

1. LEGEMIDLETS NAVN

Midazolam Medical Valley 2,5 mg munnvann, oppløsning
Midazolam Medical Valley 5 mg munnvann, oppløsning
Midazolam Medical Valley 7,5 mg munnvann, oppløsning
Midazolam Medical Valley 10 mg munnvann, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Midazolam Medical Valley 2,5 mg munnvann, oppløsning

Hver ferdigfylt oralsprøyte inneholder midazolamhydroklorid tilsvarende 2,5 mg midazolam i 0,5 ml oppløsning.

Midazolam Medical Valley 5 mg munnvann, oppløsning

Hver ferdigfylt oralsprøyte inneholder midazolamhydroklorid tilsvarende 5 mg midazolam i 1 ml oppløsning.

Midazolam Medical Valley 7,5 mg munnvann, oppløsning

Hver ferdigfylt oralsprøyte inneholder midazolamhydroklorid tilsvarende 7,5 mg midazolam i 1,5 ml oppløsning.

Midazolam Medical Valley 10 mg munnvann, oppløsning

Hver ferdigfylt oralsprøyte inneholder midazolamhydroklorid tilsvarende 10 mg midazolam i 2 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Munnvann, oppløsning
Klar, oppløsning
pH 2,9 til 3,7

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av langvarige, akutte anfall hos spedbarn, småbarn, barn og ungdom (fra 3 måneder til < 18 år).

Midazolam Medical Valley skal kun administreres av foreldre/omsorgspersoner der pasienten er diagnostisert med epilepsi.

Til spedbarn mellom 3 – 6 måneder bør behandlingen gis på sykehus, der overvåking er mulig og gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig. Se pkt. 4.2.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Standarddoser er vist nedenfor:

Alder	Dose	Etikettfarge
3 til 6 måneder, på sykehus	2,5 mg	Gul
> 6 måneder til < 1 år	2,5 mg	Gul
1 år til < 5 år	0,5 kg	Blå
5 år til < 10 år	7,5 mg	Lilla
10 år til < 18 år	10 mg	Oransje

Pårørende bør kun administrere én enkeltdose midazolam. Hvis anfallet ikke har opphørt innen 10 minutter etter administrasjon av midazolam, skal medisinsk akutt hjelp oppsøkes og den tomme sprøyten gis til helsepersonell for informasjon om dosen pasienten har fått.

En andre eller gjentatt dose når anfallene gjenoppstår etter en innledende respons, bør ikke gis uten at lege har vært rådspurt (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av midazolam hos barn i alderen 0 til 3 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig, men Midazolam Medical Valley bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk nyresvikt, siden elimineringen av midazolam kan være forsinket og effektene forlenget (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon gir redusert clearance av midazolam med påfølgende økning i terminal halveringstid. Derfor kan de kliniske effektene være sterkere og forlengede, og grundig overvåking av kliniske effekter og vitale tegn anbefales etter administrasjon av midazolam hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Midazolam Medical Valley er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Midazolam Medical Valley er til bruk i munnhulen. All oppløsning bør sprøytes langsomt inn i rommet mellom tannkjøttet og kinnet. Laryngotrakeal innsetting bør unngås for å forhindre utilsiktet innånding av løsningen. Ved behov (for større volum og/eller hos små pasienter) bør ca. halvparten av dosen gis langsomt i den ene siden av munnen, og den andre halvparten kan deretter gis langsomt i den andre siden.

For detaljerte instruksjoner om hvordan legemidlet skal administreres, se pkt. 6.6.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Ingen nåler, intravenøse slanger eller annet utstyr til parenteral administrasjon må festes til oralsprøyten.

Midazolam Medical Valley er ikke til intravenøs bruk.

Hetten på oralsprøyten må fjernes før bruk for å unngå at den settes i halsen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, benzodiazepiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Myasthenia gravis
- Alvorlig respirasjonsinsuffisiens
- Søvnapné syndrom
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsinsuffisiens

Midazolam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk respirasjonsinsuffisiens ettersom midazolam kan hemme respirasjonen ytterligere.

