

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Epistatus, 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Epistatus, 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Epistatus, 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Epistatus, 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Epistatus 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Każda strzykawka doustna napełniona (0,25 mL) zawiera midazolamu maleinian w ilości odpowiadającej 2,5 mg midazolamu.

Epistatus 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Każda strzykawka doustna napełniona (0,5 mL) zawiera midazolamu maleinian w ilości odpowiadającej 5 mg midazolamu.

Epistatus 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Każda strzykawka doustna napełniona (0,75 mL) zawiera midazolamu maleinian w ilości odpowiadającej 7,5 mg midazolamu.

Epistatus 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Każda strzykawka doustna napełniona (1 mL) zawiera midazolamu maleinian w ilości odpowiadającej 10 mg midazolamu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Epistatus 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Etanol 49 mg/dawkę  
Maltitol ciekły 169 mg/dawkę.

Epistatus 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Etanol 99 mg/dawkę  
Maltitol ciekły 338 mg/dawkę.

Epistatus 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Etanol 148 mg/dawkę  
Maltitol ciekły 506 mg/dawkę.

Epistatus 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Etanol 197 mg/dawkę  
Maltitol ciekły 675 mg/dawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do stosowania w jamie ustnej.  
Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór, praktycznie wolny od widocznych cząstek.  
Wartość pH: 4,8 do 5,6.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Epistatus jest wskazany w leczeniu przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do mniej niż 18 lat.

Pacjentom, u których rozpoznano padaczkę, produkt Epistatus mogą podawać wyłącznie rodzice lub opiekunowie.

W przypadku niemowląt w wieku od 3 do 6 miesięcy leczenie powinno się odbywać w warunkach szpitalnych, gdzie możliwe jest monitorowanie i dostęp do sprzętu do resuscytacji. Patrz punkt 4.4.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dawki standardowe są pokazane w tabeli:

| <u>Wiek</u>                                       | <u>Dawka</u>            | <u>Oznaczony kolor opakowania</u> |
|---------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| <u>Od 3 do 6 miesięcy w warunkach szpitalnych</u> | <u>2,5 mg (0,25 mL)</u> | <u>żółty</u>                      |
| <u>&gt; 6 miesięcy do &lt; 1 roku</u>             | <u>2,5 mg (0,25 mL)</u> | <u>żółty</u>                      |
| <u>1 rok do &lt; 5 lat</u>                        | <u>5 mg (0,5 mL)</u>    | <u>niebieski</u>                  |
| <u>5 lat do &lt; 10 lat</u>                       | <u>7,5 mg (0,75 mL)</u> | <u>fioletowy</u>                  |
| <u>10 lat do &lt; 18 lat</u>                      | <u>10 mg (1 mL)</u>     | <u>pomarańczowy</u>               |

Opiekunowie mogą podać jedynie pojedynczą dawkę midazolamu. Jeśli nie ustąpią szybko po podaniu midazolamu, należy skontaktować się z pogotowiem ratunkowym, biorąc pod uwagę zalecenia przekazane przez lekarza, który przepisał ten produkt leczniczy oraz lokalne wytyczne. Należy przekazać pracownikowi służby zdrowia pustą strzykawkę, aby wiedział, jaką dawkę i jaki lek otrzymał pacjent.

Po otrzymaniu midazolamu pacjenci powinni pozostawać pod nadzorem opiekuna, który powinien pozostać przy pacjencie.

Jeśli po wstępnej odpowiedzi ponownie wystąpią drgawki, nie należy podawać drugiej dawki ani kolejnych bez uprzedniej konsultacji z lekarzem (patrz punkt 5.2).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie opisano badań dotyczących skuteczności midazolamu u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Dawki wielokrotne midazolamu podawane pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek mogą powodować opóźnienie eliminacji midazolamu i wydłużenie jego działania. Jednak, w przypadku leczenia ostrych napadów drgawkowych, kiedy stosuje się jedną lub dwie dawki midazolamu, kumulacja związku macierzystego lub jego metabolitów jest mało prawdopodobna, aby mogła spowodować istotne klinicznie wydłużenie działania farmakologicznego.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie opisano badań dotyczących skuteczności midazolamu u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby powodują zmniejszenie klirensu midazolamu, czego następstwem jest wydłużony końcowy okres półtrwania. W rezultacie, działanie kliniczne może być silniejsze i przedłużone, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniu midazolamu zaleca się dokładne monitorowanie działania klinicznego oraz parametrów życiowych (patrz punkt 4.4).

