

2. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Medirom, næsespray, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

31952

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Medirom

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Medirom 2,5 mg

Hver ml opløsning indeholder midazolam som hydrochlorid svarende til 50 mg midazolam.

Hver enkeltdosisbeholder indeholder en dosis (50 mikroliter) på 2,5 mg midazolam (som hydrochlorid).

Medirom 3,75 mg

Hver ml opløsning indeholder midazolam som hydrochlorid svarende til 50 mg midazolam.

Hver enkeltdosisbeholder indeholder en dosis (75 mikroliter) på 3,75 mg midazolam (som hydrochlorid).

Medirom 5 mg

Hver ml opløsning indeholder midazolam som hydrochlorid svarende til 50 mg midazolam.

Hver enkeltdosisbeholder indeholder en dosis (100 mikroliter) på 5 mg midazolam (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Næsespray, opløsning i enkeltdosisbeholder

Klar til let gul opløsning.

pH 3,3-3,8

Osmolaritet 2400-2800 mmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Medirom er et korttidsvirkende, søvnfremkaldende krampehæmmende lægemiddel, som er indiceret til:

* Vågen sedering før og under diagnosticering eller behandlingsprocedurer med eller uden lokalbedøvelse.
* Præmedicinering før induktion af anæstesi

Medirom må kun bruges af sundhedspersonale til vågen sedering eller præmedicinering.

* Behandling af længerevarende, akutte, krampeanfald.

Medirom må kun bruges af forældre/omsorgspersoner, hvis patienten er diagnosticeret med epilepsi.

Medirom er indiceret til voksne og børn > 12 kg og 2 år og ældre.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Standarddoseringer er angivet i tabel 1 nedenfor. Yderligere oplysninger er angivet i teksten efter tabellen.

Tabel 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alder/legemsvægtinterval** | **Første dosis** | **Anden dosis**  Mindst 10 minutter efter  første dosis |
| **Vågen sedering og præmedicinering** | | |
| 12 kg til 43 kg | 2,5 mg | 2,5 mg |
| > 44 kg og < 60 år | 5 mg | 2,5 mg eller 5 mg\* |
| > 60 år | 2,5 mg | 2,5 mg |
| **Behandling af længerevarende, akutte, epileptiske krampeanfald** | | |
| 12 kg til 18 kg | 2,5 mg | 2,5 mg |
| 19 kg til 39 kg | 3,75 mg | 3,75 mg |
| > 40 kg eller  > 12 år til < 60 år | 5 mg | 5 mg |
| > 60 år | 3,75 mg | 3,75 mg |

\* afhængigt af det ønskede niveau og varigheden af bedøvelsen

Vågen sedering og præmedicineringsdosis

* Medirom må kun bruges af sundhedspersonale til vågen sedering eller præmedicinering. Observation af patienten efter administration er obligatorisk.
* Medirom kan gives i enhver stilling, inklusive til liggende og siddende patienter
* Dosis angivet i tabel 1 skal administreres intranasalt i et næsebor 5-10 minutter, før proceduren indledes.
* Effekten begynder ca. 4-8 minutter efter nasal administration af første dosis. Starten er sederingenkan variere individuelt, afhængigt af patientens fysiske status.
* Hvis det er påkrævet, kan en efterfølgende dosis gives intranasalt i modsatte næsebor end den første dosis, mindst 10 minutter efter den indledende dosis i overensstemmelse med det individuelle behov.
* Den maksimale dosis til vågen sedering eller præmedicinering er 10 mg.
* Hvis dosisniveauet efter administration af den anbefalede dosis af midazolam ikke er tilstrækkeligt (se tabel 1), bør der ikke administreres yderligere intranasale midazolam-doser. Andre midazolam-muligheder skal overvejes.
* Pædiatriske patienter < 12 kg: Sikkerheden og virkningen af Medirom hos denne gruppe af pædiatriske patienter er ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen data. Medirom bør ikke anvendes til denne patientgruppe.
* Administration af en anden Medirom dosis kan resultere i længerevarende sedering.
* Pædiatriske patienter på 12 kg til 43 kg, som er svækkede eller kronisk syge, og som kræver vågen sedering eller præmedicinering, bør kun bruge Medirom i miljøer med særlige overvågnings- og supportfaciliteter (se også 4.4).
* Patienter ≥ 44 kg og < 60 år, som er svækkede eller kronisk syge: Den første dosis er 2,5 mg administreret intranasalt 5-10 minutter, før proceduren indledes. En yderligere dosis på 2,5 mg kan gives efter behov, men mindst 10 minutter efter første dosis og i modsatte næsebor end første dosis (se også 4.4).
* Patienter ≥ 60 år, som er svækkede eller kronisk syge, og som kræver vågen sedering eller præmedicinering, bør kun bruge Medirom i miljøer med særlige overvågnings- og supportfaciliteter (se også 4.4).
* Præmedicinering med midazolam, der gives kort tid før en procedure, producerer sedering (induktion af søvnighed eller døsighed og lindring af ængstelse) og præoperativt hukommelsessvigt. Tæt og fortsat overvågning af patienterne efter administration af præmedicinering er obligatorisk, da interindividuel følsomhed varierer, og symptomer på overdosis kan forekomme.

