

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Midazolam Medical Valley 2,5 mg munnholslaun
Midazolam Medical Valley 5 mg munnholslaun
Midazolam Medical Valley 7,5 mg munnholslaun
Midazolam Medical Valley 10 mg munnholslaun

2. INNIHALDSLÝSING

Midazolam Medical Valley 2,5 mg munnholslaun

Hver áfyllt munngjafarsprauta inniheldur 2,5 mg af mídazólami (sem hýdróklóríð) í 0,5 ml af lausn.

Midazolam Medical Valley 5 mg munnholslaun

Hver áfyllt munngjafarsprauta inniheldur 5 mg af mídazólami (sem hýdróklóríð) í 1 ml af lausn.

Midazolam Medical Valley 7,5 mg munnholslaun

Hver áfyllt munngjafarsprauta inniheldur 7,5 mg af mídazólami (sem hýdróklóríð) í 1,5 ml af lausn.

Midazolam Medical Valley 10 mg munnholslaun

Hver áfyllt munngjafarsprauta inniheldur 10 mg af mídazólami (sem hýdróklóríð) í 2 ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munnholslaun
Tær lausn
pH 2,9 til 3,7

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð langvarandi bráðra krampafloga hjá ungbörnum frá 3 mánaða til fullorðinna.

Foreldrar/umönnunaraðilar mega eingöngu nota Midazolam Medical Valley handa sjúklingum sem hafa verið greindir með flogaveiki.

Hjá ungbörnum á aldrinum 3-6 mánaða skal meðferð fara fram á sjúkrahúsi þar sem hægt er að hafa eftirlit og endurlífgunarbúnaður er aðgengilegur. Sjá kafla 4.2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Staðlaðir skammtar eru eftirfarandi:

Aldursbil	Skammtur	Litur merkimiða
3 til 6 mánaða á sjúkrahúsi	2,5 mg	Gulur
>6 mánaða til <1 árs	2,5 mg	Gulur
1 árs til <5 ára	5 mg	Blár
5 ára til <10 ára	7,5 mg	Fjólublár
10 ára til fullorðinna	10 mg	Appelsínugulur

Umönnunaraðilar eiga aðeins að gefa einn skammt af mídazólami. Ef krampar standa lengur en 10 mínútur eftir að mídazólami er gefið verður að hringja í neyðarlínuna eftir læknishjálp og einnig ber að láta heilbrigðisstarfsmann hafa tömu sprautuna til að sýna hve stóran skammt sjúklingurinn hefur fengið.

Ekki skal gefa annan eða endurtekinn skammt þegar krampar koma fram aftur eftir að sjúklingurinn hefur svarað lyfjagjöfni, nema samkvæmt læknisráði (sjá kafla 5.2).

Íhuga skal gjöf Midazolam Medical Valley undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanna áður en meðferð með Midazolam Medical Valley er hafin hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á öndunarbælingu vegna benzódíazepína. Gefa má lyfið ef ekki er um flogakast að ræða.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta, hins vegar skal nota Midazolam Medical Valley með varúð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun þar sem brotthvarfi mídazólams getur seinkað og áhrif lyfsins varað lengur (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Skert lifrastarfsemi dregur úr úthreinsun mídazólams og lengir þar með endanlegan helmingunartíma. Þar með getur klínísk verkun verið aukin og staðið lengur og því er mælt með nákvæmu eftirliti með klínískum áhrifum og lífsmörkum eftir að sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er gefið mídazólami (sjá kafla 4.4).

Midazolam Medical Valley er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mídazólams hjá börnum á aldrinum 0 til 3 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Aldraðir eru næmari fyrir áhrifum benzódíazepína. Hjá sjúklingum 60 ára og eldri og öldruðum sjúklingum skal nota mídazólami munnholslausn með varúð.

Lyfjagjöf

Midazolam Medical Valley er til notkunar í munnhol. Gefa skal allan skammtinn af lausninni hægt og rólega í bilið milli tanngómsins og kinnarinnar. Forðast skal að lyfið fari í barkakýli og barka til að koma í veg fyrir ásvelgingu lyfsins fyrir slysi. Ef nauðsynlegt er (þegar um stóran skammt er að ræða og/eða lítinn sjúkling) skal gefa um það bil helminginn af skammtinum hægt og rólega í munnholið öðrum megin og síðan hinn helminginn hægt og rólega hinum megin.

