

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OZASED® 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml OZASED enthält 2 mg Midazolam.

Jede 5 ml Ampulle OZASED enthält 10 mg Midazolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Ethanol (weniger als 100 mg pro Ampulle), Natrium (weniger als 1 mmol (23 mg) pro Ampulle), Gammadex (400 mg pro Ampulle und weniger als die zulässige Tagesexposition von 20 mg/kg/Tag bei der empfohlenen Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis.

Klare bis leicht opaleszente Lösung, blassgelb bis leicht braun, mit einem pH-Wert zwischen 3,6 und 4,2.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

OZASED wird angewendet bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren zur mäßigen Sedierung vor einem therapeutischen oder diagnostischen Eingriff, um Angst, Stress und Unruhe aufgrund des Eingriffs zu lindern oder als Prämedikation vor einer Narkose.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

OZASED wird nur durch medizinisches Fachpersonal verabreicht.

Vor der Sedierung sind die allgemeinen Richtlinien für den Nüchternzustand zu befolgen.

Dosierung

Die Dosis muss dem Gewicht des Patienten angepasst werden.

OZASED ist bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Monaten in einer Einzeldosis von 0,25 mg/kg oral zu verabreichen. Eine weitere, direkt nachfolgende Dosis wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Die maximale Dosis darf 20 mg Midazolam (entspricht 2 Ampullen) nicht überschreiten. Dies gilt auch für Kinder und Jugendliche, die mehr als 80 kg wiegen.

OZASED ist zur Verabreichung als Einzeldosis indiziert. Es stehen keine Daten über eine wiederholte Verabreichung von OZASED zur Verfügung.

Bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen ist die Dosis entsprechend dem tatsächlichen Körpergewicht, bis zu der Obergrenze von 20 mg, zu verabreichen.

Die Dosis muss dem Gewicht des Patienten angepasst werden. Auf dem Applikator für die orale Verabreichung befindet sich eine Skala **in Kilogramm, und zwar von 3 kg bis 40 kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 6.6, Nr. 6)** mit drei Arten von Teilstrichen:

- Ein kleiner Teilstrich entsprechend 1 kg, *d. h.*: 0,25 mg Midazolam,
- Ein mittlerer Teilstrich entsprechend 5 kg, *d. h.*: 1,25 mg Midazolam,
- Ein großer Teilstrich entsprechend 10 kg, *d. h.*: 2,5 mg Midazolam

Bei Patienten über 40 kg sind 2 Ampullen erforderlich. Die einer Ampulle zu entnehmende minimale Dosis soll einer Dosis für 3 kg entsprechen. Für Patienten mit einem Gewicht von 41 und 42 kg, die mehr als eine Ampulle benötigen, wird empfohlen eine niedrigere Dosis als für 40 kg aus der ersten Ampulle zu entnehmen und die übrige Dosis aus der zweiten Ampulle, siehe Beispiele unten:

- Bei einem Patienten, der 41 kg wiegt, wird empfohlen, eine Dosis für 30 kg aus der ersten Ampulle und für 11 kg aus der zweiten Ampulle zu entnehmen
- Bei einem Patienten, der 42 kg wiegt, wird eine Dosis für 30 kg aus der ersten Ampulle und für 12 kg aus der zweiten Ampulle entnommen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

OZASED ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da die Elimination von Midazolam verzögert und dessen Wirkung verlängert sein kann.

Leberfunktionsstörung

Bei einer Leberfunktionsstörung ist die Clearance von Midazolam verringert, wodurch sich die terminale Halbwertszeit (zur Elimination) sowie die Bioverfügbarkeit erhöhen. Bei diesen Patienten ist nach der Verabreichung von Midazolam eine sorgfältige Überwachung dieser Wirkungen und der Vitalzeichen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OZASED bei Kindern im Alter von unter sechs Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor

Art der Anwendung

OZASED ist nur zum Einnehmen bestimmt und ist mithilfe des speziellen Applikators für die orale Verabreichung mit einer Skala in kg zu verabreichen.

OZASED ist etwa 30 Minuten vor dem Eingriff oder der Narkose zu verabreichen.

Der Applikator für die orale Verabreichung und der Filterhalm sind Einweginstrumente zur Entnahme und Verabreichung.

Nach der Anwendung sind die Ampulle, der Applikator für die orale Verabreichung und der Filterhalm zu verwerfen.

Vollständige Hinweise zur Handhabung finden sich in Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

Bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwerer respiratorischer Insuffizienz
- einer anatomischen Anomalie der Atemwege oder Lungenerkrankung
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Leberfunktionsstörung

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Midazolam darf nur durch medizinisches Fachpersonal in einer Umgebung verabreicht werden, in der die Überwachung und Unterstützung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktion gewährleistet ist, und von Personen, die speziell auf die Erkennung und Behandlung erwarteter Nebenwirkungen, einschließlich respiratorischer und kardialer Reanimation, geschult sind. Es wurde von schweren kardiorespiratorischen Nebenwirkungen berichtet. Diese umfassten Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Diese lebensbedrohlichen Vorfälle sind bei einer hohen Dosierung wahrscheinlicher.