**Doser ved behandling af længerevarende, akutte krampeanfald**

* Medirom må kun bruges af forældre/omsorgspersoner, når patienten er diagnosticeret med epilepsi
* Før indledende behandling med Medirom skal den ordinerende læge overveje følgende:

1. For patienter med øget risiko for respirationsdepression fra benzodiazepiner, skal det overvejes, om administration af Medirom skal ske under opsyn af sundhedsfagligt personale. Administration skal udføres, når der ikke er et anfald.
2. Før indledning af behandling skal den sundhedsfaglige person vejlede patienten og patientens forældre og omsorgspersoner om:

Hvordan de identificerer kramper anfald

- Hvordan de bruger Medirom korrekt

- Hvornår anden dosis skal gives, og hvornår den ikke skal

- Risikoen ved samtidig brug af opioider/alkohol/CNS-depressionsmidler/andre benzodiazepiner

- Risikoen for respiratorisk depression, symptomerne, og hvad der skal gøres, hvis de opstår

* Medirom kan gives i enhver stilling, herunder liggende og siddende patienter
* Første dosis angivet i tabel 1 skal administreres intranasalt i det ene næsebor.
* Plejepersonale bør kun administrere en enkelt dosis af midazolam. Hvis anfaldet ikke er stoppet inden for 10 minutter efter indgift af midazolam, skal der tilkaldes akut lægehjælp, og den tomme enkeltdosisbeholder skal gives til sundhedspersonalet for at give oplysninger om den dosis, patienten har fået.
* Såfremt et anfald fortsætter, eller der optræder et nyt anfald efter respons, må der ikke gives en yderligere dosis uden forudgående medicinsk vurdering. Særligt små børn, patienter med respiratorisk svækkelse og ældre patienter må kun få anden dosis ved tilstedeværelsen af en sundhedsfaglig person. Den anden eller gentagne dosis skal gives i det modsatte næsebor af den første dosis.

Brug i særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patenter med alvorligt nedsat nyrefunktion kan de farmakologiske virkninger af midazolam forstærkes, og varigheden kan forlænges, potentielt med klinisk relevant suppression af det kardiorespiratoriske system.

Ingen dosisjustering er påkrævet, men Medirom skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk nyresvigt, da eliminering af midazolam kan være forsinket, og de kliniske virkninger af midazolam forlænget (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Nedsat leverfunktion reducerer clearance af midazolam med en efterfølgende stigning i terminal halveringstid. Den kliniske virkning kan være længerevarende, og omhyggelig overvågning af kliniske indvirkninger og vitalparametre bør etableres (se pkt. 4.4.)

Medirom er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

*Ældre*

Hos patienter fra 60 år og hos ældre patienter skal Medirom bruges med forsigtighed, og reduktion af dosis anbefales (se tabel 1). Ældre patienter må kun få anden dosis i overværelse af sundhedspersonale. Læs også teksten efter tabel 1 og afsnit 4.4.

*Pædiatriske patienter*

Medirom må ikke bruges til børn < 12 kg: Sikkerheden og virkningen af midazolam blandt disse børn er ikke undersøgt. Der er ingen tilgængelige data.

Medirom skal bruges i overensstemmelse med tabel 1 for børn > 12 kg: Særligt mindre børn må kun modtage anden dosis ved tilstedeværelsen af en sundhedsperson.

Læs også teksten efter tabel 1 og pkt. 4.4.

Administration

Medirom er kun til intranasal brug. Alle Medirom enkeltdosisbeholdere indeholder kun én dosis og er kun beregnet til brug i et enkelt næsebor. Hos små børn passer dysen muligvis ikke i næseboret. I dette tilfælde skal du sørge for, at dysen lukker næseboret før administration. Produktet må ikke afprøves eller klargøres før administration, da Medirom kun giver en enkelt dosis. Hvis endnu et sprøjt er nødvendigt, skal en ny enkeltdosisbeholder anvendes i det andet næsebor end det, som blev anvendt til at give den første dosis Medirom Se også pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Brug af dette lægemiddel til patienter med:

* + kendt overfølsomhed over for det aktive stof (midazolam), benzodiazepiner eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
  + alvorligt åndedrætssvigt eller akut respirationsdepression,
  + alvorligt nedsat leverfunktion
  + myastenia gravis eller søvnapnø-syndrom
  + akut lukketvinklet glaukom; benzodiazepiner kan kun anvendes med åbent glaukom, hvis de administreres i overensstemmelse med den passende dosis.
  + cyanotisk medfødt hjertesygdom,
  + alvorlig sepsis.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Respirationsinsufficiens

Der skal udvises særlig forsigtighed over for patienter med nedsat åndedrætsfunktion, da midazolam kan nedsætte respirationen yderligere.

