

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epistatus 2,5 mg liuos suuonteloon
Epistatus 5 mg liuos suuonteloon
Epistatus 7,5 mg liuos suuonteloon
Epistatus 10 mg liuos suuonteloon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Epistatus 2,5 mg liuos suuonteloon
Jokainen esitäytetty mittaruisku (0,25 ml) sisältää midatsolaamimaleaattia vastaten 2,5 mg midatsolaamia

Epistatus 5 mg liuos suuonteloon
Jokainen esitäytetty mittaruisku (0,5 ml) sisältää midatsolaamimaleaattia vastaten 5 mg midatsolaamia.

Epistatus 7,5 mg liuos suuonteloon
Jokainen esitäytetty mittaruisku (0,75 ml) sisältää midatsolaamimaleaattia vastaten 7,5 mg midatsolaamia.

Epistatus 10 mg liuos suuonteloon
Jokainen esitäytetty mittaruisku (1 ml) sisältää midatsolaamimaleaattia vastaten 10 mg midatsolaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Epistatus 2,5 mg liuos suuonteloon
Etanoli 49 mg/annos
Maltitoli, nestemäinen 169 mg/annos

Epistatus 5 mg liuos suuonteloon
Etanoli 99 mg/annos
Maltitoli, nestemäinen 338 mg/annos

Epistatus 7,5 mg liuos suuonteloon
Etanoli 148 mg/annos
Maltitoli, nestemäinen 506 mg/annos

Epistatus 10 mg liuos suuonteloon
Etanoli 197 mg/ml.
Maltitoli, nestemäinen 675 mg/annos).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos suuonteloon.
Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, käytännöllisesti katsoen ilman näkyviä hiukkasia.
pH 4,8–5,6

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epistatus on tarkoitettu pitkittyneiden, akuuttien kouristuskohtausten hoitoon imeväisillä, pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla, jotka ovat iältään 3 kuukautta–alle 18 -vuotiaita.

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

3-6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidon pitää tapahtua sairaalassa, jossa seuranta on mahdollista ja elvytysvälineet ovat saatavilla. Ks. kohta 4.4.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavalliset annokset on ilmoitettu alla:

Ikä	Annos	Pakkausmerkintöjen väri
3–6 kk, annetaan sairaalassa	2,5 mg (0,25 ml)	Keltainen
> 6 kuukautta–< 1 vuosi	2,5 mg (0,25 ml)	Keltainen
1 vuosi–< 5 vuotta	5 mg (0,5 ml)	Sininen
5 vuotta–< 10 vuotta	7,5 mg (0,75 ml)	Violetti
10 vuotta–< 18 vuotta	10 mg (1 ml)	Oranssi

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 jäätävä 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).

Erityisryhmät

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 puoliintumisaajan pidentyminen. Kliiniset vaikutukset saattavat siksi olla voimakkaampia ja pitkittyneitä, joten kliinisten vaikutusten ja elintoimintojen seurantaa 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).

Ylipaino

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

Kriittisesti sairaat potilaat

Midatsolaamin tehoa ei ole tutkittu kriittisesti sairailta lapsilla.

Sydämen vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Epistatus-liuos on tarkoitettu suuonteloon.

Sitä saa antaa ainoastaan suuhun.

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 luoksen tahaton aspiroiminen. Jos ruiskua on vaikeaa saada vietyä posken limakalvolle, anna koko annos 4–5 sekunnin aikana yhden posken limakalvolle. Katso ohjeet lääkevalmisteen antamiseen kohdasta 6.6.

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

Pediatriset 3-6 kuukauden ikäiset potilaat

Kun otetaan huomioon, että metaboliittien suhde kanta-aineeseen on nuoremmilla lapsilla korkeampi, 3–6 kuukauden ikäisillä ei voida sulkea pois viivästynyttä hengityslamaa, joka johtuu korkeista aktiivisten metaboliittien pitoisuuksista. Sen vuoksi Epistatusta on annettava 3–6 kuukauden ikäisille vain terveydenhuollon ammattilaisten valvonnassa, missä elvytysvälineet ovat saatavilla ja hengitystoimintaa voidaan seurata ja hengityksen tukea on tarvittaessa saatavilla.

Hengitysvajaus:

Midatsolaamia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus, sillä midatsolaami voi pahentaa sitä.

Midatsolaamin muuttunut eliminoituminen:

Midatsolaamia käytetään 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:

Epistatuksen 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 pitää 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 2,5 mg liuos suuonteloon sisältää 49 mg etanolia per annos. Alkoholimäärä yhdessä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Epistatus 5 mg liuos suuonteloon sisältää 99 mg etanolia per annos. Alkoholimäärä yhdessä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 3 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Epistatus 7,5 mg liuos suuonteloon sisältää 148 mg etanolia per annos. Alkoholimäärä yhdessä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 4 ml:aa olutta tai 2 ml:aa viiniä.

Epistatus 10 mg liuos suuonteloon sisältää 197 mg etanolia per annos. 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 seurantaa suositellaan midatsolaamin ja CYP3A4:n estäjän yhteiskäytön aikana, myös kerta-annoksen jälkeen.

Anestetit ja narkootiset 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-valmisteeseen, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Ulkuslääkevalmisteet: Simetidiiniin, ranitidiiniin 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 puoliintumisaajan.
- Vorikonatsoli kolminkertaisti laskimoon annetulle midatsolaamille altistuksen ja noin kolminkertaisti 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 jopa 2,5-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja 1,5–2-kertaisti sen terminaalisen puoliintumisaajan.

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

Yhteiskäyttö proteaasin estäjien kanssa voi suurentaa midatsolaamin pitoisuutta voimakkaasti. Yhteiskäyttö ritonavirilla vahvistetun lopinaviirin kanssa 5,4-kertaisti laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuuden plasmassa ja johti samansuuruiseen terminaalisen puoliintumisaajan 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 puoliintumisaajan noin 15–17 %:n lasku. CYP3A4:n indusoiva vaikutus saattaa vaihdella mäkikuismauutevalmisteesta riippuen.

