

 6. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Epistatus, mundhulevæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31348

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epistatus

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Epistatus 2,5 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte (0,25 ml) indeholder midazolammaleat svarende til 2,5 mg midazolam.

Epistatus 5 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte (0,5 ml) indeholder midazolammaleat svarende til 5 mg midazolam.

Epistatus 7,5 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte (0,75 ml) indeholder midazolammaleat svarende til 7,5 mg midazolam.

Epistatus 10 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte (1 ml) indeholder midazolammaleat svarende til 10 mg midazolam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Epistatus 2,5 mg mundhulevæske, opløsning

Ethanol 49 mg/dosis.

Flydende maltitol 169 mg/dosis.

Epistatus 5 mg mundhulevæske, opløsning

Ethanol 99 mg/dosis.

Flydende maltitol 338 mg/dosis.

Epistatus 7,5 mg mundhulevæske, opløsning

Ethanol 148 mg/dosis.

Flydende maltitol 506 mg/dosis.

Epistatus 10 mg mundhulevæske, opløsning

Ethanol 197 mg/dosis.

Flydende maltitol 675 mg/dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Mundhulevæske, opløsning

Klar, farveløs til svagt gul opløsning, praktisk taget fri for synlige partikler.

pH 4,8-5,6

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epistatus er indiceret til behandling af langvarige, akutte, konvulsive anfald hos spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen fra 3 måneder til under 18 år.

Epistatus må kun anvendes af forældre/omsorgspersoner, hvis patienten er blevet diagnosticeret med epilepsi.

Spædbørn fra 3 måneder til under 6 måneder må kun gives dette lægemiddel på et hospital med mulighed for overvågning og tilgængeligt genoplivningsudstyr. Se pkt. 4.4.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Standarddosering er angivet nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Aldersgruppe | Dosis | Farve på emballage |
| 3 til 6 måneder (på hospital) | 2,5 mg (0,25 ml) | Gul |
| > 6 måneder til < 1 år | 2,5 mg (0,25 ml) | Gul |
| 1 år til < 5 år | 5 mg (0, 5 ml) | Blå |
| 5 år til < 10 år | 7,5 mg (0,75 ml) | Lilla |
| 10 år til <18 år | 10 mg (1 ml) | Orange |

Forældre/omsorgspersoner må kun indgive en enkelt dosis midazolam. Hvis anfaldet ikke stopper kort efter indgivelse af midazolam, skal der søges akutmedicinsk hjælp under hensyntagen til tidligere instrukser fra den ordinerende læge eller lokale retningslinjer. Den tomme sprøjte skal gives til sundhedspersonalet for at give information om den dosis og det produkt, patienten har fået.

Efter at have fået midazolam skal patienten holdes under opsyn af en forælder/omsorgsperson, som bliver sammen med patienten.

En anden eller gentagen dosis, når der opstår anfald igen, efter en initial respons, må ikke gives uden forudgående lægelig rådgivning (se pkt. 5.2).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke rapporteret om effektstudier af midazolam til børn med kronisk nyresvigt. Flere doser af midazolam til patienter med kronisk nyresvigt kan medføre forsinket elimination af midazolam og hermed forlænge virkninger. I forbindelse med behandlingen af et akut epileptisk anfald med en enkelt dosis eller 2 doser midazolam er det ikke sandsynligt, at der opstår akkumulering af moderstoffet eller metabolitten, og hermed forårsager forlængelse af klinisk signifikante farmakologiske virkninger.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke rapporteret om effektstudier af midazolam til børn med nedsat leverfunktion.

En nedsat leverfunktion reducerer clearance af midazolam med en efterfølgende forøgelse af den terminale halveringstid. Derfor kan de kliniske virkninger være kraftigere og vare længere, og derfor anbefales nøje overvågning af de kliniske virkninger og vitale tegn efter indgivelse af midazolam hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Epistatus er kontraindiceret hos patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Fedme*

Der er ikke rapporteret om effektstudier af midazolam til svært overvægtige børn. Derfor foreligger der ingen data.

*Kritisk syge patienter*

Der er ikke rapporteret om effektstudier af midazolam til kritisk syge børn.

*Hjerteinsufficiens*

Der er ikke rapporteret om effektstudier af midazolam til børn med hjerteinsufficiens.