Sjá nákvæmar leiðbeiningar í kafla 6.6 um hvernig á að gefa lyfið.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Hvorki nál, æðaleggur né annar búnaður ætlaður til inndælingar í líkamann má vera festur við munngjafarsprautuna.

Midazolam Medical Valley er ekki ætlað til notkunar í bláæð.

Fjarlægja skal hettuna af munngjafarsprautunni fyrir notkun til að koma í veg fyrir hættu á að öndunarvegur lokist.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum, benzódíazepínunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Vöðvaslensfár.

Verulega skert öndunarstarfsemi.

Kæfisvefn.

Verulega skert lifrarstarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar mídazólám er gefið sjúklingum í áhættuhópum:

- fullorðnum yfir 60 ára aldri
- langveikum eða veikburða sjúklingum t.d.
- sjúklingum með langvinna öndunarbílun
- sjúklingum með langvinna nýrnabilun, skerta lifrarstarfsemi eða skerta hjartastarfsemi
- börnum sem eru með óstöðugleika í hjarta-og æðakerfi.

Sjúklingar í þessum áhættuhópum gætu þurft lægri skammta.

Öndunarbílun

Nota skal mídazólám með varúð hjá sjúklingum með langvinna öndunarbílun vegna þess að mídazólám getur hægt á öndun.

Börn á aldrinum 3 til 6 mánaða

Vegna þess að hlutfall upprunalega lyfsins sem umbrotnar er hærra hjá ungum börnum er ekki hægt að útiloka síðbúna öndunarbælingu vegna hárrar þéttni umbrotsefna hjá börnum á aldrinum 3-6 mánaða. Því

skal takmarka notkun Midazolam Medical Valley í aldurshópnum 3-6 mánaða við notkun undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns þar sem endurlífsgunarbúnaður er aðgengilegur og þar sem hægt er að hafa eftirlit með öndunarstarfsemi og veita öndunarhjálp ef þörf er á.

Breyting á brotthvarfi mídazólams

Nota skal mídazólam með varúð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun, skerta lifrarstarfsemi eða skerta hjartastarfsemi. Mídazólam getur safnast upp hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun eða skerta lifrarstarfsemi en hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi getur úthreinsun mídazólams verið minnkuð.

Samhliða notkun annarra benzódíazepína

Máttlitlir sjúklingar eru næmari fyrir áhrifum benzódíazepína á miðtaugakerfið og því gætu þeir þurft minni skammta.

Saga um misnotkun áfengis eða lyfja

Forðast skal notkun mídazólams hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja.

Minnisleysi

Mídazólam getur valdið framvirku minnisleysi

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri munngjafarsprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mídazólam umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. CYP3A4 hemlar og hvatar geta aukið og minnkað plasmabéttni mídazólams og þar með aukið og minnkað verkun þess og því getur þurft að aðlaga skammta samkvæmt því. Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við CYP3A4 hemla og hvata eru meiri þegar um mídazólam til inntöku er að ræða en þegar notað er mídazólam til notkunar í munnhol eða til inndælingar þar sem CYP3A4 ensím eru einnig til staðar í efri hluta meltingarvegna. Eftir gjöf lyfsins í munnhol eru áhrifin aðeins á úthreinsun úr blóði. Eftir stakan skammt af mídazólami til notkunar í munnhol eru áhrif CYP3A4 hömlunar á klíniska hámarksverkun í lágmarki, en tímalengd verkunar getur verið aukin. Því er mælt með nákvæmu eftirliti með klínískum áhrifum og lífsmörkum meðan á meðferð með mídazólami samhliða CYP3A4 hemli stendur, jafnvel eftir einn stakan skammt.

Svæfingalyf og ávanabindandi verkjalyf

Fentanýl getur dregið úr úthreinsun mídazólams.

Flogaveikilyf

Samhliða gjöf mídazólams getur valdið aukinni slævingu, öndunarbælingu og dregið úr hjarta- og æðastarfsemi. Mídazólam getur haft milliverkanir við önnur lyf sem umbrotna í lifur, t.d. fenýtóín, og aukið verkun þeirra.

Kalsíumgangalokar

Sýnt hefur verið fram á að diltíazem og verapamíl draga úr úthreinsun mídazólams og annarra benzódíazepína og geta þannig aukið verkun þeirra. Stakur skammtur af diltíazemi hækkaði plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð um u.þ.b. 25% og endanlegur helmingunartími lengdist um u.þ.b. 43%.