Længerevarende, akutte krampeanfald

Alle patienter, som ordineres Medirom skal grundigt instrueres for at forstå indikationen for brug og den korrekte administrationsmetode (se pkt. 4.2). Det anbefales på det kraftigste at uddanne patientens nærmeste pårørende (fx forældre, omsorgspersoner) i korrekt brug af Medirom i tilfælde af, at der er brug for støtte i en nødsituation.

Vågen sedering eller præmedicinering hos højrisicipatienter

Der skal udvises særlig forsigtighed ved administration af midazolam til højrisikopatienter:

* voksne > 60 år
* kronisk syge eller svækkede patienter > 44 kg eller mellem 12 år og op til 60 år, fx:
* patienter med kronisk respirationsinsufficiens, fordi midazolam kan svække respirationen yderligere
* patienter med kronisk nyresvigt
* patienter med nedsat leverfunktion
* patienter med nedsat hjertefunktion

Disse højrisicipatienter kræver lavere doser (se pkt. 4.2) og bør overvåges kontinuerligt for tidlige tegn på ændringer i de vitale funktioner.

Der skal udvises særlig forsigtighed ved administration af midazolam til pædiatriske patienter på 12 kg til 43 kg, som er kronisk syge eller svækkede, og patienter > 60 år, som er kronisk syge eller svækkede, fx patienter med kronisk åndedrætsbesvær, patienter med kronisk nyresvigt eller med nedsat lever- eller hjertefunktion, som kræver vågen sedering eller præmedicinering. Disse højrisikopatienter bør kun anvende Medirom i omgivelser, som er fuldt udstyret til overvågning og support af respiratoriske og kardiovaskulære funktioner og af personer, som er særligt uddannede i genkendelse og behandling af forventede bivirkninger, herunder respiratorisk og hjerterelateret genoplivning.

Ældre patienter

Patienter > 60 år skal være opmærksomme på, at brug af Medirom kan resultere i længerevarende sedering.

Hukommelsestab

Anterograd amnesi kan opstå ved behandlingsdosis, med øget risiko ved højere doser (ofte er denne virkning meget ønskelig i situationer såsom før og under kirurgiske og diagnostiske procedurer). Varigheden af dette er direkte relateret til den administrerede dosis. Længerevarende amnesi kan udgøre problemer hos ambulante patienter, som er planlagt til udskrivelse efter intervention.

Udskrivelseskriterier efter vågen sedering

Efter at have modtaget midazolam må patienter kun udskrives fra hospital eller konsultationsrum, når det anbefales af den behandlende læge. Det anbefales, at patienten ledsages, når vedkommende vender hjem efter udskrivning

Ændret eliminering af midazolam

Midazolam skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk nyresvigt, nedsat lever- eller hjertefunktion.

Midazolameliminering kan ændres hos patienter, som modtager blandinger, der virker hæmmende på eller fremkalder CYP3A4, og dosen af midazolam skal muligvis justeres i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.5).

Eliminering af midazolam kan også blive forsinket hos patienter med leverdysfunktion, lav hjerteydelse og med kronisk nyresvigt (se pkt. 5.2). Midazolam kan akkumuleres hos patienter med nedsat leverfunktion, mens det hos patienter med nedsat hjertefunktion kan forårsage øget clearance af midazolam.

Risiko ved samtidig brug af opioider

Samtidig brug af Medirom og opioider kan resultere i sedering, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af beroligende medicin såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler såsom Medirom med opioider forbeholdes patienter, for hvem alternative behandlingsmuligheder ikke er mulige. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Medirom samtidig med opioider, skal den laveste effektive dosis og den kortest mulige varighed af opioider anvendes.

Patienterne skal følges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedering. I den henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og deres omsorgspersoner (hvor det er relevant) om at være opmærksom på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af alkohol/CNS-depressiva

Samtidig brug af midazolam med alkohol eller/og CNS-depressiva skal undgås. En sådan samtidig brug kan potentielt øge de kliniske virkninger af midazolam, muligvis herunder alvorlig sedering, der kan resultere i koma eller død eller klinisk relevant respirations­depression (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af andre benzodiazepiner

Svækkede patienter har større tendens til at få virkninger på centralnervesystemet af benzodiazepiner, og derfor kan lavere doser være påkrævet.

Anamnese med alkohol- eller stofmisbrug

Midazolam såvel som andre benzodiazepiner skal undgås hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

Hjælpestoffer

Dette produkt indeholder 7,8 mg (for Medirom 2,5 mg), 11,7 mg (for Medirom 3,75 mg) eller 15,6 mg (for Medirom 5 mg) propylenglycol pr. dosisenhed.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Midazolam metaboliseres af cytochrom P450 (CYP3A4, CYP3A5). Hæmmere og inducere af CYP3A har potentialet til henholdsvis at øge og reducere plasmakoncentrationerne og efterfølgende virkningerne af midazolam, hvilket kræver dosisjustering i overensstemmelse hermed.

Farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-hæmmere- eller inducere er mere udtalte ved oral sammenlignet med intravenøs eller intranasal administration af midazolam, særligt da CYP3A4 også findes i den øvre mave-tarm-kanal. Dette skyldes, at for den orale vej vil både systemisk clearance og tilgængelighed blive ændret, mens for den parenterale og intranasale vej vil kun ændringen i den systemiske clearance være effektiv. Efter en enkelt dosis af intravenøs eller intranasal midazolam vil konsekvensen for den maksimale kliniske effekt på grund af CYP3A4-hæmning være mindre, mens effektvarigheden kan være længerevarende. Efter længerevarende dosering af midazolam vil både omfanget og effektvarigheden øges under tilstedeværelsen af CYP3A4-hæmning.

Der er ingen tilgængelige undersøgelser af CYP3A4 vedrørende midazolams farmakokinetik efter rektal, intramuskulær eller intranasal administration. Det forventes, at virkningen af CYP3A4-modulation ikke vil adskille sig væsentligt for dem, der ses ved intravenøs midazolam.

Det anbefales derfor omhyggeligt at overvåge de kliniske virkninger og vitalparametre under brugen af midazolam, idet der tages hensyn til, at de kan være stærkere og vare længere efter samtidig administration af en CYP3A4-hæmmer, selv om det kun gives én gang.

Med hensyn til induktion af CYP3A4 skal det tages i betragtning, at det tager adskillige dage, før induktionsprocessen når sin maksimale effekt og også adskillige dage for virkningen at aftage. I modsætning til en behandling over mange dage med en inducer forventes en kortvarig behandling at resultere i mindre tydelige lægemiddelinteraktioner med midazolam. For stærke inducere kan en relevant induktion dog ikke udelukkes selv efter kortvarlig behandling.

**Lægemidler, som hæmmer CYP3A**

Samtidig brug af lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan føre til lignende stigninger i midazolam-koncentrationer som observeret efter administration af intravenøs midazolam og kan derfor forlænge den farmakologiske aktivitet af intranasal midazolam.

Azol-antimykotika

* Ketoconazole øgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam fem gange, mens den terminale halveringstid øgedes ca. 3 gange. Hvis parenteral midazolam administreres sammen med den stærke CYP3A-hæmmer, ketoconazol, skal det gøres på en intensivafdeling eller lignende, hvilket sikrer tæt klinisk overvågning og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller længerevarende bedøvelse. Forskudt dosering og dosisjustering skal overvejes, særligt hvis mere end en enkelt i.v.-dosis af midazolam administreres. Den samme anbefaling kan også gælde for andre azol-antimykotika (se videre), eftersom øget bedøvende effekt af fx midazolam, omend mindre, er indberettet.
* Voriconazol øgede eksponeringen af intravenøs midazolam tre gange, mens dens elimineringshalveringstid øgedes ca. 3 gange.
* Fluconazol og itraconazol øgede begge plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 2-3 gange forbundet med en stigning i terminal halveringstid på henholdsvis 2,4 gange for itraconazol og 1,5 gange for fluconazol.
* Posaconazol øgede plasmakoncentrationerne for intravenøs midazolam ca. 2 gange.
* Husk, at hvis midazolam gives oralt, vil dets eksponering være drastisk højere end de ovennævnte, særligt med ketoconazol, itraconazol og voriconazol.

Makrolidantibiotika

* + Erytromycin resulterede i en stigning i plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam ca. 1,6-2 gange forbundet med en stigning i den terminale halveringstid for midazolam 1,5-1,8 gange.
  + Claritromycin resulterede i en stigning i plasmakoncentrationerne af midazolam op til 2,5 gange forbundet med en stigning i terminoal halveringstid på 1,5-2 gange.

Intravenøse anæstetika

* Intravenøs propofol forøgede AUC og halveringstid for intravenøs midazolam med 1,6 gange.

Proteasehæmmere

* Saquinavir og andre HIV-proteasehæmmere: samtidig administration med proteasehæmmere kan forårsage en stor stigning i midazolamkoncentrationen. Ved samtidig administration med ritonavir-boostet lopinavir steg plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 5,4 gange forbundet med en tilsvarende stigning i terminal halveringstid. Hvis parenteral midazolam gives samtidig med HIV-proteasehæmmere, skal behandlingen følge beskrivelsen i afsnittet ovenfor for azol-antimykotika, ketoconazol.
* HCV-proteasehæmmere: boceprevir og telaprevir reducerer midazolam-clearance. Denne effekt resulterede i en stigning på 3,4 gange af midazolam AUC efter i.v.-administration og forlængede dets elimineringshalveringstid 4 gange.

Calciumkanal-blokkere

* Diltiazem: En enkelt dosis af diltiazem til patienter, som gennemgår koronararterie bypass-kirurgi, øgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam med ca. 25 %, og den terminale halveringstid blevet forlænget med 43 %.