*Pædiatrisk population*

Midazolams sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-3 måneder er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Epistatus er til anvendelse i mundhulen. Produktet må kun anvendes i munden.

Ved hjælp af den leverede fyldte orale sprøjte skal cirka halvdelen af den ordinerede dosis indgives til hvert af de bukkale hulrum (hulrummet mellem gummerne og kinden) over en periode på 2-3 sekunder. Laryngotrakeal indsættelse skal undgås for at undgå utilsigtet aspiration af opløsningen. Hvis det er særligt vanskeligt at få sprøjten ind i det bukkale hulrum, kan hele dosis administreres over en periode på 4-5 sekunder i ét bukkalt hulrum.

For instruktioner om administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Myasthenia gravis.

Svær respirationsinsufficiens.

Søvnapnø-syndrom.

Svær nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Pædiatriske patienter i alderen 3 til 6 måneder*

Da forholdet mellem metabolit og moderstof er større hos yngre børn, kan en forsinket respirationsundertrykkelse som et resultat af en høj aktiv metabolitkoncentration i aldersgruppen 3-6 måneder ikke udelukkes. Derfor skal brug af Epistatus i aldersgruppen 3-6 måneder begrænses kun til anvendelse under overvågning af sundhedspersonale, hvor genoplivningsudstyr er til rådighed, og hvor respirationsfunktionen kan overvåges, og hvor udstyr til respirationsstøtte er tilgængeligt ved behov.

*Respirationsinsufficiens:*

Midazolam skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk respirations­insufficiens, da midazolam kan føre til yderligere respirationsdepression.

*Ændret elimination af midazolam:*

Midazolam skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk nyresvigt, nedsat lever- eller hjertefunktion. Midazolam kan akkumuleres hos patienter med kronisk nyresvigt eller nedsat leverfunktion, mens det hos patienter med nedsat hjertefunktion kan forårsage nedsat clearance af midazolam.

*Samtidig brug med andre benzodiazepiner:*

Svækkede patienter er mere modtagelige over for benzodiazepiners virkning på centralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.5).

*Risiko ved samtidig brug af opioider:*

Samtidig brug af Epistatus og opioider kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. På grund af disse risici bør samtidig behandling med sedativa, f.eks. benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, f.eks. Epistatus, og opioider forbeholdes patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Epistatus samtidig med opioider, skal der anvendes den laveste effektive dosis af opioider, og behandlingsvarigheden skal være så kort som mulig.

Patienterne skal overvåges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienter og deres omsorgsgivere (hvor det er relevant) om at være opmærksomme på sådanne symptomer (se pkt. 4.5).

*Anamnese af alkohol- og stofmisbrug:*

Midazolam skal undgås hos patienter med en anamnese af alkohol- eller stofmisbrug.

*Amnesi:*

Midazolam kan forårsage anterograd amnesi.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:*

Maltitol

Epistatus indeholder maltitol. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans.

Ethanol

Epistatus 2,5 mg mundhulevæske, opløsning, indeholder 49 mg ethanol pr. dosis. Mængden pr. dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Epistatus 5 mg mundhulevæske, opløsning, indeholder 99 mg ethanol pr. dosis. Mængden pr. dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 3 ml øl eller 1 ml vin.

Epistatus 7,5 mg mundhulevæske, opløsning, indeholder 148 mg ethanol pr. dosis. Mængden pr. dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 4 ml øl eller 2 ml vin.

Epistatus 10 mg mundhulevæske, opløsning, indeholder 197 mg ethanol pr. dosis. Mængden pr. dosis af dette lægemiddel svarer til mindre end 5 ml øl eller 2 ml vin.

Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig virkning.

Natrium

Epistatus indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Midazolam metaboliseres af cytokrom P450 3A4-isozym (CYP3A4). Hæmmere og inducere af CYP3A4 har potentialet til hhv. at forøge og nedsætte plasmakoncentrationerne og derved virkningerne af midazolam, således at der kræves dosisjusteringer i henhold hertil. Farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-hæmmere eller -inducere er mere udpræget for midazolam indgivet oralt sammenlignet med indgivelse via mundhulen eller parenteral indgivelse, da CYP3A4-enzymer også er til stede i den øvre del af mave-tarm-kanalen. Efter indgivelse via mundhulen vil kun den systemiske clearance påvirkes. Efter en enkelt dosis af midazolam indgivet via mundhulen vil konsekvensen af den maksimale kliniske virkning, der skyldes CYP3A4-hæmmere, være af mindre betydning, mens virkningens varighed kan være forlænget. Derfor anbefales en nøje overvågning af kliniske virkninger og vitale tegn under anvendelse af midazolam sammen med en CYP3A4-hæmmer, selv efter en enkelt dosis.