Lyf sem græða magasár

Sýnt hefur verið fram á að cimetidín, ranitidín og ómeprazól draga úr úthreinsun mídazólams og annarra benzódíazepína og geta þannig aukið verkun þeirra.

Xantín

Xantín hraða umbroti mídazólams og annarra benzódíazepína.

Dópamínvirk lyf

Mídazólam getur valdið hömlun á levódópa.

Vöðvaslakandi lyf

T.d. baklófen. Mídazólam getur valdið aukinni verkun vöðvaslakandi lyfja og auknum bælandi áhrifum á miðtaugakerfið.

Nabílón

Samhliða gjöf mídazólams getur valdið aukinni slævingu eða öndunarbælingu og dregið úr hjarta- og æðastarfsemi.

CYP3A4 hemlar

Milliverkanir við önnur lyf eftir gjöf mídazólams í munnhol eru að öllum líkindum svipaðri milliverkunum eftir gjöf mídazólams í bláæð fremur en eftir gjöf mídazólams til inntöku.

Matur

Greipaldinsafi dregur úr úthreinsun mídazólams og eykur verkun þess.

Azól sveppalyf

Ketókónazól jók plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð 5-falt, en endanlegur helmingunartími lengdist 3-falt.

Vorikónazól jók útsetningu fyrir mídazólami til notkunar í bláæð 3-falt, en helmingunartími brotthvarfs jókst um það bil 3-falt.

Flúkónazól og ítrakónazól juku plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð 2- til 3-falt og endanlegur helmingunartími ítrakónazóls lengdist 2,4-falt og helmingunartími flúkónazóls 1,5-falt.

Posakónazól jók plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð um það bil 2-falt.

Makrólið sýklalyf

Erýtrómýcín olli um það bil 1,6- til 2-faldri hækkun á plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð og 1,5- til 1,8-faldri lengingu á endanlegum helmingunartíma mídazólams.

Claritrómýcín jók plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð allt að 2,5-falt og lengdi endanlegan helmingunartíma þess 1,5- til 2-falt.

HIV próteasahemlar

Samhliða gjöf próteasahemla (t.d. Sakínavírs og annarra HIV próteasahemla) getur valdið mikilli hækkun á blóðþéttni mídazólams. Eftir gjöf samhliða rítónavír-hvöttu lópínavíri hækkaði plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð 5,4-falt og var lenging á helmingunartíma álíka mikil.

Ýmis lyf

Atorvastatín olli 1,4-faldri hækkun á plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð miðað við samanburðarhóp.

CYP3A4 hvatar

Rífampisín

600 mg einu sinni á dag í 7 daga lækkaði plasmabéttni mídazólams til notkunar í bláæð um u.þ.b. 60%. Endanlegur helmingunartími styttest um u.þ.b. 50-60%.

Jurtir

Jóhannesarjurt (St John's Wort) olli u.þ.b. 20-40% lækkun á plasmabéttni mídazólams og u.þ.b. 15-17% lengingu á endanlegum helmingunartíma þess. Áhrif CYP3A4 virkunar geta verið mismunandi, en það fer eftir því hvers konar extrakt af jóhannesarjurt er notaður.

Lyfhrifamiliverkanir

Gjöf mídazólams samhliða öðrum slævandi lyfjum/svæfingarlyfjum og lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, sem og áfengi, er líkleg til að auka slævingu og öndunarbælingu.

Dæmi um það eru afleiður ópíata (notaðar til verkjastillingar, hóstastillingar eða meðferðar vegna ávanabindingar), geðrofslyf, önnur benzodíazepín notuð til kvíðastillingar eða sem svefnlyf, barbitúröt, própófól, ketamín, etómídat, þunglyndislyf með róandi verkun, eldri H1-andhistamín og lyf við háum blóðþrýstingi með verkun á miðtaugakerfið.

Áfengi (þ.m.t. lyf sem innihalda alkóhól) getur aukið slævandi verkun mídazólams verulega. Áfengi verður að forðast algjörlega þegar mídazólam er notað (sjá kafla 4.4).

Mídazólam minnkar lágmarksbéttni svæfingarlyfja til innöndunar, í lungnablöðrum.