Lääkkeiden väliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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 niellään, 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 äideille tai sikiöillä/vastasyntyneillä (nesteiden ja mahasisällön aspiraatoriskiä äideille 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 erittyy 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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita on ilmoitettu esiintyneen, kun midatsolaamia annettiin suonteloon lapsille kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

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.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys: Haittavaikutus
Psyykkiset 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*
Veri ja imukudos	Tuntematon: Tromboosi

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinaiset: Apnea*, dyspnea* Yleisyys tuntematon: 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*
Immuunijärjestelmä	Yleisyys tuntematon: Anafylaktinen reaktio*

*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 alkoholijuomia) 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 suojaten hengitystiet, jos potilas on tajuton. Jos mahan tyhjentämisestä ei ole mitään hyötyä, annetaan aktiivihiihtä 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, joka liukenee huonosti veteen. Imidatsobentsodiatsepiinirenkkaan asemassa 2 olevan emäksisen tyypin 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 435 midatsolaamia suuonteloon saavaa lasta, kouristuskohtausten näkyvät oireet hävisivät 10 minuutin sisällä 65–100 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 56–100 prosentilla potilaista. Suuonteloon annettavasta midatsolaamista raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa samankaltaisia kuin rektaalista diatsepaamia käyttävässä vertailuryhmässä raportoidut haittavaikutukset.

5.2 Farmakokineetiikka

Populaatiofarmakokineettiseen tutkimukseen perustuvat, 3 kk–alle 18-vuotiaille suositeltujen annosten simuloidut farmakokineettiset parametrit esitetään alla olevassa taulukossa:

<u>Annos</u>	<u>Ikä</u>	<u>Parametri</u>	<u>Keskiarvo</u>	<u>SD</u>
<u>2,5 mg</u>	<u>3 kk–< 1 vuosi</u>	<u>AUC_{0-inf}(ng.h/ml)</u>	<u>168</u>	<u>98</u>
		<u>C_{max}</u>	<u>104</u>	<u>46</u>
<u>5 mg</u>	<u>1–< 5 vuotta</u>	<u>AUC_{0-inf}(ng.h/ml)</u>	<u>242</u>	<u>116</u>
		<u>C_{max}</u>	<u>148</u>	<u>62</u>
<u>7,5 mg</u>	<u>5–<10 vuotta</u>	<u>AUC_{0-inf}(ng.h/ml)</u>	<u>254</u>	<u>136</u>
			<u>140</u>	<u>60</u>
<u>10 mg</u>	<u>10–<18 vuotta</u>	<u>AUC_{0-inf}(ng.h/ml)</u>	<u>189</u>	<u>96</u>
		<u>C_{max}</u>	<u>87</u>	<u>44</u>

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-selkäydinnesteeseen. 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 lapsille suuhun annetun liuoksen jälkeen, 46 % midatsolaamista muuttuu 1-hydroksimidatsolaamiksi arvioidun puoliintumisajan ollessa 0,84 t. Metaboliittilääke suhteella oli taipumus suureta pienemmällä lapsilla. Epistatus-liuoksen hyötyosuutta selvittäneessä tutkimuksessa muuntosuhde oli terveillä aikuisilla 22 % ja arvioitu puoliintumisaika 2,7 tuntia. Julkaistujen kirjallisuusraporttien perusteella 50–70 % midatsolaamista muuttuu päämetaboliitukseen, jonka arvioitu puoliintumisaika on 1–3 tuntia. Midatsolaamin luonnollinen farmakokineettinen vaihtelu voi selittää nämä erilaiset arvot.

Eliminaatio

Yli 12 kuukautta vanhoilla lapsilla parenteraalisen midatsolaamin puoliintumisajan 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, mikä nähdään myös laskimonsisäisen tai rektaalisen annon jälkeen. 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

Kirroosipotilailla 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 puoliintumisaajat olivat 8,9–19,4 tuntia (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä fertilitetitestauksissa, 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

18 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 liuoksen määrä on 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml tai 1 ml, vastaten annoksia 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg tai 10 mg. 1 ml:n mittaruisku koostuu syklo-olefiinipolymeerista valmistetusta silikonisoidusta säiliöstä, termoplastisesta elastomeerista valmistetusta männän pysäyttimestä ja keltaisesta syklo-olefiinipolymeerista valmistetusta suojakorkista. Valmiste on saatavilla kerta-annospakkauksena peukaloinnin estävissä polypropyleenisissä pakkauksissa (väritys kuvattu alla), joista jokainen sisältää yhden ruiskun, jossa on 0,25 ml/ 0,5 ml/0,75 ml /1 ml lääkevalmistetta.

Epistatus 2,5 mg liuos suonteloon
Keltainen ruiskun etiketti, pakattu keltaiseen polypropyleenipakkaukseen.

Epistatus 5 mg liuos suonteloon
Sininen ruiskun etiketti, pakattu siniseen polypropyleenipakkaukseen.

Epistatus 7,5 mg liuos suonteloon
Violetti ruiskun etiketti, pakattu violettiin polypropyleenipakkaukseen.