Pediatrike pasienter i alderen 3 til 6 måneder

På grunn av høyere forhold mellom metabolitt og opprinnelig legemiddel hos små barn, kan ikke en forsinket respirasjonshemming som resultat av høyaktive metabolittkonsentrasjoner i aldersgruppen 3 – 6 måneder utelukkes. Bruk av Midazolam Medical Valley i aldersgruppen 3 – 6 måneder bør derfor begrenses til bruk kun under oppsyn av helsepersonell, med tilgjengelig gjenopplivingsutstyr og der respirasjonsfunksjonen kan overvåkes og utstyr til respirasjonshjelp er tilgjengelig om nødvendig.

Endret eliminasjon av midazolam

Midazolam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk nyresvikt, nedsatt leverfunksjon eller nedsatt hjertefunksjon. Midazolam kan akkumuleres hos personer med kronisk nyresvikt eller nedsatt leverfunksjon, mens det hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon kan forårsake redusert clearance av midazolam.

Samtidig bruk av andre benzodiazepiner

Svekkede pasienter er mer utsatte for benzodiazepiners effekter på sentralnervesystemet (CNS) og det kan derfor være nødvendig med lavere doser.

Anamnese med alkohol- eller legemiddelmisbruk

Midazolam bør unngås hos pasienter med alkohol- eller legemiddelmisbruk i anamnesen.

Amnesi

Midazolam kan forårsake anterograd amnesi.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Midazolam metaboliseres av CYP3A4. CYP3A4-hemmere og -induktorer har potensial til henholdsvis å øke og redusere plasmakonsentrasjonen til midazolam og dermed også dets effekt.

Dette gjør det nødvendig å foreta tilsvarende dosejusteringer. Farmakokinetiske interaksjoner med CYP3A4-hemmere eller -induktorer er mer uttalte ved oral bruk av midazolam sammenlignet med bruk i munnhulen eller parenteral bruk, ettersom CYP3A4-enzymet også er til stede i øvre del av mage/tarm-kanalen. Etter administrasjon i munnhulen vil kun systemisk clearance påvirkes. Etter én enkeltdose av midazolam til bruk i munnhulen vil følgene for maksimal klinisk effekt forårsaket av CYP3A4-hemming være små, mens effektens varighet kan forlenges. Derfor anbefales nøye overvåking av kliniske effekter og vitale tegn ved bruk av midazolam sammen med en CYP3A4-hemmer, selv etter én enkeltdose.

Anestetika og narkotiske analgetika

Fentanyl kan redusere clearance av midazolam.

Antiepileptika

Samtidig bruk av midazolam kan forårsake økt sedasjon eller respirasjons- eller kardiovaskulær hemming. Midazolam kan interagere med andre legemidler som metaboliseres via leveren, f.eks. fenytoin, noe som gir økt effekt.

Kalsiumantagonister

Diltiazem og verapamil har vist seg å redusere clearance av midazolam og andre benzodiazepiner, og kan forsterke deres virkninger. Én enkeltdose med diltiazem ga omtrent 25 % høyere plasmakonsentrasjon av intravenøs midazolam og forlenget den terminale halveringstiden med 43 %.

Legemidler mot ulcus

Cimetidin, ranitidin og omeprazol har vist seg å redusere clearance av midazolam og andre benzodiazepiner og kan forsterke deres virkninger.

Xantiner

Xantiner gir raskere metabolisme av midazolam og andre benzodiazepiner.

Dopaminerge legemidler

Midazolam kan medføre hemming av levodopa.

Muskelrelaksantia

F.eks. baklofen. Midazolam kan medføre økt effekt av muskelrelaksantia, med økte CNS-dempende effekter.

Nabilon

Samtidig bruk av midazolam kan medføre økt sedasjon eller respirasjons- eller kardiovaskulær hemming.

Legemidler som hemmer CYP3A4

Legemiddelinteraksjoner etter bruk av midazolam i munnhulen tilsvarer sannsynligvis de interaksjoner som er observert etter intravenøs midazolam og ikke peroral midazolam.

Mat

Grapefruktjuice reduserer clearance av midazolam og øker effekten.

Antimykotika av azoltypen

Ketokonazol ga 5 ganger høyere plasmakonsentrasjon av intravenøs midazolam og omtrent 3 ganger lengre terminal halveringstid.