Anæstetika og narkotiske analgetika:

Fentanyl kan reducere midazolam-clearance.

Antiepileptika:

Indgivelse sammen med midazolam kan forårsage forøget sedation eller respirations- eller kardiovaskulær depression. Midazolam kan påvirke andre lægemidler, der metaboliseres via leveren, f.eks. phenytoin, hvilket forårsager potensering.

Dopaminerge lægemidler:

Midazolam kan forårsage hæmning af levodopa.

Muskelrelaksantia: f.eks. baclofen.

Midazolam kan forårsage potensering af muskelrelaksantia med forhøjede CNS-undertrykkende virkninger.

Nabilon:

Indgivelse sammen med midazolam kan forårsage forøget sedation eller respirations- og kardiovaskulær depression.

Opioider:

Anvendelse af sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler såsom Epistatus sammen med opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosis og varighed af samtidig anvendelse skal begrænses (se pkt. 4.4).

Ulcus-helende lægemidler:

Cimetidin, ranitidin og omeprazol har vist sig at reducere clearance af midazolam og andre benzodiazepiner og kan potensere deres virkninger.

Xanthiner:

Metabolismen af midazolam og andre benzodiazepiner accelereres af xanthiner.

CYP3A4-hæmmere

Lægemiddelinteraktioner efter indgivelse via mundhulen af midazolam ligner sandsynligvis mere dem, der observeres efter intravenøst midazolam end efter oral indgivelse.

Føde:

Grapefrugtjuice reducerer clearance af midazolam og potenserer dets virkning.

Azol-antimykotika:

* Ketoconazol femdoblede plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam, mens den terminale halveringstid blev cirka tredoblet.
* Voriconazol tredoblede eksponeringen over for intravenøst midazolam, mens eliminationshalveringstiden blev cirka tredoblet.
* Fluconazol og itraconazol forøgede begge plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam med 2-3 gange i forbindelse med en forøgelse i terminal halveringstid med 2,4 gange for itraconazol og 1,5 for fluconazol.
* Posaconazol førte til cirka en fordobling af plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam.

Makrolid-antibiotika:

* Erythromycin resulterede i en forøgelse af plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam med cirka 1,6 til 2 gange i forbindelse med en forøgelse af den terminale halveringstid af midazolam med 1,5 til 1,8 gange.
* Clarithromycin forøgede plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam med op til 2,5 gange i forbindelse med en forøgelse af den terminale halveringstid med 1,5 til 2 gange.

Hiv-proteasehæmmerne (Saquinavir og andre hiv-proteasehæmmere):

Indgivelse sammen med proteasehæmmere kan give anledning til en kraftig forøgelse af koncentrationen af midazolam. Ved indgivelse sammen med ritonavir-boostet lopinavir var plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam forøget 5,4 gange i forbindelse med en lignende stigning i den terminale halveringstid.

Calciumkanal-blokkere:

Diltiazem: En enkelt dosis af diltiazem forøgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam med cirka 25 %, og den terminale halveringstid blev forlænget med 43 %.

Verapamil: Verapamil har vist sig at være en hæmmer af CYP3A4-enzymer, og samtidig brug kan øge plasmakoncentrationen af midazolam.

Forskellige lægemidler:

Atorvastatin viste en forøgelse af plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam på 1,4 gange sammenlignet med kontrolgruppen.

*Lægemidler, der inducerer CYP3A4*

Rifampicin (7 dage med 600 mg én gang dagligt) reducerede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam med cirka 60 %. Den terminale halveringstid blev reduceret med cirka 50-60 %.