Produkt Epistatus jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Otyłość*

Nie zgłoszono badań oceny skuteczności midazolamu u dzieci z otyłością. Brak dostępnych danych.

#### *Pacjenci krytycznie chorzy*

Nie opisano badań dotyczących skuteczności midazolamu u dzieci krytycznie chorych.

#### *Niewydolność serca*

Nie opisano badań dotyczących skuteczności midazolamu u dzieci z niewydolnością serca.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania midazolamu u dzieci w wieku od 0 do 3 miesięcy. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Produkt Epistatus należy podawać na śluzówkę jamy ustnej.

Należy go stosować tylko w jamie ustnej.

Za pomocą dostarczonej napełnionej strzykawki doustnej do każdej jamy policzkowej (przestrzeni między dziąsłem a policzkiem), należy podać w czasie 2-3 sekund około połowy przepisanej dawki. Należy unikać podania do gardła lub tchawicy, aby zapobiec przypadkowej aspiracji roztworu. W przypadku szczególnych trudności z umieszczeniem strzykawki w jamie ustnej, całą dawkę należy podać do jednej jamy policzkowej w ciągu 4-5 sekund.

Instrukcja dotycząca sposobu podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

*Miastenia gravis* (nużliwość mięśni).

Ciężka niewydolność oddechowa.

Zespół bezdechu sennego.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy*

Biorąc pod uwagę wyższy stosunek metabolitu do leku macierzystego u młodszych dzieci, w grupie wiekowej od 3 do 6 miesięcy nie można wykluczyć opóźnionej depresji oddechowej w wyniku wysokiego stężenia aktywnego metabolitu. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Epistatus w grupie wiekowej od 3 do 6 miesięcy powinno być ograniczone do stosowania wyłącznie pod nadzorem fachowego personelu medycznego, gdzie dostępny jest sprzęt do resuscytacji i gdzie można monitorować czynność oddechową oraz gdzie w razie potrzeby znajduje się sprzęt do wspomagania oddychania.

#### *Niewydolność oddechowa:*

Midazolam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ponieważ może on dodatkowo hamować czynność oddechową.

#### *Zaburzenia eliminacji midazolamu:*

Midazolam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub serca. Midazolam może się kumulować u pacjentów

z przewlekłą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności serca może zmniejszyć się klirens midazolamu.

*Jednoczesne stosowanie z innymi benzodiazepinami:*

Oslabieni pacjenci są bardziej podatni na działanie benzodiazepin na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.5).

*Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów:*

Jednoczesne stosowanie produktu Epistatus i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na to ryzyko, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki o podobnym działaniu, takich jak produkt leczniczy Epistatus z opioidami, należy ograniczyć dla pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu Epistatus jednocześnie z opioidami, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę opioidów i przez możliwie najkrótszy czas.

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym, zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach), aby zwracali uwagę na te objawy (patrz punkt 4.5).

*Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie:*

Należy unikać stosowania midazolamu u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie.

*Niepamięć:*

Midazolam może powodować niepamięć następczą.

*Substancje pomocnicze o znanym działaniu:*

**MALTITOL**

Epistatus zawiera maltitol. Pacjentom z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie należy podawać tego leku.

**ETANOL**

Epistatus 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej zawiera 49 mg etanolu w każdej dawce. Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna mniej niż 1 mL piwa lub 1 mL wina.

Epistatus 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej zawiera 99 mg etanolu w każdej dawce. Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna mniej niż 3 mL piwa lub 1 mL wina.

Epistatus 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej zawiera 148 mg etanolu w każdej dawce. Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna mniej niż 4 mL piwa lub 2 mL wina.

Epistatus 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej zawiera 197 mg etanolu w każdej dawce. Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna mniej niż 5 mL piwa lub 2 mL wina.

Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

**SÓD**

Epistatus zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Midazolam jest metabolizowany przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4). Substancje hamujące i pobudzające CYP3A4 mogą, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenia midazolamu w osoczu i w konsekwencji działanie midazolamu, co wymaga odpowiedniego dostosowania dawki. Farmakokinetyczne interakcje z substancjami hamującymi lub pobudzającymi CYP3A4 są bardziej

nasilone w przypadku doustnie podawanego midazolamu, w porównaniu do podania na śluzówkę jamy ustnej lub pozajelitowego, ponieważ enzymy CYP3A4 znajdują się również w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Po podaniu na śluzówkę jamy ustnej, zmienia się jedynie klirens ogólnoustrojowy. Po podaniu na śluzówkę jamy ustnej pojedynczej dawki midazolamu, wpływ na maksymalne działanie kliniczne związane z zahamowaniem CYP3A4 będzie niewielki, natomiast czas działania może być wydłużony. Dlatego podczas stosowania midazolamu z substancją hamującą CYP3A4, nawet po podaniu pojedynczej dawki, zaleca się uważne monitorowanie działania klinicznego oraz parametrów życiowych.

Produkty lecznicze o działaniu znieczulającym i opioidowe leki przeciwbólowe: fentanyl może zmniejszać klirens midazolamu.

Leki przeciwpadaczkowe: jednoczesne podawanie z midazolamem może powodować zwiększoną sedację, depresję oddechową lub sercowo-naczyniową. Midazolam może wchodzić w interakcję z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi w wątrobie, np. z fenytoiną, nasilając ich działanie.

Leki dopaminergiczne: midazolam może powodować hamowanie działania lewodopy.

Leki zwiotczające mięśnie: np. baklofen. Midazolam może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie i zwiększać działanie hamujące na OUN.

Nabilon: jednoczesne podawanie z midazolamem może powodować zwiększoną sedację lub depresję oddechową i sercowo-naczyniową.

#### Opioidy:

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki o podobnym działaniu, takich jak produkt Epistatus z opioidami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania hamującego na OUN. Należy ograniczyć dawki i czas jednoczesnego stosowania leków (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby wrzodowej: wykazano, że cymetydyna, ranitydyna i omeprazol zmniejszają klirens midazolamu oraz innych benzodiazepin, co może nasilać ich działanie.

Ksantyny: ksantyny przyspieszają metabolizm midazolamu i innych benzodiazepin.

#### Inhibitory CYP3A4

Interakcje midazolamu podanego na śluzówkę jamy ustnej z innymi produktami leczniczymi są prawdopodobnie podobne do tych, obserwowanych po podaniu dożylnym midazolamu, a nie po podaniu doustnym.

#### Pokarm:

Sok grejpfrutowy: zmniejsza klirens midazolamu oraz nasila jego działanie.

#### Azole o działaniu przeciwgrzybiczym:

- Ketokonazol zwiększał 5-krotnie stężenia w osoczu midazolamu podanego dożylnie, natomiast końcowy okres półtrwania zwiększał około 3-krotnie.
- Worykonazol zwiększał 3-krotnie ekspozycję na midazolam podany dożylnie, natomiast jego okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększał prawie 3-krotnie.
- Flukonazol i itraconazol; oba zwiększały 2-3-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie, co wiązało się ze zwiększeniem końcowego okresu półtrwania odpowiednio 2,4-krotnie dla itraconazolu i 1,5-krotnie dla flukonazolu.
- Posakonazol zwiększał około 2-krotnie stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie.

#### Antybiotyki makrolidowe:

- Erytromycyna zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie około 1,6-2-krotnie, co wiązało się z 1,5-1,8-krotnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania midazolamu.
- Klarytromycyna zwiększała stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie ponad 2,5-krotnie, co wiązało się z 1,5-2-krotnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania.

#### Inhibitory proteazy HIV (sakwinawir i inne inhibitory proteazy):

Jednoczesne podawanie z inhibitorami proteaz (np. sakwinawirem i innymi inhibitorami proteazy HIV) może powodować znaczne zwiększenie stężenia midazolamu. Po podaniu z rytonawirem w połączeniu z lopinawirem, stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie zwiększało się 5,4-krotnie, co wiązało się z podobnym zwiększeniem końcowego okresu półtrwania.

#### Blokery kanału wapniowego:

Diltiazem: po pojedynczej dawce diltiazemu stężenie w osoczu dożylnie podanego midazolamu zwiększało się o mniej więcej 25%, a końcowy okres półtrwania wydłużał się o 43%.

Werpamil: werpamil, który jest inhibitorem enzymu CYP3A4, jeżeli jest stosowany jednocześnie może powodować zwiększenie stężenia midazolamu.

#### Inne produkty lecznicze:

Atorwastatyna powodowała 1,4-krotne zwiększenie stężenia w osoczu midazolamu podanego dożylnie w porównaniu do grupy kontrolnej.