Áhrif CYP3A4 hemla geta verið aukin hjá ungbörnum þar sem þau kyngja líklega hluta af skammtinum sem gefinn er í munnhol og sá hluti frásogast í meltingarveginum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mídazólams á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að mídazólám valdi vansköpun með tilliti til eiturverkana á æxlun, en eiturverkanir á fóstur hafa komið fram hjá mönnum eins og þegar um önnur benzodíazepín er að ræða. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun á fyrstu tveimur þriðjungum meðgöngu.

Greint hefur verið frá því að gjöf stórra skammta af mídazólami á síðasta þriðjungi meðgöngu eða meðan á fæðingu hefur staðið hafi valdið aukaverkunum á móður eða fóstur (hættu á ásvelgingu vökva og magainnihalds meðan á fæðingu stendur hjá móður, óreglulegum hjartslætti hjá föstri, vöðvaslappleika, lélegu sögi, ofkælingu og öndunarbælingu hjá nýburanum).

Mídazólám má nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til. Hafa skal hættuna fyrir nýbura í huga ef mídazólám er gefið á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Brjóstagjöf

Mídazólám skilst út í brjóstamjólk í litlu magni (0,6%). Því er ef til vill ekki þörf á að hætta brjóstagjöf eftir stakan skammt af mídazólami.

Frjósemi

Dýrarannsóknir bentu ekki til skertrar frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mídazólám hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Slæving, minnisleysi, skert athygli og skert vöðvavirkni geta dregið úr hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar véla. Gera verður sjúklingi grein fyrir því að hann megi ekki aka eða nota vélar eftir að hann hefur fengið mídazólám, fyrr en hann hefur náð sér að fullu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Birtar klínískar rannsóknir sýna að mídazólám til notkunar í munnhol var gefið um það bil 443 börnum og 224 fullorðnum með krampaflög. Tíðni öndunarbælingar er allt að 5%, en það er þó þekktur fylgikvilli krampaflöga og tengist einnig notkun mídazólams. Eitt tilvik kláða var mögulega af völdum notkunar mídazólams til notkunar í munnhol.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan er greint frá aukaverkunum sem komu fram þegar mídazólám til notkunar í munnhol var gefið í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt:
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst:

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt: bráðaofnæmisviðbrögð*
Geðræn vandamál	Koma örsjaldan fyrir: Árásargirni**, uppnám**, reiði**, ringlun**, sæluvíma**, ofskynjanir**, óvinveitt hegðun**, truflun á hreyfingu**, árásarhegðun**
Taugakerfi	Algengar: Slæving, svefnhöfði, minnkuð meðvitund Öndunarbæling Koma örsjaldan fyrir: Framvirkt minnisleysi**, samhæfingartruflanir**, sundl**, höfuðverkur**, krampaflog** þverstæðuviðbrögð**
Hjarta	Koma örsjaldan fyrir: Hægur hjartsláttur**, hjartastopp**, lágur blóðþrýstingur**, æðavíkkun**
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir: Öndunarhlé**, mæði**, barkakýliskrampi**, öndunarstopp**
Meltingarfæri	Algengar: Ógleði og uppköst Koma örsjaldan fyrir: Hægðatregða**, munnþurrkur**
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar: Klái, útbrot og ofsaklái Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisbjúgur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Koma örsjaldan fyrir: Þreyta**, hiksti**

**Greint hefur verið frá þessum aukaverkunum þegar mídazolam hefur verið gefið með inndælingu, börnum eða fullorðnum, en það gæti skipt máli við gjöf í munnhol.

*Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá aukinni hættu á byltum og beinbrotum hjá öldruðum einstaklingum sem nota benzodíazepín.

Líkur á lífshættulegum atvikum eru meiri hjá þeim sem hafa undirliggjandi skerta öndunarstarfsemi eða skerta hjartastarfsemi, sérstaklega þegar gefnir eru stórir skammtar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Ofskömmtn mÍdazolams getur verið lífshættuleg ef sjúklingurinn hefur undirliggjandi skerðingu á öndunar- eða hjartastarfsemi, eða ef önnur miðtaugakerfisbælandi lyf eða áfengi eru notuð samhliða.