Naturlægemidler:

Prikbladet perikon reducerede plasmakoncentrationerne af midazolam med cirka 20-40 %, hvilket er forbundet med en reduktion i den terminale halveringstid på cirka 15-17 %. Den CYP3A4-inducerende virkning kan variere, afhængigt af det specifikke ekstrakt af prikbladet perikon.

*Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner (drug-drug interactions, DDI)*

Samtidig indgivelse af midazolam og andre sederende/hypnotiske stoffer og CNS-depressiva, herunder alkohol, kan sandsynligvis resultere i forøget sedation og respirationsdepression.

Eksempler herpå omfatter opiat-derivater (der anvendes som analgetika, antitussiver eller substitutionsbehandlinger), antipsykotika, andre benzodiazepiner, der anvendes som anxiolytika eller hypnotika (se pkt. 4.4), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sederende antidepressiva, sederende H1-antihistaminer og centralt virkende antihypertensiva.

Alkohol (herunder lægemidler indeholdende alkohol) kan markant forøge den sederende virkning af midazolam. Det anbefales på det kraftigste at undgå yderligere alkohol­indtagelse i tilfælde af midazolam-indgivelse (se pkt. 4.4).

Disulfiram: Epistatus indeholder en lille mængde alkohol og må derfor ikke indgives sammen med disulfiram.

Midazolam nedsætter den minimale alveolære koncentration (MAC) af inhalations­anæstetika.

Virkningen af CYP3A4-hæmmere kan være større hos spædbørn, da dele af den indgivne dosis i mundhulen sandsynligvis synkes og absorberes i mave-tarm-kanalen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af midazolam til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke en teratogen virkning, men som for andre benzodiazepiner er der observeret føtotoksicitet. Der er ingen tilgængelige data fra eksponerede graviditeter for graviditetens første to trimestre.

Det er blevet rapporteret, at indgivelse af høje doser midazolam i løbet af graviditetens sidste trimester eller under fødsel frembringer bivirkninger hos moder eller foster (risiko for aspiration af væsker og maveindhold under fødslen hos moderen, uregelmæssig føtal hjerterytme, hypotoni, dårlig sutterefleks, hypotermi og respirationsdepression hos det nyfødte spædbarn).

Midazolam kan anvendes på tvingende indikation i løbet af graviditeten. Risikoen for nyfødte spædbørn skal tages i betragtning i tilfælde af indgivelse af midazolam i løbet af graviditetens tredje trimester.

Amning

Midazolam udskilles i små mængder (0,6 %) i human mælk. Som følge heraf er det måske ikke nødvendigt at stoppe amningen efter en enkelt dosis midazolam.

Fertilitet

Dyreforsøg viste ingen forringelse af fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Epistatus påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Sedation, amnesi, nedsat opmærksomhed og nedsat muskelfunktion kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Efter at have fået midazolam skal patienten advares mod at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil fuld bedring er opnået.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

Publicerede kliniske studier viser, at midazolam til anvendelse i mundhulen blev indgivet til cirka 446 børn med anfald. Respirationsdepression forekommer med en hyppighed på op til 5 %, selvom dette er en kendt komplikation ved anfald såvel som relateret til anvendelsen af benzodiazepiner.

Tabel over bivirkninger

Den nedenstående tabel opstiller de bivirkninger, der blev rapporteret, når midazolam til anvendelse i mundhulen blev indgivet til børn i kliniske studier og efter markedsføringen.

Hyppigheden af bivirkninger er klassificeret på følgende måde:

Almindelig: ≥1/100 til <1/10

Ikke almindelig: ≥1/1.000 til <1/100

Meget sjælden: <1/10.000

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Inden for hver hyppighedsgruppe opstilles bivirkningerne efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed: Bivirkning**  |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig:Hallucination\*, agitation\*Meget sjælden:Aggression\*, mobilitetsforstyrrelser\*, fysiske angreb\*Ikke kendt:Vrede\*, forvirring\*, fjendtlighed\*, eufori\* |
| Nervesystemet | Almindelig:Sedation, somnolens, nedsat bevidsthed, respirationsdepression, ataksi\*, svimmelhed\*, hovedpine\*Ikke almindelig:Anterograd amnesi\*Meget sjælden:Anfald\*, paradokse reaktioner\* |
| Hjerte | Meget sjælden:Bradykardi\*, hjertestop\*, hypotension\*, vasodilatation\* |
| Blod og lymfesystem | Ikke kendt:Trombose |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden:Apnø\*, dyspnø\* Ikke kendt:Laryngospasme\*, respirationsstop\* |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig:Kvalme og opkastningMeget sjælden:Forstoppelse\*, mundtørhed\* |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig:Kløe, udslæt og urticariaIkke kendt:Angioødem\*\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig:Træthed\*Meget sjælden:Hikke\* |
| Immunsystemet | Ikke kendt: Anafylaktisk reaktion\* |