#### Produkty lecznicze pobudzające CYP3A4

Ryfampicyna (600 mg raz na dobę przez 7 dni) zmniejszała stężenie w osoczu midazolamu podanego dożylnie mniej więcej o 60%. Końcowy okres półtrwania zmniejszył się mniej więcej o 50-60%.

#### Leki ziołowe:

Dziurawiec zwyczajny zmniejszał stężenia midazolamu w osoczu mniej więcej o 20-40%, czemu towarzyszyło zmniejszenie końcowego okresu półtrwania mniej więcej o 15-17%. Działanie pobudzające CYP3A4 może się różnić, w zależności od właściwości danego wyciągu z dziurawca.

#### Interakcje farmakodynamiczne z innymi produktami leczniczymi (DDI, ang. Drug-Drug Interactions)

Jednoczesne podawanie midazolamu z innymi produktami leczniczymi uspokajającymi i (lub) nasennymi i działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, a także z alkoholem, może powodować nasiloną sedację oraz depresję oddechową.

Do takich produktów należą: opioidy (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub w leczeniu zastępczym), leki przeciwpsychotyczne, inne benzodiazepiny stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne (patrz punkt 4.4), barbiturany, propofol, ketamina, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, starsze leki przeciwhistaminowe działające przez receptor H1 oraz działające ośrodkowo leki przeciwnadciśnieniowe.

Alkohol (w tym produkty lecznicze zawierające alkohol) może znacząco nasilać działanie uspokajające midazolamu. Należy zdecydowanie unikać spożywania alkoholu w przypadku stosowania midazolamu (patrz punkt 4.4).

Disulfiram: produkt Epistatus zawiera niewielką ilość alkoholu, dlatego nie należy go stosować jednocześnie z disulfiramiem.

Midazolam zmniejsza minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) wziewnych anestetyków.

U dzieci działanie inhibitorów CYP3A4 może być większe, ponieważ część dawki podana na śluzówkę jamy ustnej jest prawdopodobnie połknięta i wchłonięta z przewodu pokarmowego.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania midazolamu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego midazolamu, ale obserwowano toksyczny wpływ na płód, podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin. Brak danych dotyczących ekspozycji na midazolam w pierwszych dwóch trymestrach ciąży.

Odnotowano, że duże dawki midazolamu podawane w ostatnim trymestrze ciąży lub podczas porodu, wywoływały działania niepożądane u matki lub płodu (ryzyko aspiracji płynów oraz zawartości żołądka u matki w trakcie porodu, niemiaraowa czynność serca u płodu, obniżenie ciśnienia tętniczego, słaby odruch ssania, hipotermia oraz depresja oddechowa u noworodka).

Midazolam może być stosowany w okresie ciąży, jeżeli jest to niezbędnie konieczne. Jeśli midazolam jest podawany w trzecim trymestrze ciąży, należy brać pod uwagę ryzyko dla noworodków.

### Karmienie piersią

Midazolam przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach (0,6%). Przerwanie karmienia piersią po podaniu pojedynczej dawki midazolamu może zatem nie być konieczne.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Epistatus wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Uspokojenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi oraz zaburzenia pracy mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjenta, aby po zastosowaniu midazolamu nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn do czasu powrotu do całkowitej sprawności.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W opublikowanych badaniach klinicznych, midazolam stosowany na śluzówkę jamy ustnej został podany 446 dzieciom z napadami. Depresja oddechowa występuje z częstością do 5%, chociaż jest znanym następstwem napadów drgawkowych, jak również jest związana ze stosowaniem benzodiazepin.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone po podaniu midazolamu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco:

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość: działanie niepożądane                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia psychiczne                                          | Niezbyt często:<br>omamy*, pobudzenie*<br><br>Bardzo rzadko:<br>agresja*, zaburzenia ruchowe*, napaść fizyczna*<br><br>Częstość nieznana:<br>złość*, stan splątania*, wrogość*, euforia*.                                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Często:<br>uspokojenie, senność, zmniejszony poziom świadomości, depresja oddechowa, ataksja*, zawroty głowy*, ból głowy*.<br><br>Niezbyt często:<br>niepamięć następca*.<br><br>Bardzo rzadko:<br>napady padaczkowe*, reakcje paradoksalne*. |
| Zaburzenia serca                                               | Bardzo rzadko:<br>bradykardia*, zatrzymanie akcji serca*, niedociśnienie tętnicze*, rozszerzenie naczyń*.                                                                                                                                     |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Częstość nieznana:<br>zakrzepica                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo rzadko:<br>bezdech*, duszność*<br><br>Częstość nieznana:<br>skurcz krtani*, zatrzymanie czynności oddechowej*.                                                                                                                         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często:<br>nudności i wymioty<br><br>Bardzo rzadko:<br>zaparcia*, suchość w jamie ustanej*.                                                                                                                                                   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Niezbyt często:<br>świąd, wysypka i pokrzywka.<br>Częstość nieznana:<br>obrzęk naczynioruchowy**                                                                                                                                              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Często:<br>zmęczenie*<br><br>Bardzo rzadko:<br>czkawka*                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Częstość nieznana:<br>reakcja anafilaktyczna*                                                                                                                                                                                                 |