Epistatus 10 mg liuos suonteloon
Oranssi ruiskun etiketti, pakattu oranssiin polypropyleenipakkaukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

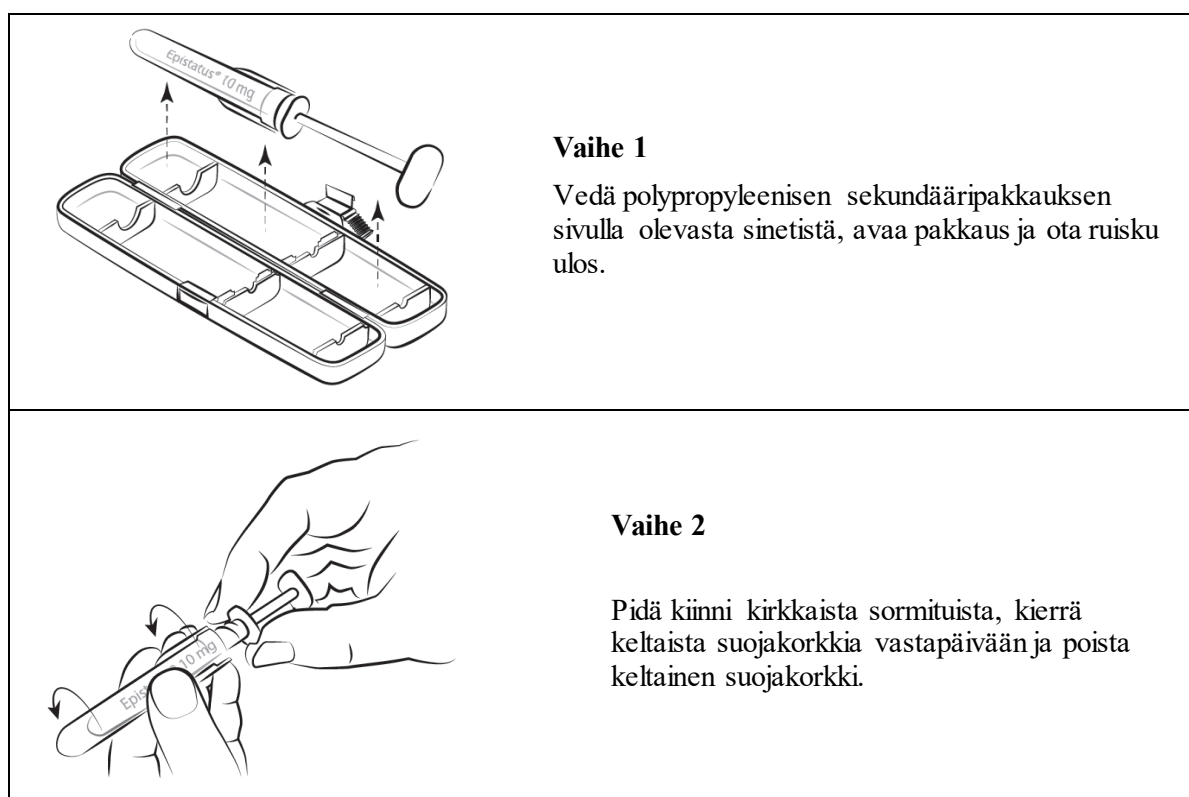
Antotapa

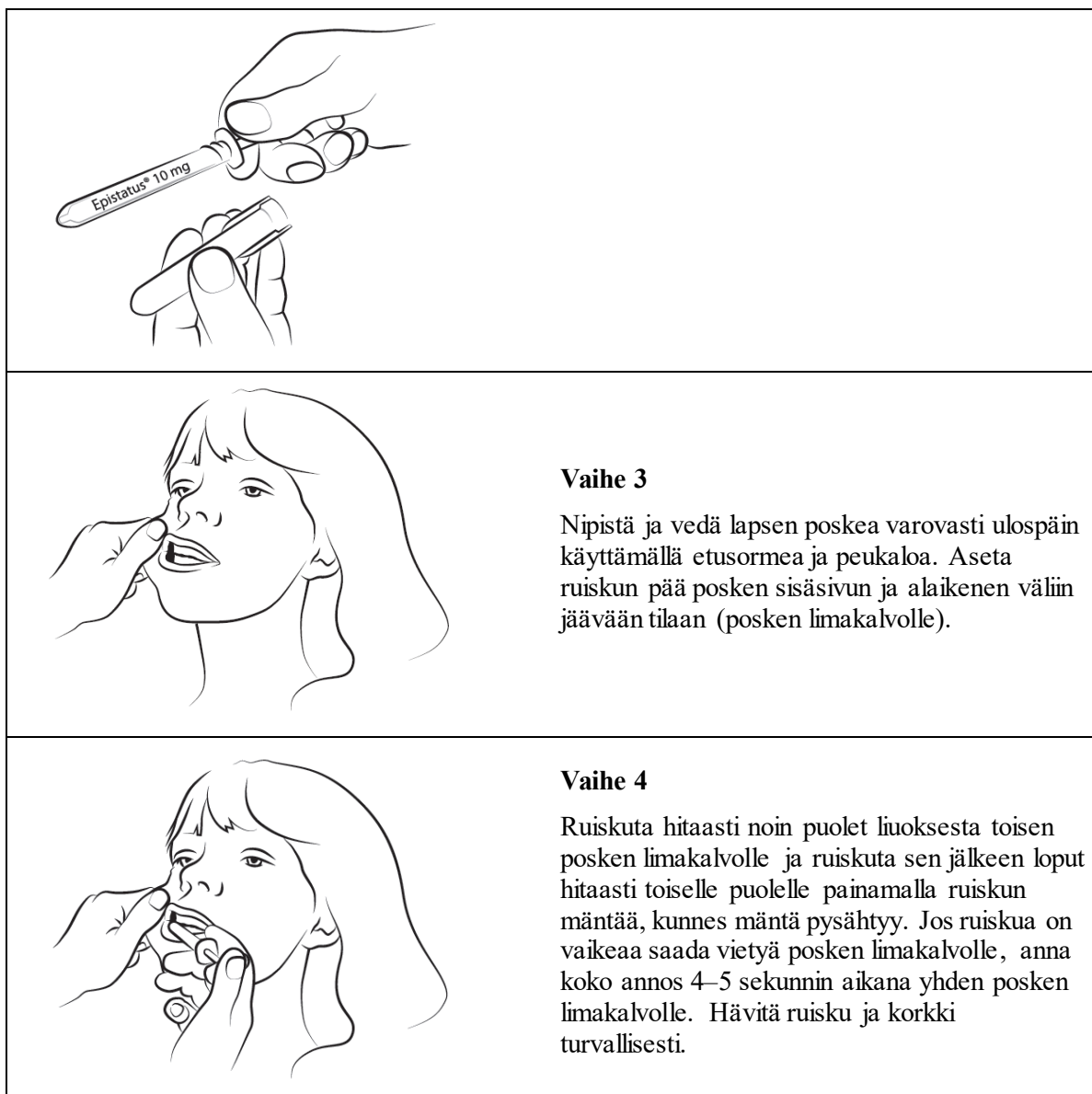
Epistatus-liuos on tarkoitettu suonteloon.
Sitä saa antaa ainoastaan suuhun.