\* Disse bivirkninger er rapporteret ved injektion af midazolam hos børn og/eller voksne, hvilket kan være relevant for indgivelse via mundhulen.

\*\* Bivirkninger identificeret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der har været indberetninger om fald og frakturer hos benzodiazepin-brugere. Risikoen for fald og frakturer er øget hos dem, som samtidig tager sedativa (inklusive alkoholiske drikkevarer) og hos de ældre.

Livstruende bivirkninger har større tendens til at forekomme hos patienter med eksisterende respirationsinsufficiens eller nedsat hjertefunktion, især når der indgives en høj dosis (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

En overdosis af midazolam kan være livstruende, hvis patienten har eksisterende respirations- eller hjerteinsufficiens, eller hvis det kombineres med andre CNS-depressiva (herunder alkohol).

Symptomer

En overdosering af benzodiazepiner manifesterer sig normalt ved forskellige grader af undertrykkelse af centralnervesystemet, der varierer fra døsighed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomerne døsighed, mental forvirring og letargi, i mere alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotoni, hypotension, respirationsdepression, i sjældne tilfælde koma og i meget sjældne tilfælde død.

Behandling

Ved behandling af en overdosering med alle former for lægemidler skal der tages hensyn til, at der kan være indtaget flere stoffer.

Efter overdosering med oralt midazolam skal opkastning fremprovokeres (inden for en time), hvis patienten er ved bevidsthed, eller der skal udføres ventrikelskylning med beskyttelse af luftvejene, hvis patienten ikke er ved bevidsthed. Hvis der ikke er nogen fordel ved at tømme maven, skal der gives aktivt kul for at reducere absorptionen. Der skal tages særligt hensyn til respiratoriske og kardiovaskulære funktioner ved intensiv­behandling.

Flumazenil kan være nyttigt som en antidot.

**4.10 Udlevering**

2,5 mg: BEGR - kun til sygehuse

5 mg, 7,5 mg, 10 mg: A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotica og sedativa (benzodiazepin-derivater), ATC-kode: N05CD08.

Virkningsmekanisme

Midazolam er et derivat af imidazobenzodiazepin-gruppen. Den frie base er et lipofilt stof med en lav vandopløselighed. Det basiske nitrogen i position 2 af imidazobenzodiazepin-ringsystemet gør midazolam i stand til at danne hydrochloridsalte med syrer. Disse giver en stabil opløsning, der er velegnet til indgivelse via mundhulen.

Farmakodynamisk virkning

Midazolams farmakologiske virkning er karakteriseret ved en kort varighed på grund af en hurtig metabolisk transformation. Midazolam har en antikonvulsiv virkning. Det udøver også en sederende og søvninducerende virkning af udpræget intensitet samt en anxiolytisk og muskelafslappende virkning.

Klinisk virkning og sikkerhed

I 5 kontrollerede studier med rektalt diazepam og i 2 studier versus intravenøs diazepam til børn, der omfattede i alt 435 børn, som fik midazolam indgivet via mundhulen, blev det observeret, at de synlige tegn på anfald ophørte inden for 10 minutter hos 65 % til 100 % af de patienter, der fik midazolam indgivet via mundhulen. I 3 af studierne blev der ydermere observeret ophør af de synlige tegn på anfald inden for 10 minutter hos 56 % til 100 % af patienterne uden recidiv inden for 1 eller 2 timer efter indgivelse. Hyppigheden og sværhedsgraden for bivirkninger, der blev rapporteret for midazolam indgivet via mundhulen i publicerede kliniske studier ligner de bivirkninger, der blev rapporteret i den sammenlignende gruppe, der brugte rektalt diazepam.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Simulerede farmakokinetiske parametre for den anbefalede dosering til børn i alderen 3 måneder til under 18 år, baseret på et populationsfarmakologisk studie, er angivet i nedenstående tabel:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Dosis | Alder | Parameter | Gennemsnit | SD |
| 2,5 mg | 3 m <1 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 168 | 98 |
| Cmax (ng/ml) | 104 | 46 |
| 5 mg | 1 år <5 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 242 | 116 |
| Cmax (ng/ml) | 148 | 62 |
| 7,5 mg | 5 år <10 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 254 | 136 |
| Cmax (ng/ml) | 140 | 60 |
| 10 mg | 10 år <18 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 189 | 96 |
| Cmax (ng/ml) | 87 | 44 |