Forskellige lægemidler

* Atorvastatin viste en stigning på 1,4 gange i plasmakoncentrationerne i i.v.-midazolam sammenlignet med kontrolgruppen.
* Intravenøs fentanyl er en svag hæmmer afmidazolam-eliminering: AUC og halveringstiden for intravenøs midazolam blev øget 1,5 gange ved tilstedeværelsen af fentanyl.

**Lægemidler, som inducerer CYP3A**

* Rifampicin sænkede plasmakoncentrationerne for intravenøs midazolam med ca. 60 % efter 7 dages rifampicin 600 mg 1 gang dagligt. Den terminale halveringstid faldt med ca. 50-60 %.
* Ticagrelor er en svag CYP3A-inducer og har kun en lille effekt på intravenøst administreret midazolam (-12 %) og 4-hydroxymidazolam (-23 %)

Naturlægemidler og fødevarer

* Perikon sænkede plasmakoncentrationer for midazolam med ca. 20-40 % med et fald i terminal halveringstid på ca. 15-17 %. Den CYP3A4-inducerende virkning kan variere afhængigt af det specifikke perikonekstrakt.

Proteinbindende fortrængning

* En øget koncentration af fri midazolam, som følge af displacering af plasmaproteinbindende steder fra valproinsyre, kan ikke udelukkes. Den kliniske relevans for en sådan interaktion er ukendt.

Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner (DDI)

Samtidig administration af midazolam med andre bedøvende/hypnotiske midler og CNS-depressiva, inklusive alkohol, vil sandsynligvis resultere i øget bedøvelse og respirationsdepression.

Eksempler omfatter opiatderivater (hvad enten de anvendes som analgetika, hostestillende eller til substitutionsbehandlinger), antipsykotika, andre benzodiazepiner, der anvendes som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, beroligende antidepressiva, ikke-nylige H1-antihistaminer og centralt virkende antihypertensive præparater.

Alkohol kan forstærke midazolams bedøvende effekt markant. Alkoholindtag bør kraftigt undgås i tilfælde af midazolam-administration (se pkt. 4.4).

Midazolam reducerer den minimale alveolære koncentrationen (MAC) af inhalationsanæstetika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

De tilgængelige data for midazolam er utilstrækkelige til at vurdere sikkerheden under graviditet.

Dyreforsøg indikerer ikke en teratogen virkning. Som med andre benzodiazepiner blev der observeret føtotoksicitet. Der foreligger ikke data fra gravide, som har været eksponeret i de første to trimestre af graviditeten. Det tyder på, at brug af benzodiazepiner i løbet af det første trimester af graviditeten er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser.

Det er rapporteret, at administration af høje doser af midazolam i sidste trimester af graviditeten, under fødslen eller til induktion af anæstesi ved kejsersnit, medførte bivirkninger hos moderen eller fostret (hos moderen: Risiko for aspiration; hos fostret: Uregelmæssig hjertefrekvens; hos den nyfødte: Hypotoni, ringe sutterefleks, hypotermi og respirationsdepression).

Desuden kan børn født af mødre, som vedvarende fik benzodiazepiner i den sidste fase af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed og derfor være i en vis risiko for at udvikle abstinenssymptomer i den postnatale periode.

Som konsekvens heraf kan midazolam anvendes i løbet af graviditeten, hvis det er absolut nødvendigt, men det bør ikke anvendes ved kejsersnit.

Risikoen for den nyfødte skal tages i betragtning, hvis midazolam skal administreres under en operation nær termin.

Amning

Midazolam udskilles i human mælk i små mængder (0,6 %). Derfor er det muligvis ikke nødvendigt at stoppe med at amme efter en enkelt dosis eller to doser af midazolam.

Fertilitet

Dyreforsøg har ikke vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

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

Mærkning

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

Bedøvelse, amnesi, svækket opmærksomhed og svækket muskelfunktion kan påvirke evnen til at køre bil, cykle eller bruge maskiner negativt. Inden indgivelse af midazolam skal patienten advares mod at føre et motorkøretøj eller betjene en maskine, indtil virkningen er helt forsvundet.

I tilfælde af vågen sedering: Lægen bør tage stilling til, hvornår disse aktiviteter kan genoptages. Det anbefales, at patienten ledsages, når vedkommende vender hjem efter udskrivning.