Varoimenpiteet ennen lääkkeen käsittelyä tai antamista:

- Älä käytä, jos liuos ei ole kirkasta (esim. jos se on sameaa tai siinä on valkoisia hiukkasia).
- Meripihkanvärinen (keltainen) suojakorkki on poistettava ennen käyttöä.
- Mittaruiskuun ei saa liittää neulaa eikä mitään muutakaan laitetta.
- Lääke on annettava varoen tukehtumisvaaran välttämiseksi.

Katso ohjeet lääkevalmisteen antamiseen seuraavasta kuvasarjasta.





Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2,5 mg: 38616
5 mg: 38617
7,5 mg: 38618
10 mg: 36388

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.2019 (10 mg)
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.4.2022 (10 mg)

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
21.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epistatus 2,5 mg munhålelösning
Epistatus 5 mg munhålelösning
Epistatus 7,5 mg munhålelösning
Epistatus 10 mg munhålelösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

Epistatus 2,5 mg munhålelösning
Etanol 49 mg/dos.
Maltitol, flytande 169 mg/dos.

Epistatus 5 mg munhålelösning
Etanol 99 mg/dos.
Maltitol, flytande 338 mg/dos.

Epistatus 7,5 mg munhålelösning
Etanol 148 mg/dos.
Maltitol, flytande 506 mg/dos.

Epistatus 10 mg munhålelösning
Etanol 197 mg/dos.
Maltitol, flytande 675 mg/dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Munhålelösning.
Klar, färglös eller ljusgul lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar.
pH 4,8–5,6

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epistatus är avsett för behandling av långdragna, akuta konvulsiva epileptiska anfall hos spädbarn, småbarn, barn och ungdomar i åldern 3 månader till < 18 år.

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

För spädbarn i åldern mellan 3 och 6 månader ska behandlingen ges på sjukhus där övervakning är möjlig och återupplivningsutrustning finns tillgänglig. Se avsnitt 4.4.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Standarddoser visas nedan:

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

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

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

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos barn med kronisk njursvikt. Administrering av flera doser av midazolam till patienter med kronisk njursvikt kan resultera i att elimineringen av midazolam fördröjs och effekterna förlängs. Vid behandling av akut epileptiskt anfall med en singeldos eller 2 doser av midazolam är det emellertid osannolikt att ansamlingen av modersubstans eller metabolit orsakar förlängning av kliniskt betydelsefulla farmakologiska effekter.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos barn med kroniskt nedsatt leverfunktion.

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

Epistatus är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Fetma

Inga studier på effekt av midazolam har utförts hos överviktiga barn. Därför finns det inga tillgängliga data.

Kritiskt sjuka patienter

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

Hjärtsvikt

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Epistatus är avsett för användning i munhålan.

Det ska endast användas i munnen.

Använd den förfyllda orala doseringssprutan för att administrera cirka hälften av den ordinerade dosen i varje buckalhåla (mellanrummet mellan tandköttet och kinden) under 2–3 sekunder. Laryngo-trakeal insprutning ska undvikas för att förhindra oavsiktlig aspiration av lösningen. Om det är mycket svårt att föra in sprutan i buckalhålan, administrera hela dosen i en buckalhåla under 4–5 sekunder.

För anvisningar om administrering av läkemedlet se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Myasthenia gravis.
- Svår andningsinsufficiens.
- Sömnapné syndrom.
- Svårt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Barn i åldern 3 till 6 månader

Då metabolhalten jämfört med moderssubstansen är högre hos yngre barn kan inte en fördröjd andningsdepression, som ett resultat av höga aktiva metabolitkoncentrationer i åldersgruppen 3-6 månader, uteslutas. Därför ska användningen av Epistatus i åldersgruppen 3-6 månader begränsas till användning endast under övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal där återupplivningsutrustning finns tillgänglig och där andningsfunktionen kan övervakas och utrustnings för andningsassistens, vid behov, finns tillgänglig.

Andningsinsufficiens:

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

Förändrad elimination av midazolam:

Midazolam ska användas med försiktighet till patienter med kronisk njursvikt, nedsatt leverfunktion eller nedsatt hjärtfunktion. Midazolam kan ansamlas hos patienter med kronisk njursvikt eller nedsatt leverfunktion medan det kan orsaka minskad midazolamclearance hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.

Samtidig användning med andra bensodiazepiner:

Försvagade patienter är mer utsatta för effekterna av bensodiazepiner på det centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.5).

Risker med samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av Epistatus och opioider kan leda till sederig, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Epistatus med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Epistatus samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sederig. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Alkohol- eller drogmissbruk i anamnes:

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

Amnesi:

Midazolam kan framkalla anterograd amnesi.