Vorikonazol ga 3 ganger høyere eksponering for intravenøs midazolam og omtrent 3 ganger lengre eliminasjonshalveringstid.

Flukonazol og itrakonazol ga 2 til 3 ganger høyere plasmakonsentrasjon av intravenøs midazolam og en terminal halveringstid som var 2,4 ganger lengre for itrakonazol og 1,5 ganger lengre for flukonazol.

Posakonazol ga omtrent dobbelt så høy plasmakonsentrasjon av intravenøs midazolam.

Makrolidantibiotika

Erytromycin ga omtrent 1,6 til 2 ganger høyere plasmakonsentrasjon av intravenøs midazolam og en terminal halveringstid for midazolam som var 1,5 til 1,8 ganger lengre.

Klaritromycin ga inntil 2,5 ganger høyere plasmakonsentrasjon av intravenøs midazolam og en terminal halveringstid som var 1,5 til 2 ganger lengre.

Hiv-proteasehemmere

Samtidig bruk av proteasehemmere (f.eks. sakinavir og andre hiv-proteasehemmere) kan medføre en stor økning i midazolamkonsentrasjon. Ved samtidig bruk av ritonavirforsterket lopinavir var plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam 5,4 ganger høyere med tilsvarende forlenget terminal halveringstid.

Forskjellige legemidler

Atorvastatin ga 1,4 ganger høyere plasmakonsentrasjon av intravenøs midazolam sammenlignet med kontrollgruppen.

Legemidler som induserer CYP3A4

Rifampicin

7 dager med 600 mg én gang daglig reduserte plasmakonsentrasjonen av intravenøs midazolam med ca. 60 %. Terminal halveringstid ble redusert med ca. 50 – 60 %.

Urter

Johannesurt (prykkperikum) reduserte plasmakonsentrasjonen av midazolam med omtrent 20 – 40 % og var forbundet med en reduksjon i terminal halveringstid på omtrent 15 – 17 %. Den CYP3A4-induserende effekten kan variere avhengig av den spesifikke typen johannesurtekstrakt.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av midazolam og andre sedativa/hypnotika og CNS-dempende legemidler, inkludert alkohol, kan sannsynligvis medføre økt sedasjon og respirasjonshemming.

Eksempler omfatter opiatderivater (brukt som analgetika, antitussiva eller substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner brukt som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat; sedative antidepressiva, eldre H1-antihistaminer og sentraltvirkende antihypertensiva.

Alkohol (inkludert alkoholholdige legemidler) kan øke den sedative effekten til midazolam betydelig. Det anbefales på det sterkeste å unngå alkoholinntak ved bruk av midazolam (se pkt. 4.4).

Midazolam reduserer den minste alveolære konsentrasjonen (MAC) av inhalasjonsanestetika.

Effekten av CYP3A4-hemmere kan være større hos spedbarn, da deler av den oromukosale dosen trolig svelges og absorberes i mage/tarm-kanalen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av midazolam hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen teratogen effekt med hensyn på reproduksjonstoksisitet, men fostertoksisitet er observert hos mennesker, som med andre benzodiazepiner. Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av midazolam for de første to trimestre av graviditeten.

Bruk av høye midazolamdoser i siste trimester av graviditet eller under fødsel er rapportert å gi maternale eller føtale bivirkninger (fare for innånding av væsker og mageinnhold under fødsel hos moren, uregelmessige hjerteslag hos fosteret, hypotoni, dårlig sugesevne, hypotermi og respirasjonshemming hos den nyfødte).

Midazolam kan brukes under graviditet hvis det er helt nødvendig. Det bør tas hensyn til risikoen for nyfødte ved bruk av midazolam i tredje trimester av graviditet.

Amming

Midazolam skilles ut i små mengder (0,6 %) i morsmelk hos mennesker. Det er derfor ikke sikkert det er nødvendig å avbryte amming etter én enkeltdose med midazolam.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen reduksjon i fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Midazolam har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Sedasjon, amnesi, nedsatt oppmerksomhet og svekket muskelfunksjon kan gi nedsatt evne til å kjøre, sykle eller bruke maskiner. Etter å ha fått midazolam bør pasienten frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner til vedkommende er fullstendig restituert.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Publiserte kliniske studier viser at oromukosal midazolam ble administrert til omtrent 443 barn med anfall. Respirasjonshemming oppstår med en frekvens på opptil 5 %, men det er både en kjent komplikasjon av konvulsive anfall og relatert til bruk av midazolam. Ett tilfelle av pruritus skyldtes muligens bruk av bukkal midazolam.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser rapporterte bivirkninger der oromukosal midazolam ble administrert til barn i kliniske studier.