\* Działania niepożądane, które odnotowano po zastosowaniu midazolamu we wstrzyknięciu u dzieci i (lub) dorosłych i które mogą wystąpić w przypadku podania na śluzówkę jamy ustnej.

\*\* Działanie niepożądane poznane po dopuszczeniu midazolamu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U osób stosujących benzodiazepiny odnotowano zwiększoną częstość upadków i złamań. Ryzyko upadków i złamań jest zwiększone u osób stosujących jednocześnie produkty uspokajające (w tym napoje alkoholowe) oraz u osób w podeszłym wieku.

Zagrażające życiu działania mogą być częstsze u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności układu oddechowego lub zaburzeniami czynności serca, zwłaszcza gdy podawane są duże dawki midazolamu (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie midazolamu może stanowić zagrożenie życia, jeśli u pacjenta występuje niewydolność oddechowa, niewydolność serca lub jednocześnie zastosowano inne produkty działające hamująco na OUN (w tym alkohol).

#### Objawy

Przedawkowanie benzodiazepin objawia się zazwyczaj różnego stopnia zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego, od senności do śpiączki. W łagodnych przypadkach objawy obejmują senność, splątanie oraz letarg, a w cięższych - ataksję, zmniejszone napięcie mięśniowe, niedociśnienie tętnicze, zahamowanie czynności oddechowej, rzadziej śpiączkę oraz bardzo rzadko - zgon.

#### Postępowanie

W postępowaniu po przedawkowaniu jakiegokolwiek produktu leczniczego należy wziąć pod uwagę, że pacjent mógł przyjąć wiele leków.

Po przedawkowaniu midazolamu w postaci doustnej, należy u przytomnego pacjenta wywołać wymioty (w ciągu jednej godziny) lub, jeśli pacjent jest nieprzytomny, należy przeprowadzić płukanie żołądka zabezpieczając jednocześnie drogi oddechowe. Jeśli nie ma poprawy po opróżnieniu żołądka, należy podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania. W ramach intensywnej opieki należy zwrócić szczególną uwagę na czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego.

Jako odtrutkę można zastosować flumazenil.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasenne i uspokajające (pochodne benzodiazepiny), kod ATC: N05CD08

#### Mechanizm działania

Midazolam jest pochodną produktów z grupy imidazobenzodiazepiny. Wolna zasada jest substancją lipofilną i słabo rozpuszczalną w wodzie. Zasadowy azot znajdujący się w pozycji 2 pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia reakcję midazolamu z kwasami i tworzenie soli. Dzięki temu otrzymywany jest stabilny roztwór odpowiedni do podania na śluzówkę jamy ustnej.

#### Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakologiczne midazolamu jest krótkotrwałe z powodu szybkiej przemiany metabolicznej. Midazolam ma działanie przeciwdrgawkowe. Wykazuje również działanie uspokajające i nasenne o znacznym nasileniu, przeciwłękowe i zwiotczające mięśnie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W 5 badaniach z grupą kontrolną otrzymującą diazepam doodbytniczo oraz 2 badaniach w porównaniu z diazepamem podawanym dożylnie, u całkowitej liczby 435 dzieci otrzymujących midazolam na śluzówkę jamy ustnej, ustąpienie widocznych objawów napadów w ciągu 10 minut obserwowano u 65% do 100% pacjentów otrzymujących midazolam na śluzówkę jamy ustnej. Ponadto, w 3 z tych badań, ustąpienie widocznych objawów napadów w ciągu 10 minut bez nawrotu w ciągu 1 lub 2 godziny po podaniu, było obserwowane u 56% do 100% pacjentów. Częstość oraz stopień ciężkości działań niepożądanych zgłaszanych dla midazolamu podawanego na śluzówkę jamy ustnej w opublikowanych badaniach klinicznych były podobne jak w przypadku działań niepożądanych zgłaszanych dla grupy kontrolnej diazepam podawanego doodbytniczo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W poniższej tabeli przedstawiono symulowane parametry farmakokinetyczne dla zalecanego dawkowania u dzieci w wieku od 3 miesięcy do poniżej 18 lat, na podstawie populacyjnego badania farmakokinetycznego:

| Dawka  | Wiek               | Parametr                           | Średnia | SD  |
|--------|--------------------|------------------------------------|---------|-----|
| 2,5 mg | 3 miesiące < 1 rok | AUC <sub>0-inf</sub> (ng.godz./mL) | 168     | 98  |
|        |                    | C <sub>max</sub> (ng/mL)           | 104     | 46  |
| 5 mg   | 1 rok < 5 lat      | AUC <sub>0-inf</sub> (ng.godz./mL) | 242     | 116 |
|        |                    | C <sub>max</sub> (ng/mL)           | 148     | 62  |
| 7,5 mg | 5 lat < 10 lat     | AUC <sub>0-inf</sub> (ng.godz./mL) | 254     | 136 |
|        |                    | C <sub>max</sub> (ng/mL)           | 140     | 60  |
| 10 mg  | 10 lat < 18 lat    | AUC <sub>0-inf</sub> (ng.godz./mL) | 189     | 96  |
|        |                    | C <sub>max</sub> (ng/mL)           | 87      | 44  |

#### Wchłanianie

Po podaniu na śluzówkę jamy ustnej midazolam jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 30 minut. Całkowita biodostępność midazolamu po podaniu na śluzówkę jamy ustnej u zdrowych dorosłych wynosi około 75%. Biodostępność midazolamu po podaniu na śluzówkę jamy ustnej u dzieci z ciężką postacią malarii i drgawkami jest szacowana na 87%.

#### Dystrybucja

Midazolam jest wysoce lipofilny i jego dystrybucja jest znacząca. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu na śluzówkę jamy ustnej szacuje się na 5,3 l/kg mc. Około 96% do 98% midazolamu wiąże się z białkami osocza. Główną frakcją białek wiążących są albuminy. Midazolam przenika wolno i w nieznacznym stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Wykazano, że u ludzi midazolam wolno przenika przez barierę łożyskową do krążenia płodowego. Niewielkie ilości midazolamu znajdowane są w mleku ludzkim.

### Metabolizm

Midazolam jest usuwany prawie całkowicie na drodze biotransformacji. Frakcję dawki metabolizowaną w wątrobie szacuje się na 30-60%. Midazolam jest hydroksylowany przez izoenzym CYP3A4, a głównym aktywnym metabolitem jest 1-hydroksymidazolam oraz dwa mniej istotne metabolity: 4-hydroksymetabolit i 1,4-hydroksymetabolit. Na podstawie średniego stosunku powierzchni pola pod krzywą (AUC) dla 1-hydroksymidazolamu i midazolamu u dzieci po podaniu do jamy ustnej można stwierdzić, że 46% midazolamu jest metabolizowane do 1-hydroksymidazolamu z szacunkowym okresem półtrwania wynoszącym 0,84 h. Zaobserwowano tendencję do wyższego stosunku metabolitu do leku u młodszych dzieci. W badaniu dostępności biologicznej produktu Epistatus, współczynnik metabolizmu wynosił 22%, a szacowany okres półtrwania wynosił 2,7 godziny. W raportach opublikowanych w literaturze, 50-70% midazolamu jest metabolizowane do głównego metabolitu, a okres półtrwania jest szacowany na 1-3 godziny. Te odmiennie wartości można wytłumaczyć dużą zmiennością osobniczą farmakokinetyczną midazolamu.

### Eliminacja

U dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy, okres półtrwania midazolamu podawanego pozajelitowo wynosił 0,8 do 1,8 godziny, co było wartością podobną lub krótszą niż u dorosłych (zakres 1,7 do 2,6 godziny). Klirens osoczowy u dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy wynosił 4,7 do 19,7 mL/min/kg mc., co było wartością podobną lub większą niż u dorosłych (zakres 6,4 do 11,0 mL/min/kg mc.). Różnice te są zbieżne z wynikiem zwiększonego klirensu metabolicznego u dzieci, co obserwuje się także po podaniu dożylnym i doodbytniczym. Midazolam jest wydalany głównie przez nerki (60–80% wstrzykniętej dawki) i w postaci sprzężonego z kwasem glukuronowym 1-hydroksymidazolamu.