Hjälpämnen med känd effekt:

Maltitol

Epistatus innehåller maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Etanol

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

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

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

Epistatus 10 mg munhålelösning innehåller 197 mg etanol per dos. Mängden i en dos motsvarar mindre än 5 ml öl eller 2 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Natrium

Epistatus innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Midazolam metaboliseras av cytokrom P450 3A4-isozymet (CYP3A4). Hämmare och inducerare av CYP3A4 har potentialen att öka respektive minska plasmakoncentrationerna och därmed effekterna av midazolam, vilket kräver motsvarande dosjusteringar. Farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-hämmare eller -inducerare är mer uttalade för oralt midazolam jämfört med midazolam som ges via munhålan eller parenteralt eftersom CYP3A4-enzymen även förkommer i den övre magtarmkanalen. Vid administrering via munhålan påverkas endast systemisk clearance. Efter en enstaka dos av midazolam som munhålelösning är följden för den maximala kliniska effekten på grund av CYP3A4-hämning liten men effekten kan sitta i längre. Följaktligen rekommenderas en noggrann övervakning av de kliniska effekterna och de vitala tecknen för patienten i samband med användning av midazolam med en CYP3A4-hämmare, även efter en enstaka dos.

Anestetika och narkotiska analgetika: Fentanyl kan minska clearance av midazolam.

Antiepileptika: Samtidig administrering med midazolam kan orsaka ökad sedering eller respiratorisk eller kardiovaskulär depression. Midazolam kan interagera med andra läkemedel som metaboliseras i levern, t.ex. fenytin, vilket förstärker effekten.

Dopaminerga läkemedel: Midazolam kan hämma levodopa.

Muskelavslappande medel: t.ex. baklofen. Midazolam kan förstärka effekterna av muskelavslappande medel, med ökade CNS-depressiva effekter.

Nabilon: Samtidig administrering med midazolam kan orsaka ökad sedering eller respiratorisk och kardiovaskulär depression.

Opioider:

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Epistatus med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Magsårsläkande läkemedel: Cimetidin, ranitidin och omeprazol har visat sig reducera clearance av midazolam och andra bensodiazepiner och kan förstärka deras verkan.

Xantiner: Metabolismen av midazolam och andra bensodiazepiner accelereras av xantiner.

CYP3A4-hämmare

Läkemedelsinteraktioner efter administrering av midazolam som munhålelösning är sannolikt likartade med de som ses efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering.

Mat:

Grapefruktjuice: minskar clearance av midazolam och förstärker dess verkan.

Azol-antimykotika:

- Ketokonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5-faldigt medan den terminala halveringstiden ökade ungefär 3-faldigt.
- Vorikonazol ökade exponeringen av intravenöst midazolam 3-faldigt medan dess elimineringshalveringstid ökade ungefär 3-faldigt.
- Flukonazol och itraconazol ökade båda plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 2- till 3-faldigt i samband med en 2,4-faldig ökning av den terminala halveringstiden för itraconazol och en 1,5-faldig ökning för flukonazol.
- Posakonazol ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam ungefär 2-faldigt.

Makrolidantibiotika:

- Erytromycin resulterade i en ungefär 1,6- till 2-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam i samband med en 1,5- till 1,8-faldig ökning av den terminala halveringstiden av midazolam.
- Klaritromycin ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam upp till 2,5-faldigt i samband med en 1,5- till 2-faldig ökning av den terminala halveringstiden.

HIV-proteashämmare (sakinavir och andra HIV-proteashämmare):

Samtidig administrering med proteashämmare kan ge upphov till en stor koncentrationsökning av midazolam. Vid samtidig administrering med ritonavirförstärkt lopinavir ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam 5,4-faldigt, i samband med en likartad ökning av den terminala halveringstiden.

Kalciumkanalblockerare:

Diltiazem: En enstaka dos av diltiazem ökade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 25 % och den terminala halveringstiden förlängdes med 43 %.

Verapamil: Verapamil har visat sig vara en hämmare av CYP3A4-enzym, och samtidig användning kan öka plasmakoncentrationer av midazolam.

Olika läkemedel:

Atorvastatin visade en 1,4-faldig ökning av plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam jämfört med kontrollgruppen.

Läkemedel som inducerar CYP3A4

Rifampicin (7 dagar med 600 mg en gång dagligen) minskade plasmakoncentrationerna av intravenöst midazolam med cirka 60 %. Den terminala halveringstiden minskade med cirka 50–60 %.

Örter:

Johannesört minskade plasmakoncentrationerna av midazolam med cirka 20–40 %, vilket förknippades med en minskning av den terminala halveringstiden på cirka 15–17 %. Den CYP3A4-inducerande effekten kan variera beroende på det specifika johannesörtextraktet.

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

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

Exempel på dem är opiatderivat (som används som smärtstillande, hostdämpande eller substitutionsbehandlingar), antipsykotiska medel, andra bensodiazepiner som används som ångstdämpande medel eller hypnotika (se avsnitt 4.4), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sederande antidepressiva medel, ej aktuella H1-antihistaminer och centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel.

Alkohol (inklusive läkemedel som innehåller alkohol) kan markant öka den sedativa effekten av midazolam. Alkoholintag ska undvikas helt vid midazolamadministrering (se avsnitt 4.4).

Disulfiram: Epistatus innehåller små mängder alkohol och ska därför inte administreras samtidigt med disulfiram.

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

Effekten av CYP3A4-hämmare kan vara större hos spädbarn eftersom en del av munhåledosen sannolikt sväljs och absorberas i magtarmkanalen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av midazolam i gravida kvinnor. Djurstudier visar inte någon teratogen effekt, men fostertoxicitet har observerats liksom för andra bensodiazepiner. Det finns inga data om exponerade graviditeter tillgängliga för graviditetens första två trimestrar.

Administreringen av höga doser midazolam under graviditetens sista trimester eller under förlossningen har rapporterats framkalla biverkningar hos modern eller fostret (risk för inhalation av vätska och maginnehåll under moderns förlossningsarbete, oregelbunden hjärtfrekvens hos fostret, hypotoni, dålig sugförmåga, hypotermi och andningsdepression hos det nyfödda barnet).