Ofskömmtn benzódíazepína einkennist venjulega af mismikilli bælingu á miðtaugakerfi, allt frá syfju til meðvitundarleysis. Í vægum tilfellum eru einkennin syfja, ringlun og svefnhöfgi, en í alvarlegri tilfellum geta einkennin verið samhæfingarleysi, vöðvaslappleiki, lágur blóðþrýstingur, öndunarbæling, í mjög sjaldgæfum tilvikum meðvitundarleysi og örsjaldan dauðsföll.

Meðferð

Þegar veitt er meðferð við ofskömmtn, hvaða lyfs sem er, skal hafa í huga að mörg lyf gætu hafa verið tekin inn.

Eftir ofskömmtn mÍdazolams til inntöku skal framkalla uppköst (innan einnar klukkustundar) ef sjúklingurinn er með meðvitund, en framkvæma magaskolun og gæta að því að halda öndunarvegi opnum ef sjúklingurinn er meðvitundarlaus. Ef enginn ávinningur er af því að tæma magann skal gefa lyfjakol til að draga úr frásogi. Sérstaklega skal gæta að öndun og hjartastarfsemi með gjörgæslu.

Flúmazeníl getur verið gagnlegt mótlyf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, benzódíazepínaafleiður, ATC-flokkur: N05CD08.

Verkunarháttur

MÍdazolam er afleiða í flokki ímÍdazóbenzódíazepína. Fríi basinn er fitusækið efni sem er lítið leysanlegur í vatni. Basíska köfnunarefnið í sæti 2 á ímÍdazóbenzódíazepínhringnum gerir mÍdazolami kleift að mynda hýdróklóríðsalt með sýrum. Þau mynda stöðuga lausn sem hentar vel til notkunar í munnhol.

Lyfhrif

Einkennandi fyrir lyfjafræðilega verkun mÍdazolams er hve stutt hún varir vegna hraðrar umbreytingar af völdum efnaskipta. MÍdazolam hefur krampastillandi áhrif. Það hefur einnig mjög öfluga róandi og svæfandi verkun og kvíðastillandi og vöðvaslakandi verkun.

Verkun og öryggi

Sjáanleg merki um krampa hurfu innan 10 mínútna hjá 65-78% af 688 börnum alls sem fengu mídazólám í munnhól í fjórum rannsóknum þar sem samanburðarlyfið var díazepam í endaparm og einni rannsókn þar sem samanburðarlyfið var díazepam í æð. Auk þess hurfu sýnileg einkenni um krampa innan 10 mínútna án endurkomu einkenna innan 1 klst. eftir gjöf lyfsins hjá 56% til 70% barna, í tveimur af rannsóknunum. Tíðni og alvarleiki aukaverkana sem greint var frá eftir gjöf mídazóláms til notkunar í munnhól, í klínískum rannsóknum sem hafa verið birtar, var sambærilegur við þær aukaverkanir sem greint var frá í samanburðarhópnum sem fékk díazepam til notkunar í endaparm.

5.2 Lyfjahvörf

Áætlaðar lyfjahvarfabreytur fyrir ráðlagða skammta fyrir börn frá 3 mánaða aldri og allt að 18 ára aldri, samkvæmt rannsókn á lyfjahvörfum hópa, ásamt lyfjahvarfabreytum fyrir ráðlagða skammta hjá fullorðnum, byggðar á aðgengisrannsókn hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, eru settar fram í eftirfarandi töflu:

Skammtur	Aldur	Breyta	Meðalgildi	Staðalfrávik
2,5 mg	3 mán. til <1 árs	AUC _{0-inf} (ng.klst./ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	1 árs til <5 ára	AUC _{0-inf} (ng.klst./ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 ára til <10 ára	AUC _{0-inf} (ng.klst./ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 ára til <18 ára	AUC _{0-inf} (ng.klst./ml)	189	96
		C _{max} (ng/ml)	87	44
10 mg	>18 ára	AUC _{0-inf} (ng.klst./ml) (n=22)	259	62
		C _{max} (ng/ml) (n=22)	71	29

Áætlaðar lyfjahvarfabreytur fyrir ráðlagða skammta hjá fullorðnum (ekki öldruðum, ekki með offitu), byggðar á lyfjahvarfarannsókn, bentu til þess að skammtur upp á 10 mg hjá öllum fullorðnum veitti sambærilega útsetningu og hjá öllum aldurshópum barna við samsvarandi meðferðarskammta.