Verabreichung an Patienten mit hohem Risiko

Midazolam ist bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, weil es eine Atemdepression verschlimmern kann.

Midazolam ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung, Herzinsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. Midazolam oder dessen Metaboliten können sich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz akkumulieren, und die Clearance von Midazolam kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz vermindert sein.

Orales Midazolam ist bei Patienten mit schlechter Allgemeingesundheit mit Vorsicht anzuwenden, da sie gegenüber den Wirkungen von Benzodiazepinen auf das zentrale Nervensystem empfindlicher sind.

Veränderung der Elimination von Midazolam

Orales Midazolam ist bei Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 bekanntermaßen hemmen oder induzieren, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol/Substanzen, die das zentrale Nervensystem dämpfen

Die kombinierte Anwendung von Midazolam und Alkohol und/oder Substanzen, die das zentrale Nervensystem dämpfen, ist zu vermeiden. Solch eine Kombination führt wahrscheinlich zu einer Erhöhung der klinischen Wirkungen von Midazolam, was eine tiefe Sedierung oder klinisch signifikante Atemdepression zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.5).

Alkoholismus oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte

Genauso wie andere Benzodiazepine ist Midazolam bei Patienten mit Alkoholismus oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte zu vermeiden.

Amnesie

Midazolam verursacht eine anterograde Amnesie.

Bedingungen für die Entlassung

Patienten, die Midazolam erhalten haben, müssen bei der Entlassung von einem Erwachsenen begleitet werden und dürfen den Behandlungsraum sowie die Krankenhausumgebung erst nach vollständigem Rückgang der sedierenden Wirkung und nach Genehmigung durch den Arzt verlassen.

Sonstige Bestandteile:

Bei der empfohlenen Einzeldosis von 0,25 mg/kg (mit einer maximalen Einzeldosis von 20 mg) beträgt die Menge an Gammadex 10 mg/kg (mit einer maximalen Einzeldosis von 800 mg). Diese Menge an Gammadex liegt unter der zulässigen Tagesexposition (200 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag für Kinder, die weniger als 2 Jahre alt sind). Selbst bei einer versehentlichen Dosierung von OZASED mit 0,5 mg/kg würde daher die Menge an Gammadex nicht die zulässige Tagesexposition überschreiten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

OZASED enthält eine sehr geringe Menge Alkohol (Ethanol). Ethanol ist ein Bestandteil des Orangen-Aromas in der Formulierung (in mg/5 ml), welches in einer Menge von 21,7 mg/Ampulle hinzugefügt wird. Ethanol macht 70–80 % des Orangen-Aromas aus, das bedeutet, jede Ampulle enthält 15,2–17,4 mg Ethanol.

Dieses Arzneimittel enthält etwa 16 mg Alkohol (Ethanol) pro Ampulle OZASED (2 mg Midazolam/ml bzw. 10 mg/5 ml), entsprechend 16 mg/5 ml oder 0,016 g/5 ml (0,0032 -> 0,32 % w/v oder 3,2 ‰ w/v).

Wenn einem 11-jährigen Kind mit einem Körpergewicht von 40 kg eine 10-mg-Dosis OZASED verabreicht wird, beträgt die Ethanol-Exposition 0,32 mg/kg. Die Menge von 0,32 mg/kg in diesem Arzneimittel entspricht 0,2 ml Wein. (1/1000 eines Glas Weins (210 ml, 10 % w/v = 12,5 % v/v)).

Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel eine Wirkung bei Jugendlichen hat. Ihre Auswirkungen bei Kindern und Säuglingen sind wahrscheinlich nicht wahrnehmbar.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

Da Midazolam primär durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert wird, können Inhibitoren bzw. Induktoren von CYP3A4 die Plasmakonzentrationen erhöhen bzw. verringern, weshalb die klinischen Wirkungen von Midazolam erhöht oder verringert sein können und dessen Wirkdauer verlängert oder verkürzt. Deshalb wird nach der Verabreichung von Midazolam mit einem CYP3A4-Inhibitor, selbst nach einer Einzeldosis, eine sorgfältige Überwachung der klinischen Wirkungen und der Vitalzeichen des Patienten empfohlen.

Im Falle einer CYP3A4-Hemmung oder irreversiblen Hemmung kann die Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Midazolam über mehrere Tage bis mehrere Wochen nach Verabreichung des CYP3A4-Modulators (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Verapamil, Diltiazem, Atorvastatin, Aprepitant) anhalten.

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ethinylestradiol und Norgestrel als orales Kontrazeptivum ist die Exposition gegenüber Midazolam nicht signifikant verändert.

CYP3A4-Inhibitoren:

- Azol-Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Posaconazol.
- HIV-Proteaseinhibitoren: Saquinavir und andere Proteaseinhibitoren, einschließlich Kombinationen mit Ritonavir.