Midazolam kan användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Risken för nyfödda barn ska tas med i beräkningen om midazolam administreras under graviditetens tredje trimester.

Amning

Midazolam utsöndras i låga kvantiteter (0,6 %) i bröstmjolk. Därför är det eventuellt inte nödvändigt att avbryta amningen efter en 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

Epistatus har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Sedering, amnesi, nedsatt uppmärksamhet och nedsatt muskelfunktion kan ha en negativ inverkan på förmågan att framföra fordon, cykla eller använda maskiner. Efter att ha fått midazolam ska patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills han/hon har återhämtat sig helt.

4.8 Biverkningar

Sammandrag av säkerhetsprofilen

Publicerade kliniska studier visar att midazolam administrerades som munhålelösning till cirka 446 barn med krampanfall. Andningsdepression inträffar med en frekvens på upp till 5 %. Detta är dock en känd komplikation i samband med konvulsiva anfall och även förknippad med midazolamanvändning.

Biverkningar i tabellform

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

Biverkningarnas frekvens klassificeras enligt nedan:

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

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

Mycket sällsynta: $\leq 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Inom respektive frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Frekvens: Biverkning
Psykiska störningar	Mindre vanliga: Hallucinationer*, agitation* Mycket sällsynta: Aggression*, rörelsestörningar*, våldsamhet* Ingen känd frekvens: Ilska*, förvirringstillstånd*, fientlighet*, euforisk sinnesstämning*
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Sedering, sömnighet, nedsatt medvetandenivå, andningsdepression, ataxi*, yrsel*, huvudvärk* Mindre vanliga: Anterograd amnesi* Mycket sällsynta: Kramper*, paradoxala reaktioner*
Hjärtat	Mycket sällsynta: Bradykardi*, hjärtstillestånd*, hypotension*, vasodilatation*
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens: Trombos

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynta: Apné*, dyspné* Ingen känd frekvens: laryngospasm*, andningsstillestånd*
Magtarmkanalen	Vanliga: Illamående och kräkningar Mycket sällsynta: Förstoppning*, muntorrhet*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: Klåda, utslag och nässelutslag Ingen känd frekvens: Angioödem**
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: Trötthet* Mycket sällsynta: Hicka*
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion*

*Dessa biverkningar har rapporterats förekomma när midazolam injiceras på barn och/eller vuxna, vilket kan vara relevant för administrering som munhålelösning.

**Biverkningen identifierades efter marknadsintroduktion.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Fall och frakturer har rapporterats bland bensodiazepinanvändare. Risken för fall och frakturer är större hos patienter som tar samtidigt sedativa medel (såsom alkohol) och hos äldre patienter. Risken för livshotande incidenter är större hos patienter med befintlig andningsinsufficiens eller nedsatt hjärtfunktion, i synnerhet vid administrering av höga doser (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdosering av midazolam kan vara livshotande, om patienten redan har en befintlig andnings- eller hjärtinsufficiens eller om läkemedlet kombineras med andra CNS-depressorsubstanter (inklusive ytterligare alkohol).

Symtom

Överdoser av bensodiazepiner tar sig vanligen uttryck i olika grader av depression i centrala nervsystemet, från dåsigheit till koma. I lindriga fall omfattar symtomen dåsigheit, förvirring och letargi. I mer allvarliga fall kan symtomen omfatta ataxi, hypotoni, hypotension, andningsdepression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall dödsfall.

Behandling

Vid hantering av överdosering av läkemedel ska det bäras i åtanke att flera medel kan ha tagits.

Efter en överdos av oral midazolam ska kräkning framkallas (inom en timme) om patienten är vid medvetande eller magsköljning utförs med luftvägarna skyddade om patienten är medvetslös. Om en magtömning inte bedöms vara till nytta ska aktivt kol ges för att hämma absorption. Vid intensivvård ska särskild uppmärksamhet fästas vid de respiratoriska och kardiovaskulära funktionerna.

Flumazenil kan vara användbart som antidot.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Midazolam är ett derivat av gruppen 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 salter med syror. Dessa producerar en stabil lösning som lämpar sig för administrering i munhålan.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakologiska verkan av midazolam kännetecknas av kort varaktighet på grund av snabb metabol omvandling. Midazolam har en kramplösande effekt. Det har dessutom en sederande och sömngivande effekt med uttalad intensitet, samt en ångestdämpande och muskelavslappande effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

I fem studier med kontroller i form av rektalt diazepam och två studier med jämförelse med intravenöst diazepam, med totalt 435 barn som fick midazolam som munhålelösning, observerades att synliga tecken på kramper avtog inom 10 minuter hos 65 % till 100 % av barnen som fick midazolam som munhålelösning. I tre av studierna observerades dessutom att synliga tecken på kramper avtog inom 10 minuter utan att återkomma inom en timme eller två timmar efter administrering hos 56 % till 100 % av patienterna. Frekvensen och allvarlighetsgraden i de läkemedelsbiverkningar som har rapporterats för midazolam som munhålelösning i publicerade kliniska tester är likartade med de läkemedelsbiverkningar som har rapporterats i jämförelsegruppen som använde rektalt diazepam.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Simulerade farmakokinetiska parametrar för den rekommenderade dosering till barn i åldern 3 månader till under 18 år, baserat på en farmakokinetisk populationsstudie ges i tabellen nedan:

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

Absorption

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

Distribution

Midazolam är höggradigt lipofilt och har en omfattande distribution. Steady state-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. Det sker en långsam och obetydlig passage av midazolam in i cerebrospinalvätskan. Hos människa har det visat sig att midazolam långsamt passerar placentan och går in i fostercirkulationen. Små mängder midazolam återfinns i bröstmjölk.

Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformation. Andelen av dosen som extraheras av levern har beräknats till 30–60 %. Midazolam hydroxyleras av P4503A4-isozymer och metaboliseras till aktiv metabolit 1-hydroximidazolam och två mindre metaboliter: 4-hydroximetabolit och 1,4-hydroximetabolit. Baserat på det genomsnittliga AUC-värdet av midazolams 1-hydroximidazolamm metabolit efter administrering av munhålelösning till barn omvandlas 46 % av midazolam till 1-hydroximidazolam med en uppskattad halveringstid på 0,84 timmar. Det fanns en trend för högre metabolit-till-läkemedel-kvot hos yngre barn. I en biotillgänglighetsstudie med Epistatus, var konversionsförhållandet hos friska vuxna 22 % och den uppskattade halveringstiden 2,7 timmar. Enligt publicerade litteraturrapporter omvandlas 50–70 % av midazolam till den primära metaboliten med en uppskattad halveringstid på 1–3 timmar. Dessa ojämförbara värden kan förklaras av den höga naturliga farmakokinetiska variabilitet av midazolam.

Eliminering

Halveringstiden av parenteralt midazolam hos barn över 12 månader har rapporterats vara 0,8–1,8 timmar, vilken är lika lång eller kortare än hos vuxna (variationsvidd 1,7–2,6 timmar). Plasmaclearance av midazolam hos barn över 12 månader var 4,7–19,7 ml/min/kg, vilket var lika snabbt eller snabbare än hos vuxna (variationsvidd 6,4–11,0 ml/min/kg). Skillnaden överensstämmer med en ökad metabolisk clearance hos barn, vilket även ses efter intravenös och rektal administrering. Midazolam utsöndras främst via njurarna (60–80 % av den injicerade dosen) och återvinns som glukurokonjugerat 1-hydroximidazolam. Mindre än 1 % av dosen återfinns i urinen som oförändrat läkemedel. Den genomsnittliga halveringstiden var 5,6 timmar hos friska vuxna.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Fetma

Den genomsnittliga halveringstiden är längre hos överviktiga patienter än hos icke-överviktiga patienter (5,9 jämfört med 2,3 timmar). Detta beror på en ökning på cirka 50 % i distributionsvolymen korrigerad för total kroppsvikt. Clearance är inte signifikant annorlunda hos överviktiga än hos icke-överviktiga patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Elimineringshalveringstiden hos cirrospatienter kan vara längre och clearance mindre jämfört med värden hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Elimineringshalveringstiden hos patienter med kronisk njursvikt är likartad med tiden hos friska frivilliga försökspersoner.

Kritiskt sjuka patienter

Elimineringshalveringstiden för midazolam är förlängd upp till sex gånger hos kritiskt sjuka.

Patienter med hjärtsvikt

Elimineringshalveringstiden är längre hos patienter med kronisk hjärtsvikt jämfört med tiden hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Ansamling av midazolam efter upprepade doser

Upprepade intravenösa midazolamdoser under 4–6 dagar hos mekaniskt ventilerade patienter vid intensivvård resulterade i betydlig ansamling av midazolam och ökad sedering och andningsdepression (som krävde ventilation under en längre tid). Den terminala halveringstiden för midazolam varierade mellan 8,9 och 19,4 timmar (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Det finns inga andra prekliniska data som är relevanta för den förskrivande läkaren utöver de som redan ingår i andra avsnitt i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol
Sackarinnatrium
Glycerol
Vatten, renat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Maltitol, flytande

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Epistatus finns i en 1 ml spruta med olika fyllnadsvolymer på 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml och 1 ml för doser på respektive 2,5, 5, 7,5 och 10 mg.
1 ml oralsprutan är gjord med en silikoniserad cylinder av cyklisk olefinpolymer (COP), en elastomerkolv av termoplast med gummipropp och COP bärnstensfärgad hätta.
Produkten levereras som en engångsförpackning, i en polypropenbehållare (med samma färger som beskrivs nedan) med garantiförsegling. Varje behållare innehåller en spruta med 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml och 1 ml av produkten.

Epistatus 2,5 mg munhålelösning

Gul sprutetikett, förpackad i en gul polypropenbehållare.

Epistatus 5 mg munhålelösning

Blå sprutetikett, förpackad i en blå polypropenbehållare.

Epistatus 7,5 mg munhålelösning

Lila sprutetikett, förpackad i en lila polypropenbehållare.

Epistatus 10 mg munhålelösning

Orange sprutetikett, förpackad i en orange polypropenbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Administreringssätt