Frásog

Mídazólám frásogast hratt eftir gjöf í munnhól. Hámarksplasmaþéttni næst innan 30 mínútna. Heildaraðgengi mídazóláms til notkunar í munnhól er um það bil 75% hjá fullorðnum. Aðgengi mídazóláms til notkunar í munnhól hefur verið áætlað 87% hjá börnum með alvarlega malaríu og krampa.

Dreifing

Mídazólám er mjög fitusækið og dreifing þess er umfangsmikil. Dreifingarrúmmál við jafnvægi eftir gjöf í munnhól er áætlað 5,3 l/kg.

Um það bil 96-98% mídazólams er bundið plasmapróteinum. Stærsti hluti próteinbindingar í plasma er við albúmín. Óverulegt magn mídazólams fer hægt yfir í heila- og mænuvökvann. Sýnt hefur verið fram á að mídazólam fer hægt yfir fylgju hjá mönnum og inn í blóðrás föstursins. Lítið magn mídazólams skilst út í brjóstamjólk.

Umbrot

Brotthvarf mídazólams verður nánast eingöngu með umbroti. Áætlað er að 30-60% af skammtinum umbroti í lifur. Mídazólam hýdroxýlerast fyrir tilstilli cýtókróms P4503A4 ísóensímsins og aðalumbrotsefnið í þvagi og plasma er alfa-hýdroxý-mídazólam. Hjá börnum er AUC hlutfallið fyrir alfa-hýdroxý-mídazólam á móti mídazólami 0,46 eftir gjöf mídazólams til notkunar í munnhól og 0,28 hjá fullorðnum eftir gjöf mídazólams í munnhól.

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá hópum var þéttni umbrotsefna hærri hjá yngri en eldri börnum og er þéttin því líklegri til að vera mikilvægari hjá börnum en fullorðnum.

Brotthvarf

Úthreinsun mídazólams úr plasma hjá börnum eftir gjöf í munnhól er 30 ml/kg/mín. Helmingunartími í upphafi er 27 mínútur og endanlegur helmingunartími er 204 mínútur. Mídazólam útskilst aðallega um nýru (60-80% af skammti sem gefinn er með inndælingu) sem glúkúrótengt alfa-hýdroxý-mídazólam. Innan við 1% af skammtinum útskilst í þvagi sem óbreytt lyf.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Útsetning fyrir mídazolami eftir gjöf í munnhól hjá fullorðnum á aldrinum 60 til 70 ára er svipuð og hjá ungum fullorðnum. Útsetning hjá eldri fullorðnum eftir gjöf í munnhól er óþekkt en getur aukist, því eftir gjöf í æð getur útskilnaðarhelmingunartíminn lengst allt að fjórfalt.

Offita

Meðalhelmingunartími mídazolams eftir gjöf í munnhól hjá fullorðnum með BMI á bilinu 30 til 34 er sambærilegur við fullorðna með BMI á bilinu 25 til 30 (8,4 á móti 5,5 klukkustundum). Helmingunartími hjá fullorðnum með BMI yfir 34 er óþekktur en getur aukist, því eftir gjöf í æð er meðalhelmingunartíminn lengri hjá þeim sem eiga við offitu að stríða en hjá þeim sem ekki eiga við offitu að stríða (5,9 samanborið við 2,3 klst.). Þetta er vegna um það bil 50% aukningar á dreifingarrúmmáli leiðréttu m.t.t. líkamsþyngdar. Ekki er marktækur munur á úthreinsun sjúklinga sem eiga við offitu að stríða og sjúklinga sem ekki eiga við offitu að stríða.

Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími brotthvarfs getur verið lengri hjá sjúklingum með skorpulifur og úthreinsun minni en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun er svipaður og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Helmingunartími brotthvarfs mídazólams er allt að sex sinnum lengri hjá alvarlega veikum sjúklingum.

Hjartabilun

Helmingunartími brotthvarfs er lengri hjá sjúklingum með hjartabilun en hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Útsetning fyrir lyfinu eftir annan skammt í sama krampakasti

Líkan af útsetningu fyrir lyfinu sýnir að heildargildi AUC um það bil tvöfaldast þegar annar skammtur er gefinn 10, 30 eða 60 mínútum eftir fyrsta skammt. Sé gefinn annar skammtur eftir 10 mínútur verður marktæk aukning á meðalgildi C_{max}, eða á bilinu 1,7- til 1,9-föld. Eftir 30 mín. og 60 mín. hefur marktækt brotthvarf mídazolams þegar átt sér stað og því er aukningin á meðalgildi C_{max} minna áberandi, 1,3 til 1,6-föld og 1,2 til 1,5-föld í hvoru tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Meðal þátttakenda í klínískum rannsóknum voru hópar japanskra sjúklinga og annarra sem ekki voru japanskir og enginn munur hefur komið fram á lyfjahvörfum við útsetningu fyrir mídazolami.

