

23. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Midazolam "Medical Valley", mundhulevæske, opløsning**

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

31769

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Midazolam "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Midazolam "Medical Valley" 2,5 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte indeholder midazolamhydrochlorid svarende til 2,5 mg midazolam i 0,5 ml opløsning

Midazolam "Medical Valley" 5 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte indeholder midazolamhydrochlorid svarende til 5 mg midazolam i 1 ml opløsning

Midazolam "Medical Valley" 7,5 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte indeholder midazolamhydrochlorid svarende til 7,5 mg midazolam i 1,5 ml opløsning

Midazolam "Medical Valley" 10 mg mundhulevæske, opløsning

Hver fyldt oral sprøjte indeholder midazolamhydrochlorid svarende til 10 mg midazolam i 2 ml opløsning

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Mundhulevæske, opløsning

Klar opløsning

pH 2,9 til 3,7

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af langvarige, akutte konvulsive anfald hos spædbørn fra 3 måneder til voksne.

Midazolam "Medical Valley" må kun anvendes af forældre/plejere, hvis patienten er blevet diagnosticeret med epilepsi.

For spædbørn i alderen 3-6 måneder skal behandlingen foregå i hospitalsregi, hvor overvågning er mulig og genoplivningsudstyr er til rådighed. Se pkt. 4.2.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Standarddoser er indikeret nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldersinterval** | **Dosis** | **Etiketfarve** |
| 3 til 6 måneder hospitalsregi | 2,5 mg | Gul |
| > 6 måneder til < 1 år | 2,5 mg | Gul |
| 1 år til < 5 år | 5 mg | Blå |
| 5 år til < 10 år | 7,5 mg | Lilla |
| 10 år til voksne | 10 mg | Orange |

Plejere skal kun indgive en enkelt dosis midazolam. Hvis anfaldet ikke er stoppet i løbet af 10 minutter efter indgivelse af midazolam, skal der søges akutmedicinsk hjælp, og den tomme sprøjte skal gives til sundhedspersonalet for at give information om den dosis, patienten har fået.

En anden eller gentagen dosis, når anfald opstår igen efter et initialt respons, skal ikke gives uden medicinsk rådgivning på forhånd (se pkt. 5.2).

For patienter med øget risiko for respirationsdepression fra benzodiazepiner, bør administrationen af Midazolam "Medical Valley" under opsyn af sundhedspersonale overvejes, før behandlingen med Midazolam "Medical Valley" påbegyndes. Denne administration kan udføres i fravær af et anfald.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

En dosisjustering er ikke nødvendig, men Midazolam "Medical Valley" skal dog anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, da eliminationen af midazolam kan være forsinket, og virkningen kan være forlænget (se pkt. 4.4).

*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).

Midazolam "Medical Valley" er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Midazolams sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 3 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Ældre er mere følsomme overfor virkningerne af benzodiazepiner. Hos patienter fra 60 år og hos ældre patienter bør midazolam mundhulevæske anvendes med forsigtighed.

Administration

Midazolam "Medical Valley" er til anvendelse i mundhulen. Hele opløsningen skal indgives langsomt i hulrummet mellem gummerne og kinden. Laryngotrakeal indgivelse skal undgås for at undgå utilsigtet aspiration af opløsningen. Hvis nødvendigt (for større voluminer og/eller til mindre patienter) kan ca. halvdelen af dosis indgives langsomt i den ene side af munden, hvorefter den anden halvdel indgives langsomt i den anden side.

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

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Sæt ikke en kanyle, intravenøse slanger eller andre anordninger til parenteral indgivelse på den orale sprøjte.

Midazolam "Medical Valley" er ikke til intravenøs anvendelse.

Fjern hætten fra den orale sprøjte før brug for at undgå risikoen for kvælning.

**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

Svært nedsat leverfunktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der skal udvises særlig forsigtighed, når midazolam administreres til højrisikopatienter:

* voksne over 60 år
* kronisk syge eller svækkede patienter, f.eks.
* patienter med kronisk respirationsinsufficiens
* patienter med kronisk nyresvigt, nedsat leverfunktion eller med nedsat hjertefunktion
* pædiatriske patienter med ustabil hjerte-karfunktion

Disse højrisikopatienter kan have behov for lavere dosis.

Respirationsinsufficiens

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

Pædiatriske patienter i alderen 3 til 6 måneder

Da forholdet mellem metabolit og udgangsstof 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 anvendelsen af Midazolam "Medical Valley" i aldersgruppen 3-6 måneder begrænses til anvendelse under overvågning af sundhedspersonale, hvor genoplivningsudstyr er til rådighed, og hvor respirationsfunktionen kan overvåges, og hvor udstyr til respirationsstøtte er tilgængeligt, hvis nødvendigt.

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.