Mniej niż 1% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji 1-hydroksymidazolamu wynosił 5,6 godziny u zdrowych dorosłych.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Osoby otyłe*

Średni okres półtrwania jest dłuższy u osób otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała (5,9 vs. 2,3 godziny). Jest to związane ze zwiększeniem o około 50% objętości dystrybucji, skorygowanej względem całkowitej masy ciała. Klirens u osób otyłych nie różni się znacząco od klirensu u pacjentów z prawidłową masą ciała.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z marskością wątroby może być dłuższy, a klirens mniejszy w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjencie z zaburzeniami czynności nerek*

Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest podobny do tego u zdrowych ochotników.

#### *Pacjenci krytycznie chorzy*

Okres półtrwania w fazie eliminacji midazolamu u pacjentów krytycznie chorych jest dłuższy nawet do sześciu razy.

#### *Pacjenci z niewydolnością serca*

Okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, w porównaniu do osób zdrowych (patrz punkt 4.4).

#### *Kumulacja po podaniu dawek wielokrotnych*

Dożylne dawki midazolamu, powtarzane przez 4 do 6 dni u pacjentów wentylowanych mechanicznie na oddziale intensywnej terapii, spowodowały wyraźną kumulację i przedłużoną sedację oraz depresję

oddechową (wymagającą przedłużonej wentylacji). Okres półtrwania w fazie końcowej midazolamu wynosił od 8,9 do 19,4 godziny (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach płodności u szczurów po podaniu dawek do 10 razy większych niż dawki terapeutyczne, nie obserwowano szkodliwego wpływu na płodność zwierząt.

Nie ma innych istotnych, dodatkowych danych przedklinicznych mających znaczenie dla przepisującego ten produkt, poza wymienionymi w pozostałych punktach ChPL.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etanol bezwodny  
Sacharyna sodowa  
Glicerol  
Woda oczyszczona  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Maltitol ciekły

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Epistatus jest dostępny w 1 ml strzykawce doustnej napełnionej z różnymi objętościami napełnienia 0,25 mL, 0,5 mL, 0,75 mL i 1 mL dla dawek odpowiednio 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg. Strzykawka doustna napełniona o pojemności 1 ml składa się z cylindra z cyklicznego polimeru olefinowego (COP) z silikonem, z końcówką tłoka z termoplastycznego elastomeru i z osłonką z COP. Produkt jest dostarczany w postaci opakowania jednodawkowego z plombą w polipropylenowym pojemniku (PP) (koloru jak opisano poniżej), który zawiera jedną strzykawkę zawierającą 0,25 mL / 0,5 mL / 0,75 mL / 1 mL produktu.

Epistatus 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Żółta etykieta na strzykawkę, zapakowaną w żółty polipropylenowy pojemnik.

Epistatus 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Niebieska etykieta na strzykawkę, zapakowaną w niebieski polipropylenowy pojemnik.

Epistatus 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Fioletowa etykieta na strzykawkę, zapakowaną w fioletowy polipropylenowy pojemnik.

Epistatus 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej

Pomarańczowa etykieta na strzykawkę, zapakowaną w pomarańczowy polipropylenowy pojemnik.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

