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg:aa midatsolaamia 1 ml:ssa liuosta.

Midazolam Medical Valley 7,5 mg liuos suuonteloon

Yksi esitäytetty mittaruisku sisältää midatsolaamihydrokloridia määrän, joka vastaa 7,5 mg:aa midatsolaamia 1,5 ml:ssa liuosta.

Midazolam Medical Valley 10 mg liuos suuonteloon

Yksi esitäytetty mittaruisku sisältää midatsolaamihydrokloridia määrän, joka vastaa 10 mg:aa midatsolaamia 2 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liuos suuonteloon  
Kirkas, väritön liuos  
pH 2,9–3,7

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pitkittyneiden, akuuttien kouristuskohtausten hoito imeväisikäisillä, taaperoikäisillä ja sitä vanhemmilla lapsilla sekä nuorilla (3 kuukautta – < 18 vuotta).

Midazolam Medical Valley -valmistetta saavat antaa vain vanhemmat/hoitajat, kun potilaan epilepsia on diagnosoitu.

Hoito 3–6 kuukauden ikäisille imeväisikäisille tulee antaa sairaalaoissa, joissa tarkkailu on mahdollista ja elvytysvälineistö saatavilla. Ks. kohta 4.2.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Suositusannokset näkyvät alla olevassa taulukossa:

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Annos</b>	<b>Etiketin väri</b>
3–6 kk sairaalaoiloissa	2,5 mg	Keltainen
> 6 kk – < 1 vuotta	2,5 mg	Keltainen
1 – < 5 vuotta	5 mg	Sininen
5 – < 10 vuotta	7,5 mg	Purppuran- punainen
10 – < 18 vuotta	10 mg	Oranssi

Potilaan huoltaja saa antaa vain yhden kerta-annoksen midatsolaamia. Jos kohtausta ei pääty 10 minuutin kuluessa midatsolaamin antamisesta, potilaan on saatava ensiapuhoitoa ja tyhjä ruisku on annettava hoitoa antavalle terveydenhoidon ammattilaiselle, jotta tämä saa tietoa potilaan saamasta annoksesta.

Ensivasteen jälkeen, mikäli kohtausta uusiutuu, ei saa antaa uutta annosta eikä annosta saa toistaa ennen lääkärin määräämistä (ks. kohta 5.2).

### Erytisyryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Midatsolaamin turvallisuutta ja tehoa 0–3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, mutta Midazolam Medical Valley -valmistetta tulee käyttää varoen kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä midatsolaamin eliminoituminen saattaa olla viivästynyt ja vaikutukset pitkittyneet (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

Midazolam Medical Valley on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

### Antotapa

Midazolam Medical Valley annetaan suuonteloon. Koko liuosmäärä tulee ruiskuttaa hitaasti ikenien ja posken väliseen tilaan. Kurkunpään/henkitorven alueelle antamista on vältettävä, jotta estetään liuoksen vahingossa aspiroiminen. Tarvittaessa (suuri liuosmäärä ja/tai pieni potilas) noin puolet annoksesta tulee antaa hitaasti toiselle puolelle suuta, minkä jälkeen loput annoksesta annetaan hitaasti toiselle puolelle suuta.

Ks. kohdasta 6.6 tarkat ohjeet lääkevalmisteen antamisesta.

## Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Mittaruiskuun ei saa liittää neulaa, laskimonsisäistä letkustoa eikä mitään muuta parenteraaliseen antamiseen tarkoitettua välinettä.

Midazolam Medical Valley -valmistetta ei saa antaa laskimoon.

Mittaruiskun korkki on poistettava ennen käyttöä tukehtumisvaaran välttämiseksi.

### **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**

#### Hengitysvajaus

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

#### 3–6 kuukauden ikäiset pediatriiset potilaat

Koska metaboliitin ja kantälääkkeen välinen suhde on suurempi pikkulapsilla, suuren aktiivisen metaboliittipitoisuuden aiheuttamaa viivästynyttä hengityslamaa ei 3–6 kuukauden ikäisten ryhmässä voida poissulkea. Siksi Midazolam Medical Valley -valmisteen käyttöä 3–6 kuukauden ikäryhmään kuuluville tulee rajoittaa suoritettavaksi vain terveydenhoidon ammattilaisen valvonnassa ja kun elvytysvälineistö on saatavissa, hengitystoimintaa voidaan tarkkailla ja välineet hengityksen avustamiseen ovat tarvittaessa käytettävissä.