Frekvensen av bivirkninger er klassifisert som følger:

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

Organklasser	Frekvens: bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent: Anafylaktisk reaksjon *
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne: Aggresjon **, opphisselse **, sinne **, forvirring **, eufori **, hallusinasjon **, fiendtlighet **, bevegelsesforstyrrelser **, fysisk angrep **
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Sedasjon, søvnighet, nedsatt bevissthetsnivå, respirasjonshemming Svært sjeldne: Anterograd amnesi **, ataksi **, svimmelhet **, hodepine **, anfall **, paradoksale reaksjoner **

Organklasser	Frekvens: bivirkning
Hjertesykdommer	Svært sjeldne: Bradykardi**, hjertestans**, hypotensjon**, vasodilatasjon**
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne: Apné**, dyspné**, laryngospasme**, respirasjonsstans**
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Kvalme og oppkast Svært sjeldne: Forstoppelse**, munntørrethet**
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: Kløe, utslett og urtikaria Ikke kjent: Angioødem*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært sjeldne: Fatigue**, hikke**

***Disse bivirkningene er rapportert å forekomme når midazolam injiseres hos barn og/eller voksne, og kan være relevante ved bruk i munnhulen.*

** Bivirkning kjent etter markedsføring*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er registrert økt risiko for fall og brudd hos eldre brukere av benzodiazepiner.

Livstruende hendelser har større sannsynlighet for å oppstå hos personer med eksisterende respirasjonssvikt eller nedsatt hjertefunksjon, særlig når en høy dose administreres (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering av midazolam kan være livstruende hvis pasienten har eksisterende respirasjonssvikt eller hjertesvikt, eller når midazolam har vært brukt i kombinasjon med andre midler som undertrykker sentralnervesystemet (inkludert alkohol).

Overdosering av benzodiazepiner manifesteres vanligvis ved grader av hemming av sentralnervesystemet, fra søvnighet til koma. Ved milde tilfeller omfatter symptomene søvnighet, mental forvirring og letargi. I mer alvorlige tilfeller kan symptomene omfatte ataksi, hypotoni, hypotensjon, respirasjonshemming, i sjeldne tilfeller koma og i svært sjeldne tilfeller dødsfall.

Behandling

Ved behandling av en overdose med ethvert legemiddel må en være oppmerksom på at flere stoffer kan være inntatt.

Etter overdosering med peroral midazolam bør brekninger fremkalles (innen én time) dersom pasienten er ved bevissthet, ellers bør gastrisk lavage utføres med beskyttelse av luftveiene hvis pasienten er bevisstløs. Dersom det ikke hjelper å tømme magen, gis aktivt kull for å redusere absorpsjonen. En bør være spesielt oppmerksom på respirasjonsfunksjon og kardiovaskulær funksjon ved intensivbehandling.

Flumazenil kan være nyttig som antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, benzodiazepinderivater, ATC-kode: N05C D08

Virkningsmekanisme

Midazolam er et derivat tilhørende imidazobenzodiazepingruppen. Den frie basen er en lipofil substans med lav vannoppløselighet. Et basisk nitrogen i posisjon 2 i imidazobenzodiazepinring-systemet gjør at midazolam kan danne hydrokloridsalter med syrer. Dette gir en stabil oppløsning som egner seg for bruk i munnhulen.

Farmakodynamiske effekter

Den farmakologiske effekten til midazolam kjennetegnes av kort varighet grunnet rask metabolisme. Midazolam har en antikonvulsiv effekt. Legemidlet har også uttalt sedativ og søvninduserende effekt, og en anxiolytisk og muskelrelakserende effekt.