### Sposób podawania

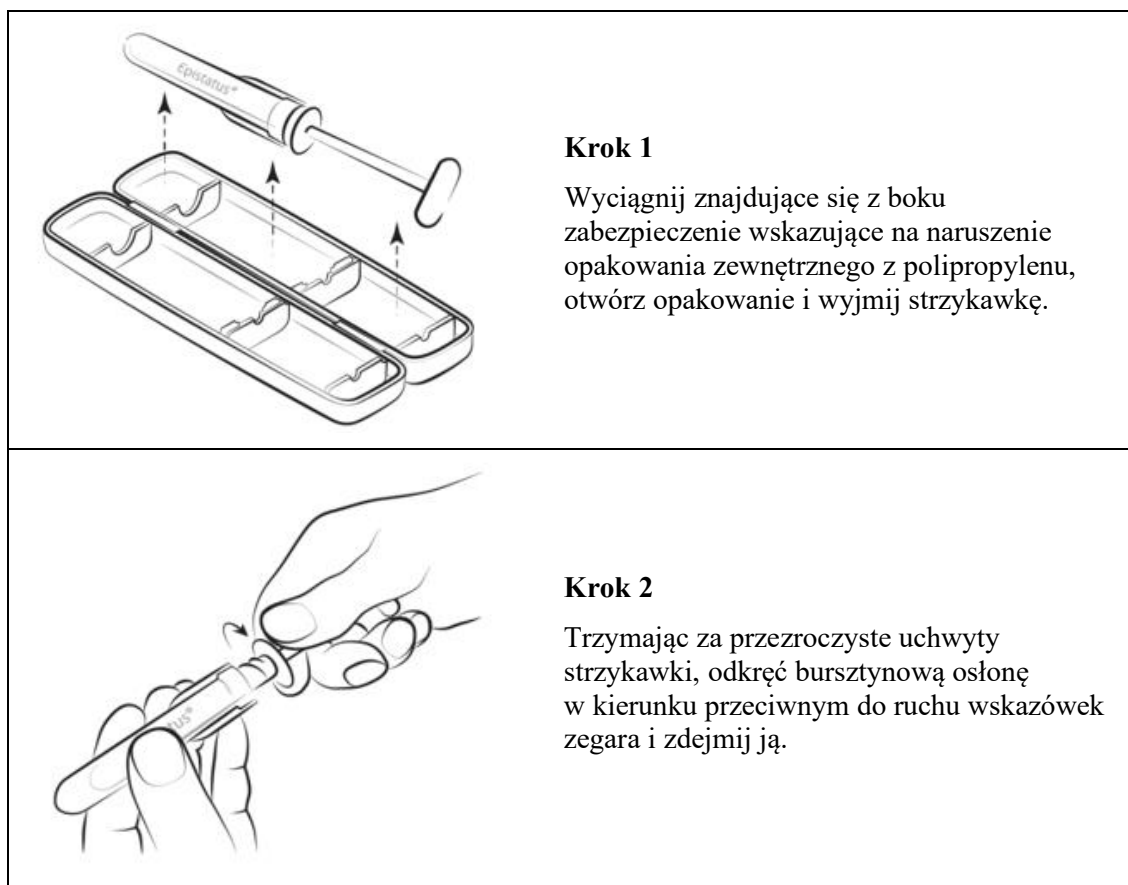
Epistatus jest przeznaczony do stosowania na śluzówkę jamy ustnej.

Stosować tylko w jamie ustnej.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:

- Nie stosować, jeśli roztwór nie jest klarowny (np. obecne są zmętnienia lub białe cząstki).
- Bursztynową nasadkę osłonki należy zdjąć przed użyciem.
- Do strzykawki doustnej nie należy podłączać igły ani żadnego innego wyrobu.
- Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu, aby uniknąć ryzyka zakrztuszenia się pacjenta.

Instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego znajdują się poniżej



|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | <p><b>Krok 3</b></p> <p>Palcem wskazującym i kciukiem delikatnie ściśnij i odciągnij policzek pacjenta. Umieść końcówkę strzykawki w tylnej części przestrzeni między wewnętrzną powierzchnią policzka a dolnym dziąsłem (jama policzkowa).</p>                                                                                                                                                                                                         |
|  | <p><b>Krok 4</b></p> <p>Powoli podawaj około połowy objętości roztworu do jamy policzkowej po jednej stronie jamy ustnej, a następnie powoli podawaj resztę po drugiej stronie, naciskając tłok strzykawki, aż się zatrzyma. Jeśli szczególnie trudno jest wprowadzić strzykawkę do jamy policzkowej po jednej stronie, wówczas należy podać całą dawkę, w ciągu 4–5 sekund po jednej stronie jamy ustnej. Bezpiecznie wyrzuć strzykawkę i nasadkę.</p> |

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgia

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Epistatus, 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Pozwolenie nr 27475  
Epistatus, 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Pozwolenie nr 27476

Epistatus, 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Pozwolenie nr 27477  
Epistatus, 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej  
Pozwolenie nr 26156

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

|                                                          |                   |
|----------------------------------------------------------|-------------------|
| Epistatus, 2,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej: | 17 listopada 2022 |
| Epistatus, 5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej:   | 17 listopada 2022 |
| Epistatus, 7,5 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej: | 17 listopada 2022 |
| Epistatus, 10 mg, roztwór do stosowania w jamie ustnej:  | 23 grudnia 2020   |

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2023