Indgivelse sammen med andre benzodiazepiner

Svækkede patienter er mere modtagelige over for benzodiazepiners virkning på centralnervesystemet (CNS), og derfor kan lavere doser være påkrævet.

Alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen

Midazolam skal undgås hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

Amnesi

Midazolam kan forårsage anterograd amnesi.

Hjælpestoffer

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. oral sprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Midazolam metaboliseres af 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 på 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 respirationsdepression eller kardiovaskulær depression. Midazolam kan påvirke andre lægemidler, der metaboliseres via leveren, f.eks. phenytoin, hvilket forårsager potensering.

Calciumkanal-blokkere

Diltiazem og verapamil har vist sig at reducere clearance af midazolam og andre benzodiazepiner og kan potensere deres virkninger.

En enkelt dosis diltiazem øgede plasmakoncentrationen af intravenøs midazolam med cirka 25 %, og den terminale halveringstid var forlænget med cirka 43 %.

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.

Dopaminerge lægemidler

Midazolam kan forårsage hæmning af levodopa.

Muskelrelaksantia

F.eks. baclofen. Midazolam kan forårsage potensering af muskelrelaksantia, med øgede CNS-undertrykkende virkninger.

Nabilon

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

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4

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

*Føde*

Grapefrugtjuice reducerer clearance af midazolam og potenserer dets virkning.

*Azol-antimykotika*

Ketoconazol femdoblede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam, mens den terminale halveringstid blev ca. tredoblet.

Voriconazol tredoblede eksponeringen for intravenøs midazolam, mens eliminations­halveringstiden blev ca. tredoblet.

Både fluconazol og itraconazol forøgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 2-3 gange, hvilket var forbundet med en terminal halveringstid, der var 2,4 gange længere med itraconazol og 1,5 gange længere med fluconazol.

Posaconazol førte til ca. en fordobling af plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam.

*Makrolid-antibiotika*

Erythromycin forøgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam ca. 1,6 til 2 gange, hvilket var forbundet med en terminal halveringstid for midazolam, der var 1,5 til 1,8 gange længere.

Clarithromycin forøgede plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam op til 2,5 gange, hvilket var forbundet med en terminal halveringstid, der var 1,5 til 2 gange længere.

*HIV-proteasehæmmere*

Indgivelse sammen med proteasehæmmere (f.eks. saquinavir og andre HIV-proteasehæmmere) kan forårsage en stor forøgelse i koncentrationen af midazolam. Ved indgivelse sammen med ritonavirboostet lopinavir var plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam forøget 5,4 gange, hvilket var forbundet med en lignende stigning i den terminale halveringstid.

*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 ca. 60 %. Den terminale halveringstid var reduceret med ca. 50-60 %.

*Naturlægemidler*

Perikon reducerede plasmakoncentrationen af midazolam med ca. 20-40 %, hvilket var forbundet med en reduktion i den terminale halveringstid på ca. 15-17 %. Den CYP3A4-inducerende virkning kan variere, afhængig af det specifikke ekstrakt af prikbladet perikon.

Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner (drug-drug interactions, DDI)

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

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

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

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 sluges 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. Dyrestudier indikerer ikke en teratogen virkning, hvad angår reproduktionstoksicitet, men som for andre benzodiazepiner er der blevet observeret føtotoksicitet hos mennesker. 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 et resultat heraf kan det være, at det ikke er nødvendigt at stoppe amningen efter en enkelt dosis midazolam.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen reduktion af fertiliteten (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.

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

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

Publicerede kliniske studier viser, at midazolam til anvendelse i mundhulen blev indgivet til ca. 443 børn og 224 voksne 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 midazolam. En episode med pruritus kunne muligvis skyldes brugen af bukkal midazolam.

Tabel over bivirkninger

Den nedenstående tabel opstiller de bivirkninger, der blev rapporteret, når midazolam til anvendelse i mundhulen blev indgivet 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 enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først:

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed: Bivirkning** |
| Immunsystemet | Ikke kendt: Anafylaktisk reaktion\* |
| Psykiske forstyrrelser | Meget sjælden:  Aggression\*\*, agitation\*\*, vrede\*\*, forvirring\*\*, eufori\*\*, hallucination\*\*, fjendtlighed\*\*, bevægeforstyrrelser\*\*, fysiske angreb\*\* |
| Nervesystemet | Almindelig:  Sedation, somnolens, nedsat bevidsthed Respirationsdepression  Meget sjælden:  Anterograd amnesi\*\*, ataksi\*\*, svimmelhed\*\*, hovedpine\*\*, anfald\*\*, paradoksale reaktioner\*\* |
| Hjerte | Meget sjælden:  Bradykardi\*\*, hjertestop\*\*, hypotension\*\*, vasodilatation\*\* |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden:  Apnø\*\*, dyspnø\*\*, laryngospasme\*\*, respirationsstop\*\* |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig:  Kvalme og opkastning Meget sjælden:  Forstoppelse\*\*, mundtørhed\*\* |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig:  Pruritus, udslæt og urticaria  Ikke kendt:  Angioødem |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget sjælden:  Træthed\*\*, hikke\*\* |

*\*\*Disse bivirkninger forekommer, når midazolam injiceres hos børn og/eller voksne, hvilket kan være relevant for indgivelse via mundhulen.*

*\*Bivirkninger rapporteret efter markedsføringen.*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En øget risiko for fald og frakturer er blevet registreret hos ældre brugere af benzodiazepiner.