I tilfælde af behandling af længerevarende akut epileptisk anfald: Patienten skal, efter at have modtaget midazolam, advares mod ikke at køre et køretøj eller betjene en maskine, indtil virkningen er helt forsvundet.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofil

Følgende bivirkninger er blevet indberettet (hyppighed ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) ved injektion af midazolam:

Hyppighedskategorier er følgende:

Meget almindelige: ≥1/10;

Almindelige ≥1/100 til <1/10;

Ikke almindelige ≥1/1 000 til <1/100

Sjældne (≥1/10 000 til <1/1 000)

Meget sjældne (<1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Immunsystemet** |  |
| Ikke kendt | Overfølsomhed, angioødem, anafylaktisk shock |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |
| Ikke kendt  Meget sjælden | Desorientering, følelsesmæssige og humørmæssige forstyrrelser, ændringer i libido, ophidselse\*, fysisk stofafhængighed og abstinenssyndrom, misbrug.  Oprevethed\*, fjendtlighed\*, aggression\*, vrede\*, forvirringstilstand, euforisk stemning, hallucinationer. |
| **Nervesystemet** |  |
| Almindelig  Meget sjælden | Nedsat årvågenhed, nedsat bevidsthedsniveau, sedation (længerevarende og postoperativ), døsighed.  Ufrivillige bevægelser (inklusive toniske/kloniske bevægelser og muskeltremor)\*, hyperaktivitet\*,  hovedpine, svimmelhed, ataksi, paradoksale reaktioner, anterograd amnesi\*\*, hvis varighed er direkte relateret til den administrerede dosis. Krampeanfald ved lægemiddelnedtrapning. |
| **Hjerte** |  |
| Meget sjælden | Hjertestop, bradykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |  |
| Meget sjælden | Hypotension, vasodilatation |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
| Almindelig  Meget sjælden | Nysen, hoste, kløende næse, tilstoppet næse, næsetørhed, løbende næse, gaben, respirationsdepression  Apnø, respirationsstop, dyspnø, laryngospasme, hikke |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Almindelig  Meget sjælden | Kvalme, opkast  Forstoppelse, tør mund |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Ikke almindelig | Udslæt, nældefeber, hudkløe |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
| Meget sjælden | Træthed |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |  |
| Ikke kendt | Fald, brud\*\*\* |
| **Sociale forhold** |  |
| Meget sjælden | Overfald\* |
| **Øjne** |  |
| Ikke kendt | Dobbeltsyn, sløret syn, overdreven blinken |

\* Sådanne paradoksale lægemiddelreaktioner er blevet indberettet, især blandt børn og ældre efter intravenøs midazolam, som kan være af relevans for intranasal administration.

\*\* Anterograd amnesi kan stadig være til stede ved afslutningen af indgrebet, og i få tilfælde er længerevarende amnesi indberettet efter brug af midazolam.

\*\*\* Risikoen for fald og brud er øget hos dem, der samtidig tager beroligende medicin (inklusive alkoholholdige drikkevarer) og hos ældre.

Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger er opstået efter administration af midazolam. Livstruende hændelser er mere tilbøjelige til at forekomme hos voksne over 60 år og personer med allerede eksisterende respiratorisk insufficiens eller nedsat hjertefunktion, især når en høj dosis administreres (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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

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

Som andre benzodiazepiner forårsager midazolam ofte sløvhed, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering af midazolam er sjældent livstruende, hvis lægemidlet tages alene, men kan føre til arefleksi, apnø, hypotension, kardiorespiratorisk depression og i sjældne tilfælde til koma. Hvis koma opstår, varer det som regel nogle få timer, men det kan være mere langvarigt og cyklisk, særligt hos ældre patienter. Benzodiazepiners respirationsdæmpende virkninger er mere alvorlige hos patienter med luftvejssygdomme. Benzodiazepiner øger virkningen af andre beroligende midler på centralnervesystemet, herunder alkohol.

Behandling

Overvåg patientens vitalparametre, og iværksæt støttende tiltag som indiceret af patientens kliniske tilstand. Patienter kan især have behov for symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske påvirkninger eller påvirkninger af centralnervesystemet.

Hvis det er taget oralt, skal yderligere optagelse forebygges ved hjælp af en passende metode såsom behandling med aktiveret kulstof inden for 1-2 timer. Hvis der anvendes aktiveret kulstof, er luftvejsbeskyttelse essentielt for døsige patienter. I tilfælde af blandet indtagelse kan udpumpning overvejes, men bør ikke være et rutinemæssigt tiltag.

Hvis CNS-depressionen er alvorlig, bør det overvejes at anvende flumazenil, en benzodiazepin-antagonist. Det bør kun administreres under omhyggeligt overvågede forhold. Det har en kort halveringstid (ca. en time), så derfor vil patienter, der får flumazenil, have brug for overvågning, efter at dets virkninger er aftaget. Flumazenil skal anvendes med ekstrem forsigtighed ved tilstedeværelse af lægemidler, der reducerer krampetærsklen (f.eks. tricykliske antidepressiva). Se produktresuméet for flumazenil for yderligere information om korrekt brug af dette lægemiddel.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotika og sedativer (benzodiazepin-derivativer), 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 i imidazobenzodiazepin-ringsystemet gør det muligt for den aktive ingrediens i midazolam at danne vandopløselige salte med syrer. Dette giver en stabil opløsning til nasal administration.

Farmakodynamisk virkning

Midazolams farmakologiske virkning er karakteriseret ved kort varighed på grund af hurtig metabolisk transformation. Midazolam har en beroligende og søvnfremkaldende effekt af udtalt intensitet. Det har også en angstdæmpende, en antikonvulsiv og en muskelafslappende virkning.