Ekki þykir rétt að aðlaga skammta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum fengu dýrin allt að tífaldan klínískan skammt, en engar aukaverkanir á frjósemi komu fram.

Engar aðrar forklínískar upplýsingar sem skipta máli fyrir lækna sem ávísa lyfinu liggja fyrir, aðrar en þær sem þegar eru komnar fram í öðrum hlutum samantektarinnar á eiginleikum lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Hreinsað vatn

Saltsýra (til stillingar á pH og umbreytingar mídazolams yfir í hýdróklóríðsalt)

Natríumhýdroxíð (til stillingar á pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið munngjafarsprautuna í plasthlífðarhulstrinu.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ljósugul, áfyllt, nálarlaus munngjafarsprauta (úr polýprópýleni) með sprautustimpli (úr polýprópýleni) og sprautuhettu á endanum (úr háþétnipólýetýleni), sem pakkað er í hlífðarhulstur úr plasti með loki.

Styrkur	Rúmmál lausnar	Rúmmál sprautu	Aldur	Litur á merkimiða
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	3 mánaða til <1 árs	Gulur
5 mg	1 ml	3 ml	1 árs til <5 ára	Blár
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	5 ára til <10 ára	Fjólublár
10 mg	2 ml	3 ml	10 ára til fullorðinna	Appelsínugulur

Midazolam Medical Valley er afgreitt í pakkningum sem innihalda 2 og 4 áfylltar munngjafarsprautur.

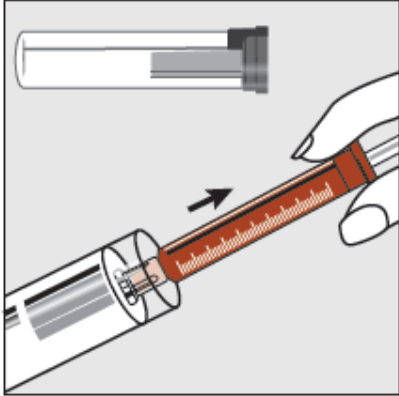
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

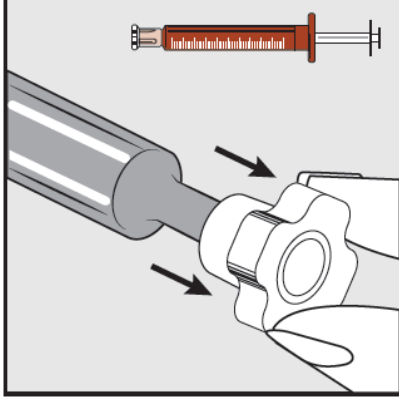
Gjöf Midazolam Medical Valley

Midazolam Medical Valley er ekki ætlað til notkunar í bláæð.

Skref 1

	Haldið á plasthulstrinu, rjúfið innsiglið sem er á öðrum endanum og takið lokið af. Takið sprautuna úr hulstrinu.
--	--

Skref 2

	Takið rauðu hettuna af enda sprautunnar og fleygið hettunni á öruggan hátt.
---	--

Skref 3



Dragið kinn sjúklingsins varlega út með því að taka í hana með vísifingri og þumalfingri. Setjið stút sprautunnar aftarlega í holið á milli kinnarinnar og neðri tanngómsins.

Skref 4



Prýstið hægt á sprautustimpilinn þar til hann stöðvast.

Gefa skal allan skammtinn af lausninni rólega í holið milli tanngómsins og kinnarinnar.

Ef nauðsynlegt er (þegar um stóran skammt er að ræða og/eða lítinn sjúkling) skal gefa um það bil helminginn af skammtinum hægt og rólega í munnholið öðrum megin og síðan hinn helminginn hægt og rólega hinum megin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
SE-236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

2,5 mg munnholslaun:	IS/1/21/019/01
5 mg munnholslaun:	IS/1/21/019/02
7,5 mg munnholslaun:	IS/1/21/019/03
10 mg munnholslaun:	IS/1/21/019/04

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. febrúar 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. mars 2025.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.