Livstruende hændelser 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**

Symptomer

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

En overdosering af benzodiazepiner manifesterer sig normalt ved forskellige grader af undertrykkelse af centralnervesystemet, der varierer fra døsighed til koma. I lette 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 det ikke er nogen fordel af at tømme maven, skal der gives aktivt kul for at reducere absorptionen. Der skal tages særligt hensyn til respiratoriske og kardiovaskulær funktioner ved intensiv­behandling.

Flumazenil kan være nyttig som en antidot.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, benzodiazepin-derivater.

ATC-kode: N 05 CD 08.

Virkningsmekanisme

Midazolam er et derivat af imidazobenzodiazepin-gruppen. Den frie base er et lipofilt stof med en lav vandopløselighed. Den basiske nitrogen i position 2 af imidazobenzodiazepin-ringsystemet gør midazolam i stand til at danne hydrochloridsaltet med syrer. Dette 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 og en anxiolytisk og muskelafslappende virkning.

Klinisk virkning og sikkerhed

I fire studier med kontrol i form af rektalt diazepam og i et studie med sammenligning med intravenøst diazepam blev det observeret, at de synlige tegn på anfald ophørte inden for 10 minutter hos 65 % til 78 % af i alt 688 børn, der fik midazolam indgivet via mundhulen. I to af studierne blev der ydermere observeret ophør af de synlige tegn på anfald inden for 10 minutter hos 56 % til 70 % af børnene uden recidiv inden for en time efter indgivelse. Hyppigheden og sværhedsgraden af 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, samt farmakokinetiske parametre for den anbefalede dosering hos voksne, baseret på et biotilgængelighedsstudie i raske voksne forsøgspersoner, gives i tabelform nedenunder:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dosis** | **Alder** | **Parameter** | **Gennemsnit** | | **SD** |
| **2,5 mg** | 3 mdr. til <1 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 168 | | 98 |
| Cmax (ng/ml) | 104 | | 46 |
| **5 mg** | 1 år til < 5 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 242 | | 116 |
| Cmax (ng/ml) | 148 | | 62 |
| **7,5 mg** | 5 år til< 10 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 254 | | 136 |
| Cmax (ng/ml) | 140 | | 60 |
| **10 mg** | 10 år til< 18 år | AUC0-inf (ng.t/ml) | 189 | 96 | |
| Cmax (ng/ml) | 87 | 44 | |
| **10 mg** | > 18 år | AUC0-inf (ng.t/ml)  (n=22) | 259 | | 62 |
| Cmax (ng/ml) (n=22) | 71 | | 29 |

Simulerede farmakokinetiske parametre for den anbefalede dosering til voksne (ikke ældre, ikke overvægtige), baseret på et farmakokinetisk studie antydede at en dosis på 10 mg hos alle voksne førte til en lignende eksponering som den hos alle pædiatriske aldersgrupper ved deres tilsvarende terapeutiske doser.

Absorption

Efter indgivelse via mundhulen absorberes midazolam hurtigt. Den maksimale plasmakoncentration nås i løbet af 30 minutter. Den absolutte biotilgængelighed af midazolam indgivet via mundhulen er ca. 75 % hos voksne. Biotilgængeligheden af midazolam indgivet via mundhulen er blevet estimeret til 87 % hos børn med svær malaria og anfald.

Fordeling

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

Ca. 96-98 % af midazolam er bundet til plasmaproteiner. Den største fraktion af plasmaproteinbinding 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 bliver næsten udelukkende elimineret via biotransformation. Fraktionen af den dosis, der blev ekstraheret af leveren, er blevet estimeret til 30-60 %. Midazolam hydroxyleres af cytokrom P4503A4-isozymet, og den største metabolit i urin og plasma er alfa-hydroxy-midazolam. Efter indgivelse via mundhulen er forholdet af arealet under kurven for alfa-hydroxy-midazolam til midazolam 0,46 hos børn og 0,28 hos voksne.

I et populationsfarmakologisk studie blev det vist, at niveauet af metabolitter er større hos yngre end hos ældre pædiatriske patienter, og det er derfor sandsynligt, at det er af større vigtighed hos børn end hos voksne.