Klinisk effekt og sikkerhet

I 4 kontrollerte studier med rektal diazepam og én studie med intravenøs diazepam, som omfattet totalt 688 barn, ble det observert opphør av synlige tegn på anfall innen 10 minutter hos 65 % til 78 % av barna som fikk midazolam til bruk i munnhulen. I 2 av studiene ble det også observert opphør av synlige tegn på anfall innen 10 minutter uten tilbakefall innen 1 time etter administrering hos 56 % til 70 % av barna. Frekvensen og alvorlighetsgraden av de rapporterte bivirkningene for midazolam til bruk i munnhulen i de publiserte kliniske studiene var omtrent som bivirkningene som ble rapportert i kontrollgruppen med rektal diazepam.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Simulerte farmakokinetiske parametere for anbefalt dosering hos barn mellom 3 måneder og opptil 18 år, basert på en populasjonsfarmakokinetisk studie, gis i tabellformat nedenfor:

Dose	Alder	Parameter	Gjennomsnitt	SD
2,5 mg	3 mnd. < 1 år	AUC _{0-inf} (ng.t/ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
0,5 mg	1 år < 5 år	AUC _{0-inf} (ng.t/ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 år < 10 år	AUC _{0-inf} (ng.t/ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 år < 18 år	AUC _{0-inf} (ng.t/ml)	189	96
		C _{max} (ng/ml)	87	44

Absorpsjon

Etter bruk i munnhulen absorberes midazolam raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 30 minutter hos barn. Absolutt biotilgjengelighet av midazolam til bruk i munnhulen er ca. 75 % hos voksne. Biotilgjengeligheten av oromukosal midazolam er anslått til 87 % hos barn med alvorlig malaria og konvulsjoner.

Distribusjon

Midazolam er svært lipofilt og har omfattende distribusjon. Distribusjonsvolum ved steady state etter bruk i munnhulen er anslått til 5,3 l/kg.

Omtrent 96 – 98 % av midazolam er bundet til plasmaproteiner. Hovedandelen av plasmaproteinbindingen er til albumin. Passasje av midazolam til cerebrospinalvæske er langsam og ubetydelig. Hos mennesker har midazolam vist seg å passere placenta langsomt og gå over i føtal sirkulasjon. Små mengder av midazolam er funnet i morsmelk.

Biotransformasjon

Midazolam elimineres nesten fullstendig ved biotransformasjon. Dosefraksjonen som elimineres via leveren, er anslått til 30 – 60 %. Midazolam hydroksyleres av cytokrom P4503A4-isozymer og hovedmetabolitten i urin og plasma er alfahydroksymidazolam. Etter bruk i munnhulen hos barn er areal under kurve-forholdet mellom alfahydroksymidazolam og midazolam 0,46.

I en populasjonsfarmakokinetisk studie ble metabolittnivåene påvist å være høyere hos yngre enn eldre pediatrike pasienter og er dermed trolig av større betydning hos barn enn hos voksne.

Eliminasjon

Plasmaclearance av midazolam hos barn etter bruk i munnhulen er 30 ml/kg/minutt. Innledende og terminal eliminasjonshalveringstid er henholdsvis 27 og 204 minutter. Midazolam utskilles hovedsakelig via nyrene (60 – 80 % av injisert dose) og gjenfinnes som glukurokonjugert alfahydroksymidazolam. Mindre enn 1 % av dosen gjenfinnes i urin som uendret legemiddel.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Fedme

Gjennomsnittlig halveringstid er lengre hos overvektige enn hos ikke-overvektige pasienter (5,9 vs. 2,3 timer). Dette skyldes ca. 50 % større distribusjonsvolum korrigert for total kroppsvekt. Clearance er ikke signifikant forskjellig hos overvektige og ikke-overvektige pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Eliminasjonshalveringstiden hos cirrhotiske pasienter kan være lengre og clearance lavere enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter med kronisk nyresvikt er tilsvarende som hos friske forsøkspersoner.

Eliminasjonshalveringstiden til midazolam er inntil seks ganger lengre hos kritisk syke pasienter.

Hjerteinsuffisiens

Eliminasjonshalveringstiden er lengre hos pasienter med stuvningssvikt enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.4).