Efter midazolam-administration opstår der anterograd amnesi af kort varighed (patienten husker ikke hændelser, indtruffet under stoffets maksimale virkning).

Klinisk virkning og sikkerhed

Data fra offentliggjorte rapporter om undersøgelser af pædiatriske patienter og voksne patienter viser, at intranasal midazolam virker som et beroligende middel og et angstdæmpende middel forud for et kirurgisk indgreb, der kræver narkose, såvel som i andre medicinske procedurer, der kræver sedering uden narkose. En undersøgelse af sunde voksne viste en hurtig virkning af intranasal midazolam. Begyndelsen af sederingen var i gennemsnit 7 minutter efter administration af en 2,5 mg dosis, og 4 minutter efter administration af en 5 mg dosis. Maksimal sedering blev generelt nået omkring 15-40 minutter efter administration af intranasal midazolam. Sederingsvirkningerne var ved plasmakoncentrationer af midazolam fra 20 til 80 ng/ml i gennemsnit.

Data fra offentliggjorte rapporter om undersøgelser af pædistriske og voksne patienter viser, at intranasal midazolam er effektivt til behandling af længerevarende, akutte, epileptiske krampeanfald hos børn (>2 år), unge og voksne. En undersøgelse med raske voksne viste en hurtig stigning i midazolamkoncentrationer efter administration af Medirom. Efter administration af Medirom øgedes midazolam-koncentrationer til klinisk relevante koncentrationer inden for 5 minutter og nåede en maksimal koncentration på 31 ng/ml ved 11 minutter for 2,5 mg dosis og 66 ng/ml ved 14 minutter for 5 mg dosen.

Sikkerheden og virkningen af Medirom er blevet evalueret hos voksne og på basis af *in silico*-simuleringer og bibliografiske data om sikkerheden af midazolam hos børn i alderen 2 til 12 år. Sikkerheden og virkningen af intranasal midazolam hos børn under 2 år er ikke blevet evalueret. Derfor frarådes intranasal midazolam til børn under 2 år

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Simulerede farmakokinetiske parametre for den anbefalede dosering baseret på populationsfarmakokinetiske undersøgelser er angivet i tabelformat nedenfor:

Absorption efter intranasal administration

Efter intranasal Medirom administration bliver midazolam hurtigt absorberet. Maksimale midazolamkoncentrationer i plasma er inden for 11 minutter efter administration af 2,5 mg Medirom og 14 minutter efter administration af 5 mg Medirom hos voksne. Den absolutte biotilgængelighed af Medirom hos voksne er omkring 75 % hos voksne.

Fordeling

Midazolam er meget lipofilt og fordeles ekstensivt. Fordelingsvolumen ved steady state er 0,7-1,2 l/kg. Cirka 96-98 % af midazolam er bundet til plasmaproteiner. Størstedelen af plasmaproteinbindingen skyldes albumin. Der er en langsom og ikke-signifikant udskillelse af midazolam i cerebrospinalvæsken. Hos mennesker har midazolam vist sig at krydse placenta langsomt og komme ind i fosterkredsløbet. Der findes små mængder midazolam i human mælk.

Biotransformation

Midazolam elimineres næsten fuldstændigt ved biotransformation. Den del af dosen, der ekstraheres af leveren, er blevet estimeret til at være 30-60 %. Midazolam hydroxyleres af cytochrom P4503A4-isozymet, og den vigtigste urin- og plasmametabolit er alfa-hydroxymidazolam. Plasma-koncentrationer af alfa-hydroxymidazolam efter Medirom administration hos raske voksne er 17 % af modersubstansen. Alfa-hydroxymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrager kun minimalt (ca. 10 %) til virkningerne af intravenøs midazolam.

Elimination

Hos raske frivillige er halveringstiden for midazolam efter intravenøs administration mellem 1,5-2,5 timer. Efter intranasal administration er den 3-6 timer. Plasmaclearance er i intervallet 300-500 ml/min. Midazolam udskilles hovedsageligt via nyrerne (60-80 % af den injicerede dosis) og gendannes som glucurokonjugeret alfa-hydroxymidazolam. Mindre end 1 % af dosis genfindes i urinen som uændret lægemiddel.

Eksponering efter anden dosis

Da midazolams farmakokinetik er lineær over det angivne dosisområde, vil anden dosis midazolam administreret i det andet næsebor sammen med første dosis i det første næsebor øge AUC for midazolam med 100 %. Administration af anden dosis 10 minutter efter den første dosis fører til en stigning af Cmax på ca. 1,7 til 1,9 gange baseret på farmakokinetiske *in silico*-simuleringer.

Farmakokinetik hos særlige befolkningsgrupper

*Ældre*

Hos voksne over 60 år kan elimineringshalveringstiden være forlænget op til fire gange.