Elimination

Plasmaclearance af midazolam hos børn efter indgivelse via mundhulen er 30 ml/kg/min. De initiale og terminale halveringstider for elimination er hhv. 27 og 204 minutter. Midazolam udskilles primært via nyrerne (60-80 % af den injicerede dosis) og genfindes som glucuro-konjugeret alfa-hydroxymidazolam. Under 1 % af dosis genfindes i urinen som uændret lægemiddel.

Farmakokinetik hos specielle populationer

*Ældre*

Eksponering for midazolam efter administration via mundhulen til voksne mellem 60 og 70 år er tilsvarende den hos unge voksne Eksponeringen hos ældre efter administration via mundhulen er ukendt, men kan øges, da eliminationshalveringstiden ved intravenøs administration kan forlænges op til fire gange.

*Fedme*

Den gennemsnitlige halveringstid for midazolam efter administration via mundhulen til voksne med et BMI mellem 30 og 34 er tilsvarende den hos voksne med et BMI mellem 25 og 30 (8,4 versus 5,5 timer). Halveringstiden hos voksne med BMI over 34 er ukendt, men kan øges, da den gennemsnitlige halveringstid efter intravenøs administration er større hos svært overvægtige patienter end hos patienter, der ikke er svært overvægtige (5,9 versus 2,3 timer). Dette skyldes en forøgelse på ca. 50 % af fordelingsvoluminet, korrigeret for total kropsvægt. Clearance er ikke signifikant forskellig hos svært overvægtige patienter, sammenlignet med patienter, der ikke er svært overvægtige.

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

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

*Hjerteinsufficiens*

Eliminationshalveringstiden er længere hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens, sammenlignet med halveringstiden for raske personer (se pkt. 4.4).

*Eksponering efter en anden dosis i løbet af den samme anfaldsperiode*

Simulerede eksponeringsdata viser, at det samlede AUC ca. fordobles, når en anden dosis indgives 10, 30 og 60 minutter efter den første dosis. En anden dosis efter 10 minutter resulterer i en signifikant forhøjelse af gennemsnitlig Cmax på mellem 1,7 til 1,9 gange. Efter 30 og 60 minutter er der allerede forekommet en signifikant elimination af midazolam, og derfor er forhøjelsen i gennemsnitlig Cmax mindre udpræget; hhv. 1,3 til 1,6 og 1,2 til 1,5 gange (se pkt. 4.2).

*Race*

Kliniske studier har inkluderet patienter fra japanske og ikke-japanske grupper, og der blev ikke påvist nogen forskel med hensyn til den farmakokinetiske profil under eksponeringen for midazolam.

Dosisjustering er ikke nødvendig.

**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 bivirkninger med hensyn til fertilitet.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Renset vand

Saltsyre (til pH-justering og omdannelse af midazolam til hydrochloridsaltet)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar den orale sprøjte i det beskyttende plasticrør.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravfarvet fyldt kanylefri oral sprøjte (polypropylen) med stempel (polypropylen) og hætte (højdensitetspolyethylen), pakket i et beskyttende plasticrør med hætte.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Styrke | Volumen af opløsningen | Volumen af injektionssprøjte | Aldersinterval | Etiketfarve |
| 2,5 mg | 0,5 ml | 1 ml | 3 måneder til <1 år | Gul |
| 5 mg | 1 ml | 3 ml | 1 år til <5 år | Blå |
| 7,5 mg | 1,5 ml | 3 ml | 5 år til <10 år | Lilla |
| 10 mg | 2 ml | 3 ml | 10 år til voksne | Orange |

Midazolam "Medical Valley" forefindes i kartoner, der indeholder 2 og 4 fyldte orale sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Administration af Midazolam "Medical Valley"

Midazolam "Medical Valley" er ikke til intravenøs anvendelse.

|  |  |
| --- | --- |
| **Trin 1** |  |
|  | Hold om plasticrøret, bryd forseglingen i den ene ende, og træk hætten af. Tag sprøjten ud af røret. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Trin 2** |  |
|  | Træk den gennemsigtige hætte af spidsen på sprøjten, og kassér den på sikker vis. |
| **Trin 3** |  |
|  | Klem forsigtigt om patientens kind med tommel- og pegefinger, og træk kinden bagud. Sæt spidsen af sprøjten bagerst ind i hulrummet mellem indersiden af kinden og gummerne forneden. |
| **Trin 4** |  |
|  | Tryk langsomt sprøjtens stempel ned, indtil stemplet stopper.  Al mundhulevæske skal sprøjtes langsomt ind i hulrummet mellem gummerne og kinden (mundhulen).  Hvis din læge ordinerer det (for større voluminer og/eller til mindre patienter), kan du give ca. halvdelen af dosis langsomt i den ene side af munden og derefter resten i den anden side. |

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 63282

5 mg: 63283

7,5 mg: 63284

10 mg: 63285

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. november 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. april 2025

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside http://www.dkma.dk.