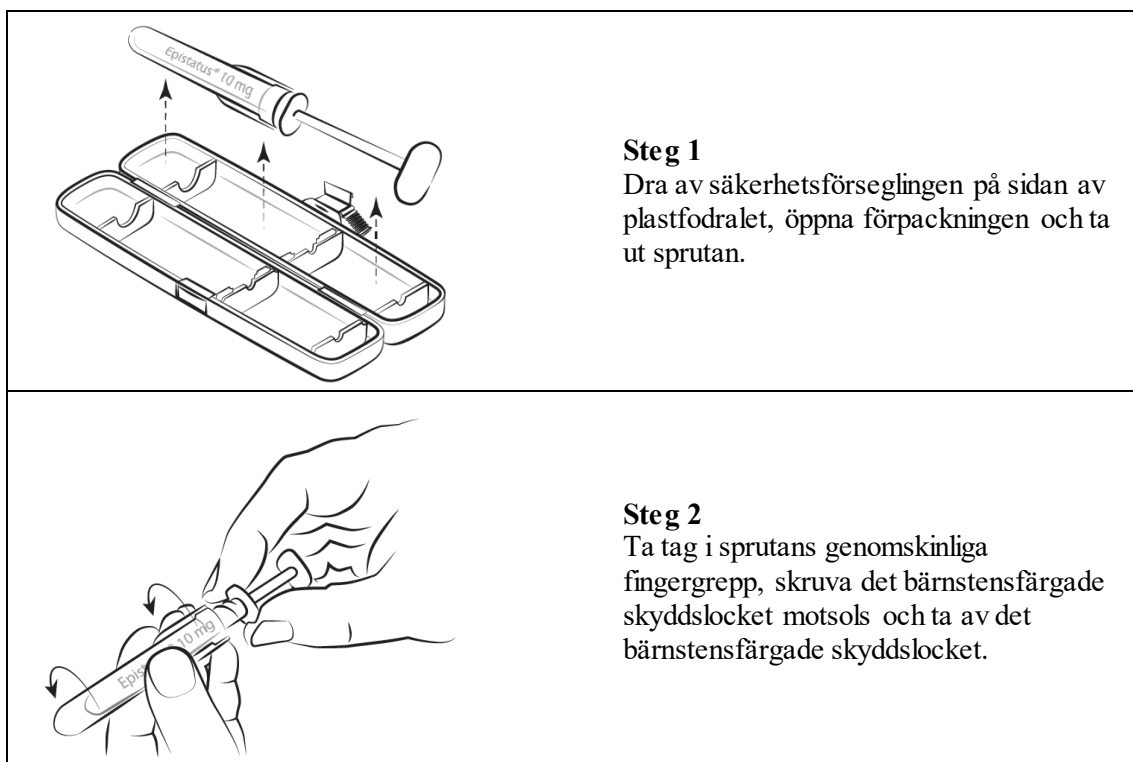
Epistatus ska tas genom munnens slemhinnor.

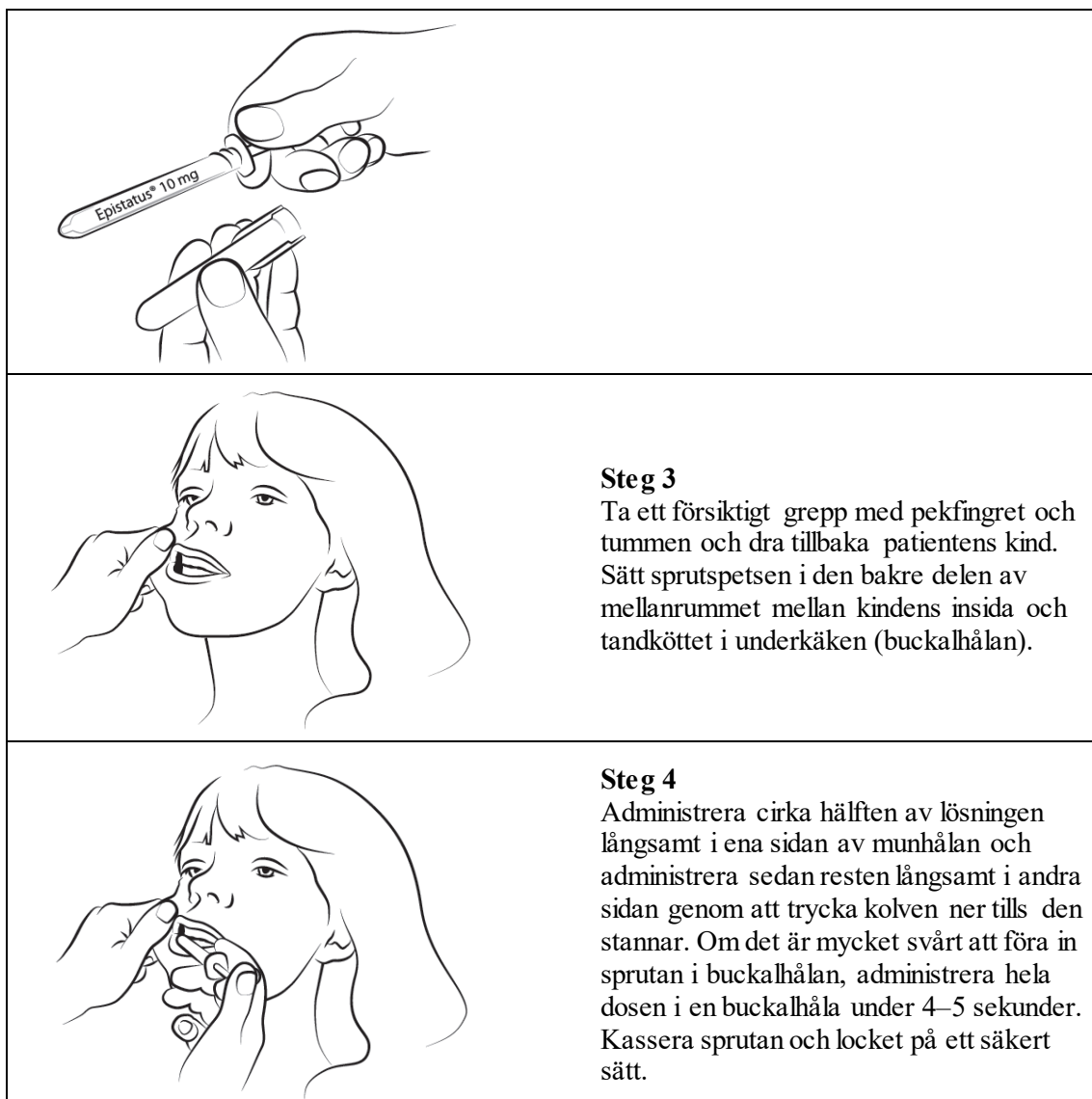
Det ska endast användas i munnen.

Försiktighetsåtgärder som ska iaktas före hantering eller administrering av läkemedlet:

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

För anvisningar om hur läkemedlet ska administreras, se nedan:





Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 38616
5 mg: 38617
7,5 mg: 38618
10 mg: 36388

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.4.2019 (10 mg)

Datum för den senaste förnyelsen: 6.4.2022 (10 mg)

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN
21.09.2023