*Børn*

Elimineringshalveringstiden efter intravenøs og rektal administration er kortere hos børn i alderen 3-10 år (1-1,5 timer) sammenlignet med den hos voksne. Forskellen kan forklares med den øgede metaboliske clearance hos børn i denne aldersgruppe.

*Overvægtige*

Den gennemsnitlige halveringstid er større hos overvægtige end hos ikke-overvægtige patienter (5,9 vs. 2,3 timer). Dette skyldes en stigning på ca. 50 % i fordelingsvolumenet korrigeret for den samlede kropsvægt. Clearance er ikke signifikant forskellig hos overvægtige og ikke-overvægtige patienter.

Hos overvægtige patienter fører administration af intranasal midazolam af en dosis på 2,5 mg, 3,75 mg eller 5 mg til et langsommere fald i midazolamkoncentrationer på subkliniske niveauer. Denne forlængelse på sub-kliniske niveauer forventes ikke at føre til forlængelse af den farmalogiske effekt hos overvægtige patienter sammenlignet med ikke-overvægtige patienter.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Elimineringshalveringstiden hos patienter med cirrose kan være længere og clearance mindre end sammenlignet med dem hos raske frivillige (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken hos ubunden midazolam er ikke ændret hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. Den farmakologisk mildt aktive hovedmetabolit af midazolam (1'-hydroxyl-midazolam glucuronid), som udskilles gennem nyrerne, akkumuleres hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Denne akkumulering kan forlænge sedering. Midazolam bør administreres forsigtigt.

*Kritisk syge patienter*

Elimineringen af halveringstiden for midazolam er forlænget op til 6 gange hos kritisk syge patienter.

*Patienter med hjerteinsuffiens*

Elimineringshalveringstiden er længere hos patienter med kongestivt hjertesvigt sammenlignet med den hos raske personer (se pkt. 4.4).

Eksponering efter anden dosis ved vågen sedering, præmedicinering eller behandling af længerevarende, akutte, krampeanfald.

Da midazolams farmakokinetik er lineært for den indicerede dosisinterval, øger administration af anden dosis det overordnede AUC med 100 %. Administration af anden dosis 10 minutter efter første dosis resulterer i en væsentlig stigning i gennemsnitligt Cmax på mellem 1,7-1,9 gange. Administration af anden dosis efter 30 eller 60 minutter fører til en stigning i Cmax på henholdsvis 1,3-1,6 og 1,2-1,5 gange, baseret på *in silico*-simuleringer (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I rottefertilitetsforsøg, hvor dyrene fik doser op til ti gange den kliniske dosis, blev der ikke observeret bivirkninger for fertilitet.

Under lokale tolerancedyreforsøg blev Medirom tolereret godt efter intranasal administration.

Der er ingen andre prækliniske data ud over dem, der allerede er inkluderet i andre afsnit af produktresuméet.af relevans for den ordinerende læge.,

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand

Propylenglycol

Ethanol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholder bestående af et klart hætteglas af glas med gummiprop, integreret i en spraybeholder af polypropylen pakket i en blister.

Pakkestørrelse: 4 enkeltdosisbeholdere på 2,5 mg eller 4 enkeltdosisbeholdere på 3,75 mg eller 4 enkeltdosisbeholdere på 5 mg.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hver enkeltdosisbeholder indeholder kun en dosis. Enkeltdosisbeholderen skal ikke testes før brug. Epileptikere bør altid have mindst 2 enkeltdosisbeholdere til rådighed.

Ikke anvendt lægemiddel eller affaldsmateriale bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

Administration

1. Fjern enkeltdosisbeholderen fra blisterpakken.
2. Hold enkeltdosisbeholderen ved at placere din tommelfinger på apparatets stempel og din pege- og langfinger på begge sider af dysen
3. Indsæt dysen i et næsebor, indtil dine fingre på fingergrebet rører næsen. Hos små børn passer dysen muligvis ikke i næseboret. I det tilfælde placeres enden af dysen ved næseborets åbning – på grund af den kugleformede top, vil der altid trænge lidt ind i næseboret – og sørg for, at dysen lukker næseboret før administration
4. Tryk kraftigt på stemplet med din tommelfinger
5. Fjern dysen fra næsen
6. Ved behandling af epileptiske anfald skal patienten om muligt placeres i aflåst sideleje, på siden med åben mund og hovedet bagover.
7. Hvis det er påkrævet, kan der gives en efterfølgende dosis intranasalt i modsatte næsebor end den første dosis, mindst 10 minutter efter den indledende dosis (fx hvis anfaldet ikke stoppede efter første dosis), men kun efter rådføring med en læge. Denne efterfølgende dosis må ikke gives, hvis patienten har vejrtrækningsbesvær, eller patienten virker meget sløv på en måde, som ikke er karakteristisk for patienten under et anfald. I disse tilfælde skal der søges lægehjælp med det samme.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medir Europe BV

Dorpsstraat 5

3941 JJ Doorn

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 63978

3,75 mg: 63979

5 mg: 63980

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-