#### Midatsolaamin muuttunut eliminoituminen

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

#### Samanaikainen käyttö muiden bentsodiatsepiinien kanssa

Heikkokuntoiset potilaat ovat muita alttiimpia bentsodiatsepiinien keskushermostoon kohdistuville vaikutuksille, ja siksi annosten pienentäminen saattaa olla tarpeen.

#### 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.

## Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Midatsolaami metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta. CYP3A4:n estäjät saattavat suurentaa ja CYP3A4:n induktorit saattavat pienentää midatsolaamin pitoisuutta plasmassa ja siten vahvistaa ja 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 midatsolaamikerta-annoksen jälkeen CYP3A4:n eston vaikutus midatsolaamin maksimaaliseen kliiniseen vaikutukseen on vähäinen, mutta vaikutuksen kesto voi pidentyä. Sen vuoksi kliinisten vaikutusten ja elintoimintojen huolellista seurantaa suositellaan midatsolaamin ja CYP3A4:n estäjän yhteiskäytön aikana, myös kerta-annoksen jälkeen.

#### Anesteetit ja narkootiset analgeetit

Fentanylli saattaa pienentää midatsolaamin puhdistumaa.

#### Epilepsialääkkeet

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

#### Kalsiumkanavan salpaajat

Diltiatseemin ja verapamiilin on osoitettu pienentävän midatsolaamin ja muiden bentsodiatsepiinien puhdistumaa, mikä voi voimistaa niiden vaikutusta.

Kerta-annos diltiatseemia suurensi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuutta plasmassa noin 25 %:lla ja pidensi terminaalista puoliintumisaikaa 43 %:lla.

#### Ulkuslääkevalmisteet

Simetidiinin, ranitidiinin ja omepratsolin on osoitettu pienentävän midatsolaamin ja muiden bentsodiatsepiinien puhdistumaa, mikä voi vahvistaa niiden vaikutusta.

#### Ksantiinit

Ksantiinit nopeuttavat midatsolaamin ja muiden bentsodiatsepiinien metaboloitumista.

#### Dopaminergiset lääkevalmisteet

Midatsolaami saattaa estää levodopaa.

#### Lihasselaksantit

Midatsolaami saattaa voimistaa lihasrelaksanttien, kuten baklofeenin, keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

## Nabiloni

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

## CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet

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.

### *Atsolisieniläkkeet*

Ketokonatsoli 5-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja noin 3-kertaisti sen terminaalisen puoliintumisaajan.

Vorikonatsoli 3-kertaisti altistuksen laskimoon annetulle midatsolaamille ja noin 3-kertaisti sen eliminaation puoliintumisaajan.

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 puoliintumisaajan.

Klaritromysiini enimmillään 2,5-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja 1,5–2-kertaisti sen terminaalisen puoliintumisaajan.

### *HIV-proteaasin estäjät*

Yhteiskäyttö proteaasin estäjien (esim. sakinaviirin ja muiden HIV-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 puoliintumisaajan pidentymiseen.

### *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 %:lla ja terminaalista puoliintumisaikaa noin 50–60 %:lla.

### *Yrtit*

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

## Lääkkeiden väliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (DDI)

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

Tällaisia aineita ovat esimerkiksi opiaattijohdannaiset (analgeetteina, antitussiveina tai korvaushoitona käytetyt), psykoosilääkkeet, anksiolyytteina tai hypnooteina käytettävät muut bentsodiatsepiinit, 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 tulee ehdottomasti välttää midatsolaamin antamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4).

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

CYP3A4:n estäjien vaikutus saattaa olla suurempi imeväisikäisillä, 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 ihmisissä. Tietoa kahta ensimmäistä kolmannelta koskevasta raskauden aikaisesta altistuksesta ei ole saatavilla.

Viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana annettujen suurten midatsolaamiannosten on raportoitu aiheuttavan haittavaikutuksia äideillä tai sikiöllä/vastasyntyneillä (nesteiden ja mahasisällön aspiraatoriskiä äideillä synnytyksen aikana, sikiön sydämen sykkeen epäsäännöllisyyttä, hypotoniaa, imemisrefleksin heikkoutta, 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 erittyy ihmisen rintamaitoon vähäisinä määrinä (0,6 %). Imetyksen lopettaminen ei siksi välttämättä ole tarpeen yhden midatsolaamiannoksen jälkeen.

#### Hedelmällisyys

Eläintutkimukset eivät osoittaneet fertiilitietin heikentymistä (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Midatsolaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Julkaistuista kliinisistä tutkimuksista käy ilmi, että midatsolaamia annettiin suuonteloon noin 443:lle kohtauksia saavalle lapselle. Hengityslaman esiintymisprosentti on korkeintaan 5 %:n luokkaa, vaikka tämä on kouristuskohtauksiin tunnetusti liittyvä komplikaatio ja liittyy myös midatsolaamin käyttöön. Yksi pruritus-tapahtuma oli mahdollisesti poskeen annetun midatsolaamin aiheuttama.

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

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

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:

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

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheydessä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintymistiheys: Haittavaikutus</b>
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen: Aggressiivisuus**, agitaatio**, kiukku**, sekavuustila**, euforinen tila**, hallusinaatiot**, vihamielisyys**, väkivaltaisuus**, paradoksaaliset reaktiot**
Hermosto	Yleinen: Sedaatio, uneliaisuus, tajunnan tason lasku Hengityslama Hyvin harvinainen: Anterogradinen amnesia**, ataksia**, heitehuimaus**, päänsärky**, kouristuskohtaus**, liikehäiriöt**, uupumus**
Sydän	Hyvin harvinainen: Bradykardia**, sydänpysähdys**, hypotensio**, vasodilataatio**
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen: Apnea**, dyspnea**, laryngospasmi**, hengityksen pysähtyminen**
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: Pahoinvointi ja oksentelu Hyvin harvinainen: Ummetus**, suun kuivuminen**
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen: Kutina, ihottuma ja nokkosihottuma Tunteeton: Angioedeema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinainen: Hikka**

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

### Muut haittavaikutukset

Iäkkäiden bentsodiatsepiinien käyttäjien riski kaatumisiin ja murtumiin on lisääntynyt.

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**

### Oireet

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.

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermostolamana vaihdellen uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireita ovat uneliaisuus, sekavuus ja letargia, vakavammissa 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 suojaten hengitystiet, jos potilas on tajuton. Jos mahan tyhjentämisestä ei ole mitään hyötyä, annetaan aktiivihiihtä imeytymisen vähentämiseksi. Hengitys- ja kardiovaskulaarisen toiminnan seuranta toteutetaan tehohoidossa.

Vasta-aineena flumatseniili voi olla hyödyllinen.

## **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. Imidatsobentsodiatsepiinirenkään asemassa 2 olevan emäksisen tyypin ansiosta midatsolaami voi yhdessä happojen kanssa muodostaa hydrokloridisuolan. Nämä aikaansaavat vakaan liuksen, joka soveltuu suonteloon 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

Neljässä rektaalilla diatsepaamilla kontrolloidussa ja yhdessä laskimonsisäiseen diatsepaamiin vertailevassa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 688 lasta, kouristuskohtausten näkyvät oireet hävisivät 10 minuutin sisällä 65–78 %:lla midatsolaamia suuonteloon saaneista lapsista. Lisäksi kahdessa näistä tutkimuksista 10 minuutin sisällä hävinneet kouristuskohtausten näkyvät oireet eivät palanneet 1 tunnin sisällä midatsolaamin annosta 56–70 %:lla lapsista. Suuonteloon annettavasta midatsolaamista raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa samankaltaisia kuin rektaalista diatsepaamia käyttävässä vertailuryhmässä raportoidut haittavaikutukset.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Farmakokineettiseen populaatiotutkimukseen perustuvat, suositetun annostuksen simuloitut farmakokineettiset parametrit 3 kk:n – alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla on esitetty alla olevassa taulukossa:

<b>Annos</b>	<b>Ikä</b>	<b>Parametri</b>	<b>Keskim.</b>	<b>Vakiopoikkeama (SD)</b>
<b>2,5 mg</b>	3 kk < 1 vuosi	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/ml)	168	98
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	104	46
<b>5 mg</b>	1 – < 5 vuotta	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/ml)	242	116
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	148	62
<b>7,5 mg</b>	5 – < 10 vuotta	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/ml)	254	136
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	140	60
<b>10 mg</b>	10 – < 18 vuotta	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/ml)	189	96
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	87	44

## Imeytyminen

Midatsolaami imeytyy nopeasti suuonteloon annon jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan lapsilla 30 minuutissa. Suuonteloon annetun midatsolaamin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 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-selkäydinnesteeseen. Midatsolaamin on osoitettu hitaasti läpäisevän ihmisen istukan ja kulkeutuvan sikiön verenkiertoon. Pieniä määriä midatsolaamia erittyy myös äidinmaitoon.

## Biotransformaatio

Midatsolaami eliminoituu lähes täysin biotransformaation kautta. Maksan kautta poistuu annoksesta arviolta 30–60 %. Midatsolaami hydroksyloituu sytokromi P450:n isoentsyymi 3A4:n vaikutuksesta.

Päämetaboliitti virtsassa ja plasmassa on alfa-hydroksimidatsolaami. Suuonteloon annon jälkeen alfa-hydroksimidatsolaamin ja midatsolaamin AUC-arvojen suhde on lapsilla 0,46.

Farmakokineettisessä populaatiotutkimuksessa metaboliittitasojen on osoitettu nuoremmilla pediatriisilla potilailla olevan korkeammat kuin vanhemmilla pediatriisilla potilailla ja siten niiden merkitys on lapsilla suurempi kuin aikuisilla.

### Eliminaatio

Midatsolaamin suuonteloon annon jälkeinen plasmapuhdistuma lapsilla on 30 ml/kg/min. Ensimmäisen ja viimeisen vaiheen eliminaation puoliintumisajat ovat 27 ja 204 minuuttia. Midatsolaami erittyy pääasiassa munuaisten kautta (60–80 % injisoidusta annoksesta) glukurokonjugoituneena alfa-hydroksimidatsolaamina. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

### 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.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Kongestiivinen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika on pidempi kuin terveillä (ks. kohta 4.4).

#### *Altistus saman kohtauksen aikana annetun toisen annoksen jälkeen*

Simuloitu altistus osoittaa kokonais-AUC-arvon noin kaksinkertaistuvan, kun 10, 30 tai 60 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen annetaan toinen annos. Toinen annos 10 minuutin jälkeen suurentaa keskimääräistä  $C_{\max}$ -arvoa merkittävästi, 1,7–1,9-kertaiseksi. 30 minuutin ja 60 minuutin jälkeen merkittävä osa midatsolaamista on jo eliminoitunut, ja siten keskimääräisen  $C_{\max}$ -arvon suurentuminen on vähäisempää: 1,3–1,6-kertainen ja 1,2–1,5-kertainen (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 turvallisuustietoja ei ole.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Puhdistettu vesi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöä ja midatsolaamin hydrokloridisuolaksi muuntamista varten)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

24 kuukautta

### 6.4 Säilytys

Pidä mittaruisku muovisessa suojaputkessaan.

Säilytä alle 30 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kullanruskea, esitäytetty, neulaton mittaruisku (polypropyleenia), jossa on mäntä (polypropyleenia) ja korkki (HDPE:tä). Ruisku on pakattu korkilla varustettuun muoviseen suojaputkeen.

Vahvuus	Liuoksen määrä	Ruiskun tilavuus	Ikäryhmä	Etiketin väri
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	3 kk – < 1 vuotta	Keltainen
5 mg	1 ml	3 ml	1 – < 5 vuotta	Sininen
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	5 – < 10 vuotta	Purppuranpunainen
10 mg	2 ml	3 ml	10 – < 18 vuotta	Oranssi

Midazolam Medical Valley -valmistetta on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 2 tai 4 esitäytettyä ruiskua.