Absorption

Absorption af midazolam fra mundslimhinden er hurtig. De maksimale plasmakoncentrationer opnås i løbet af 30 minutter. Den absolutte biotilgængelighed af midazolam indgivet via mundhulen er cirka 75 % hos raske voksne. Biotilgængeligheden af midazolam indgivet via mundhulen er blevet estimeret til 87 % hos børn med svær malaria og krampeanfald.

Fordeling

Midazolam er meget lipofilt og fordeles ekstensivt. Steady-state-fordelingsvolumen efter indgivelse via mundhulen er estimeret til 5,3 l/kg.

Cirka 96-98 % af midazolam er bundet til plasmaproteiner. Den største fraktion af plasmaprotein-binding skyldes albumin. Der er en langsom og ikke-signifikant passage af midazolam ind i cerebrospinalvæsken. Hos mennesker har midazolam vist sig at krydse placenta langsomt og indgå i det føtale kredsløb. Små mængder midazolam findes i human mælk.

Biotransformation

Midazolam er næsten udelukkende elimineret via biotransformation. Fraktionen af den dosis, der ekstraheres af leveren, er blevet estimeret til at være 30-60 %. Midazolam hydroxyleres af CYP3A4-isoenzymet og metaboliseres til en aktiv metabolit, 1-hydroxymidazolam, og 2 mindre metabolitter: 4-hydroxymetabolit og 1,4‑hydroxy­metabolit. På baggrund af den gennemsnitlige AUC-ratio for 1-hydroxymidazolam-metabolitten til midazolam efter indgivelse via mundhulen hos børn blev 46 % of midazolam konverteret til 1-hydroxymidazolam med en estimeret halveringstid på 0,84 timer. Der var en tendens til en højere metabolit-til-lægemiddel-forhold hos yngre børn. I et biotilgængelighedsstudie med Epistatus var konverteringsforholdet hos raske voksne 22 % med en estimeret halveringstid på 2,7 timer. I offentliggjorte litteraturrapporter er 50-70 % af midazolam konverteret til den primære metabolit med en estimeret halveringstid på 1-3 timer. Disse forskellige værdier kan muligvis forklares ud fra den høje iboende farmakokinetiske variabilitet af midazolam.

Elimination

Hos børn over 12 måneder blev halveringstiden for parenteral midazolam rapporteret til at være 0,8-1,8 timer, hvilket svarede til eller var kortere end hos voksne (1,7-2,6 timer). Plasmaclearance hos børn over 12 måneder var 4,7-19,7 ml/min/kg, hvilket svarede til eller var højere end hos voksne (6,4-11,0 ml/min/kg). Disse forskelle er i overensstemmelse med en øget metabolisk clearance hos børn, hvilket også ses efter intravenøs og rektal administration. Midazolam udskilles primært via nyrerne (60-80 % af den injicerede dosis) og genfindes som glucuro-konjugeret 1-hydroxymidazolam.

Under 1 % af dosis genfindes i urinen som uændret lægemiddel. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for 1-hydroxymidazolam var 5,6 timer hos raske voksne.

Farmakokinetik hos særlige populationer

*Fedme*

Den gennemsnitlige halveringstid er større hos svært overvægtige patienter end hos patienter, der ikke er svært overvægtige (5,9 vs. 2,3 timer). Dette skyldes en forøgelse på cirka 50 % af fordelingsvoluminet korrigeret for total kropsvægt. Clearance er ikke signifikant forskellig hos svært overvægtige patienter sammenlignet med patienter, der ikke er svært overvægtige.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Eliminationshalveringstiden hos patienter med cirrose kan være længere, og clearance kan være lavere sammenlignet med værdierne for raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Eliminationshalveringstiden for patienter med kronisk nyresvigt er sammenlignelig med halveringstiden for raske frivillige forsøgspersoner.