Eksposering etter en ekstra dose ved samme anfallsepisode

Simulerte eksponeringsdata viser at samlet AUC omtrent dobles når det gis en ny dose 10, 30 og 60 minutter etter første dose. En ny dose etter 10 minutter ga 1,7 til 1,9 ganger høyere gjennomsnittlig C_{max} , en signifikant økning. Etter 30 minutter og 60 minutter har allerede en signifikant eliminering av midazolam oppstått, og derfor er økningen i gjennomsnittlig C_{max} mindre uttalt – henholdsvis 1,3 til 1,6 og 1,2 til 1,5 ganger (se pkt. 4.2).

Etnisitet

Kliniske studier har omfattet pasienter fra japanske og ikke-japanske grupper, og det er ikke identifisert forskjeller i farmakokinetisk profil ved eksponering for midazolam.

Ingen dosejustering er nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en fertilitetsstudie på rotter ble det ikke observert noen bivirkninger på fertilitet hos dyr som fikk doser på opptil ti ganger klinisk dose.

Det foreligger ingen andre prekliniske data av relevans for forskriver utover de som allerede er inkludert i andre deler av denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid

Vann, renset

Saltsyre (til pH-justering og omdanning av midazolam til hydrokloridsalt)

Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar oralsprøyten i det beskyttende plastrøret.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget, ferdigfylt kanylefri oralsprøyte (polypropylen) med stempel (polypropylen) og hette (polyetylen med høy tetthet) pakket i et beskyttende plastrør med hette.

Styrke	Oppløsningsvolum	Sprøytevolum	Alder	Etikettfarge
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 < 18 år	Oransje

Midazolam Medical Valley er tilgjengelig i esker med 2 og 4 ferdigfylte oralsprøyter.

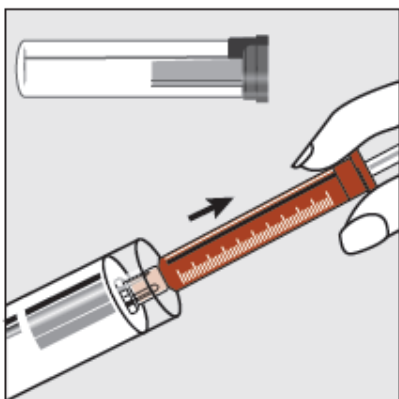
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Administrasjon av Midazolam Medical Valley

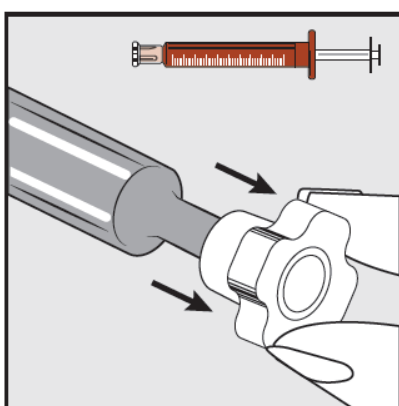
Midazolam Medical Valley er ikke til intravenøs bruk.

Trinn 1



Hold plastrøret, bryt forseglingen i den ene enden og fjern hetten. Ta sprøyten ut av røret.

Trinn 2



Dra den gjennomsiktige hetten av tuppen på sprøyten, og kast den på en forsvarlig måte.

Trinn 3



Grip barnets kinn forsiktig med tommelen og en finger, og dra kinnet tilbake. Plasser tuppen på sprøyten innerst i rommet mellom innsiden av kinnet og det nedre tannkjøttet.

Trinn 4



Trykk sakte på sprøytetempelet inntil stempelet stopper.

All oppløsning bør sprøytes langsomt inn i rommet mellom tannkjøttet og kinnet (munnhulen).

Ved behov (for større volum og/eller hos små pasienter) bør ca. halvparten av dosen gis langsomt i den ene siden av munnen, og den andre halvparten kan deretter gis langsomt i den andre siden.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

Midazolam Medical Valley 2,5 mg munnvann, oppløsning:	19-13038
Midazolam Medical Valley 5 mg munnvann, oppløsning:	19-13039
Midazolam Medical Valley 7,5 mg munnvann, oppløsning:	19-13040
Midazolam Medical Valley 10 mg munnvann, oppløsning:	19-13041

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.11.2020

10. OPPDATERINGSDATO

14.03.2024