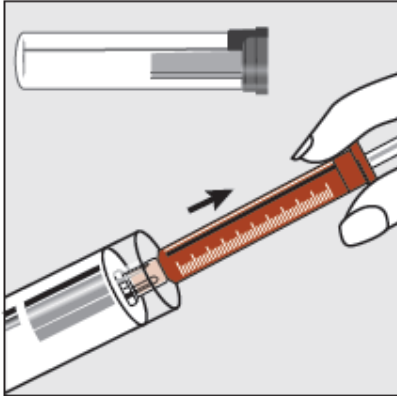
### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

#### Midazolam Medical Valley -valmisteen antaminen

Midazolam Medical Valley -valmistetta ei saa antaa laskimoon.

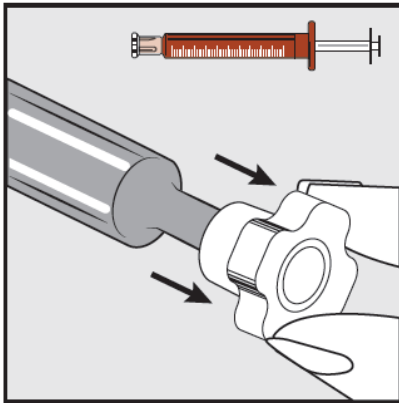
## Vaihe 1

Pidä kiinni muovisesta putkesta, riko toisessa päässä oleva sinetti ja vedä korkki irti. Poista ruisku putkesta.



## Vaihe 2

Vedä läpinäkyvä korkki irti ruiskun päästä ja hävitä korkki turvallisesti.



### Vaihe 3



Nipistä ja vedä lapsen poskea varovasti ulospäin käyttämällä etusormea ja peukaloa. Aseta ruiskun pää posken sisäisivun ja alaikenen väliin jäävän tilan takaosaan.

### Vaihe 4



Paina ruiskun mäntää hitaasti, kunnes mäntä pysähtyy.

Koko liuosmäärä annetaan hitaasti ikenen ja posken väliseen tilaan.

Tarvittaessa (suuri liuosmäärä ja/tai pieni potilas) noin puolet annoksesta tulee antaa hitaasti toiselle puolelle suuta, minkä jälkeen loput annoksesta annetaan hitaasti toiselle puolelle suuta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 37398  
5 mg: 37399  
7,5 mg: 37400  
10 mg: 37401

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.02.2021

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.07.2021

## 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. LÄKEMEDELSFORM

Munhålelösning  
Klar färglös lösning  
pH 2,9 till 3,7

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av långvariga, akuta krampanfall hos spädbarn, småbarn, barn och ungdomar (från 3 månader till <18 år).

Midazolam Medical Valley får endast användas av föräldrar/vårdare till patienter 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 administreringsätt

##### Dosering

Standarddoser 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 <18 år	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).

### Särskilda populationer

#### *Pediatrisk population*

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

#### *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 i den terminala halveringstiden. Därför kan de kliniska effekterna bli starkare och mer långvariga. Följaktligen rekommenderas 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).

### 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.

Den orala sprutans hatt ska tas av före användning för att undvika kvävningrisk.

## **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.  
Gravt nedsatt leverfunktion.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Andningsinsufficiens

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

##### Pediatriska patienter i åldern 3 till 6 månader

Med tanke på den högre halten metabolit i förhållande till moderläkemedel hos yngre barn kan fördröjd andningsdepression till följd av högre koncentration av den aktiva metaboliten hos patienter i åldersgruppen 3-6 månader inte uteslutas. Därför får 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 eliminering 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 försämrade 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 drogmisbruk i anamnesen

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

##### Amnesi

Midazolam kan framkalla anterograd amnesi.

##### Natrium

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

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

Midazolam metaboliseras via 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 med peroralt midazolam än med midazolam givet som munhålelösning eller parenteralt eftersom CYP3A4-enzymerna även förekommer i den övre magtarmkanalen. Vid administrering via munhålan påverkas endast systemisk clearance. Efter en enstaka 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 enstaka 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 eller 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 administreringen 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 ångstdämpande 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.

Administreringen 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 enstaka dos av 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 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 bukkal användning av midazolam.

#### Tabell över biverkningar

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

Biverkningarnas frekvens klassificeras enligt nedan:

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

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

mycket vanliga:  $< 1/10\ 000$ .