*Kritisk syge patienter*

Eliminationshalveringstiden af midazolam er forlænget op til 6 gange hos kritisk syge patienter.

*Patienter med hjerteinsufficiens*

Eliminationshalveringstiden er længere hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens sammenlignet med halveringstiden for raske forsøgspersoner (se pkt. 4.4).

*Akkumulering af midazolam efter gentagne doser*

Gentagne intravenøse doser af midazolam i 4-6 dage til mekanisk ventilerede patienter i intensivbehandling medførte en markant akkumulering og forlænget sedation og respirationsdepression (som krævede forlænget ventilation). De terminale halveringstider for midazolam lå i området 8,9-19,4 timer (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I et fertilitetsstudie med rotter blev dyrene doseret med op til 10 gange den kliniske dosis, og der blev ikke observeret nogen bivirkning med hensyn til fertilitet.

Der er ingen andre non-kliniske data af relevans for den ordinerende læge ud over dem, som allerede er omfattet i produktresuméets øvrige afsnit.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol

Saccharinnatrium

Glycerol

Renset vand

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Maltitol, flydende

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Epistatus leveres i en 1 ml sprøjte med forskellige fyldningsvolumener á hhv. 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml og 1 ml for doser á hhv. 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 10 mg.

Den orale sprøjte med 1 ml er fremstillet med en cyklisk olefin polymer (COP) silikoniseret cylinder, en termoplastisk elastomer stempelprop og et COP ravfarvet hylster. Produktet leveres som en enkeltdosispakning i en manipulationssikret polypropylenbeholder (se nedenstående farvemærkning), der hver indeholder én sprøjte med 0,25 ml / 0,5 ml / 0,75 ml / 1 ml af produktet.

Epistatus 2,5 mg mundhulevæske, opløsning

Gul sprøjteetiket, pakket i gul polypropylenbeholder

Epistatus 5 mg mundhulevæske, opløsning

Blå sprøjteetiket, pakket i blå polypropylenbeholder

Epistatus 7,5 mg mundhulevæske, opløsning

Lilla sprøjteetiket, pakket i lilla polypropylenbeholder

Epistatus 10 mg mundhulevæske, opløsning

Orange sprøjteetiket, pakket i polypropylenorange beholder

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Administration

Epistatus er til anvendelse i mundhulen.

Det må kun bruges i munden.

Forholdsregler, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet:

* + - * Må ikke anvendes, hvis opløsningen ikke er klar (fx uklar eller der ses hvide partikler).
			* Det ravgule hylster skal fjernes før brug.
			* Der må ikke fastgøres kanyle eller anden enhed til den orale sprøjte
			* Der skal udvises forsigtighed ved administration af produktet for at undgå risikoen for, at patienten kvæles

For instruktioner om, hvordan du administrerer lægemidlet, se nedenfor

|  |  |
| --- | --- |
|   | **Trin 1**Træk i den manipulationssikrede tap på siden af den sekundære polypropylenemballage, åbn den og tag sprøjten ud.  |
|    | **Trin 2**Skru ved hjælp af de gennemsigtige fingergreb det ravfarvede hylster af i retning mod uret, og fjern det.  |
|  | **Trin 3**Klem forsigtigt om patientens kind med tommel- og pegefinger og træk kinden bagud. Anbring spidsen af sprøjten bagest i hulrummet mellem indersiden af kinden og gummerne forneden (det bukkale hulrum). |
|  | **Trin 4**Indgiv langsomt cirka halvdelen af opløsningen i hulrummet i den ene side af munden, og indgiv derefter resten langsomt i den anden side ved at presse sprøjtestemplet i bund. Hvis det er særligt vanskeligt at få sprøjten ind i et af de bukkale hulrum, kan hele dosis administreres i det andet bukkale hulrum over en periode på 4-5 sekunder. Bortskaf sprøjten og hylstret på en sikker måde.  |

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SERB SA

Avenue Louise 480

1050 Bruxelles

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 65297

5 mg: 65298

7,5 mg: 65299

10 mg: 61772

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. marts 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. marts 2025