Inom respektive frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad:

Organsystemklass	Frekvens: Biverkning
Psykiska störningar	Mycket sällsynta: Aggression**, agitation**, ilska**, förvirringstillstånd**, euforisk sinnestämning**, hallucinationer**, fientlighet**, våldsamhet**, paradoxala reaktioner**
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Sedering, sömnighet, sänkt medvetandenivå, andningsdepression  Mycket sällsynta: Anterograd amnesi**, ataxi**, yrsel**, huvudvärk**, kramper**, rörelsestörning**, trötthet**
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: Hicka**

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

### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### 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).

Överdoser 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 till nytta som antidot.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Midazolam är ett derivat av gruppen imidazobensodiazepiner. Den fria basen är en lipofil substans med låg löslighet i vatten. Det basiska kvävet i position 2 i ringsystemet för imidazobensodiazepin gör det möjligt för midazolam att bilda 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 muskelavslappande 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 som munhålelösning i publicerade kliniska tester 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, redovisas i tabellform nedan:

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

#### Absorption

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

## Distribution

Midazolam är höggradigt lipofilt och har en omfattande distribution. Steady state-volymer för distribution efter administrering som munhålelösning beräknas till 5,3 l/kg.

Cirka 96-98 % av midazolam binds till plasmaproteiner. Den största delen av plasmaproteinbindningen beror på albumin. Midazolam passerar långsamt och i obetydlig grad in i cerebrospinalvätskan. Hos människa har midazolam visats långsamt passera 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 som munhålelösning till barn är AUC-kvoten mellan alfa-hydroxi-midazolam och midazolam 0,46.

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 som 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

### *Överviktiga*

Den genomsnittliga halveringstiden 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*

Hos patienter med cirros kan halveringstiden i elimineringsfasen 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 kongestiv 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).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en fertilitetsstudie på råttor där djuren fick upp till tio gånger den kliniska dosen iakttogs 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

Renat vatten

Saltsyra (för pH-reglering 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

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

Styrka	Lösningsvolym	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 <18 år	Orange

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

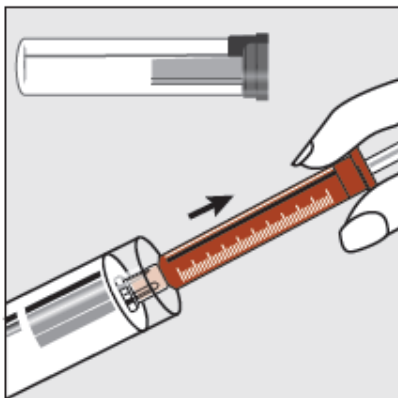
### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Administrering av Midazolam Medical Valley

Midazolam Medical Valley är inte avsett för intravenös användning.

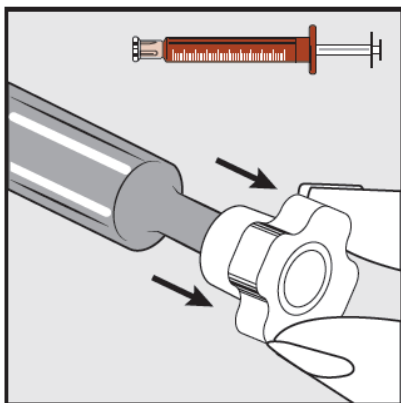
### Steg 1

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



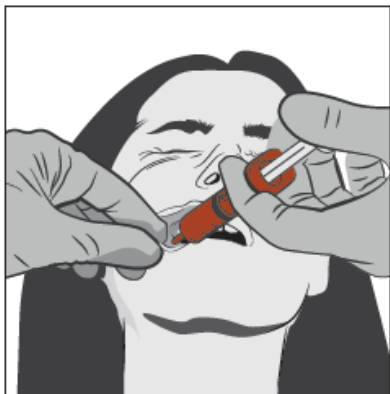
### Steg 2

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





### Steg 3



Ta ett försiktigt grepp med tummen och pekfingret och dra tillbaka barnets 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: 37398  
5 mg: 37399  
7,5 mg: 37400  
10 mg: 37401

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05.02.2021

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.07.2021