- Makrolid-Antibiotika: Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Roxithromycin; Roxithromycin erhöht die terminale Halbwertszeit von Midazolam bei oraler Verabreichung in Tablettenform um 30 %.
- Kalziumkanalblocker: Diltiazem, Verapamil; Verapamil bzw. Diltiazem vervielfachen die Plasmakonzentration von oralem Midazolam um 3 bzw. 4 und erhöhen dessen terminale Halbwertszeit um 41 % bzw. 49 %.
- Substanz-P-Antagonisten: Aprepitant; Aprepitant führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plasmakonzentration von oralem Midazolam. Dessen Plasmakonzentration vervielfacht sich um 3,3 nach 80 mg/Tag Aprepitant, und die terminale Halbwertszeit um etwa 2.
- H₂-Antagonisten: Cimetidin, Ranitidin
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Fluvoxamin
- Anticholinerge Arzneimittel: Propiverin
- Andere Arzneimittel (Atorvastatin, Nefazodon, Aprepitant, Ivacaftor)
- Pflanzliche Produkte: Grapefruitsaft, *Echinacea purpurea*, Kurkuma-Rhizom

CYP3A4-Induktoren:

- Rifamycin-Antibiotika: Rifampicin; Rifampicin reduziert die Plasmakonzentration von oralem Midazolam um 96 % bei gesunden Probanden, wobei die psychomotorischen Wirkungen von Midazolam beinahe vollständig verschwinden.
- Antiepileptika: Carbamazepin, Phenytoin; die wiederholte Verabreichung von Carbamazepin oder Phenytoin reduziert die Plasmakonzentration von oralem Midazolam um gut 90 % und verringert die terminale Halbwertszeit um 60 %.
- Reverse-Transkriptase-Inhibitoren: Efavirenz; das Verhältnis von α -Hydroxymidazolam (von CYP3A4 erzeugter Metabolit) ist im Vergleich zu Midazolam um Faktor fünf erhöht, was den Induktionseffekt von Efavirenz auf CYP3A4 bestätigt.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Von Midazolam ist nicht bekannt, dass es die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln verändert.

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und Substanzen, die das zentrale Nervensystem dämpfen, verstärkt wahrscheinlich die Sedierung und Atemdepression.

Solche Sedativa/Hypnotika umfassen Alkohol (einschließlich alkoholhaltige Arzneimittel), Opiate/Opiode (bei Verwendung als Analgetika, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen), Antipsychotika, andere Benzodiazepine, die als Anxiolytika oder Hypnotika verwendet werden, Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat, sedative Antidepressiva, Antihistaminika, Antiepileptika und zentral wirksame Antihypertonika. Midazolam verringert die minimale alveolare Konzentration (MAC) von inhalativen Anästhetika.

Die kombinierte Wirkung von Alkohol und Midazolam sollte unbedingt vermieden werden, und bei der Verabreichung von Midazolam ist Alkoholkonsum unbedingt zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.9).

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Daten zu Midazolam reichen nicht aus, um dessen Sicherheit während der Schwangerschaft zu beurteilen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf eine teratogene Wirkung schließen, jedoch wurde bei anderen Benzodiazepinen eine Fetotoxizität beobachtet. Es liegen keine Daten zur Einnahme von Midazolam während der ersten zwei Trimenen der Schwangerschaft vor.

Es wurde gemeldet, dass die Anwendung/Verabreichung von hohen Dosen Midazolam im letzten Trimenon, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt zu Nebenwirkungen bei Mutter und/oder Fötus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der embryonalen/fetalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen) geführt hat.

Darüber hinaus können Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben, sodass für sie ein gewisses Risiko besteht, Entzugerscheinungen nach der Geburt zu entwickeln.

Deshalb darf Midazolam während der Schwangerschaft bei zwingender Indikation angewendet werden, bei einem Kaiserschnitt ist aber von der Anwendung dieses Mittels abzuraten. Wenn Midazolam aus chirurgischen Gründen am Ende der Schwangerschaft angewendet wird, muss das Risiko für das Neugeborene in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Midazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Stillende Mütter sind darauf hinzuweisen, das Stillen für 24 Stunden nach der Verabreichung von Midazolam zu unterbrechen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Verringerung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

OZASED hat einen erheblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sedierung, anterograde Amnesie, eingeschränkte Aufmerksamkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können eine vorübergehende Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben. Vor der Verabreichung von OZASED muss der Patient ermahnt werden, bis zur vollständigen Erholung nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen. Der Arzt muss entscheiden, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient auf dem Heimweg nach der Entlassung von einem Erwachsenen begleitet wird.

4.8. Nebenwirkungen

Während der Verabreichung von Midazolam wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet, deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar und somit unbekannt ist:

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung - Häufigkeit nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie, Bradykardie. <u>Kounis-Syndrom*</u>
Psychiatrische Erkrankungen	Paradoxe Reaktionen (Unruhe, Erregung, Halluzinationen, Aggressivität, Enthemmung, Dysphorie, unerwünschtes Verhalten, Angst), Schlafstörungen, unwillkürliche Bewegungen, Akathisie, Gang-Instabilität, Zittern.

Erkrankungen des Nervensystems	Anhaltende Sedierung/Übersedierung, Benommenheit, Somnolenz, Schwindel, Ataxie, Vertigo, Dysarthrie, Mundtrockenheit, Speichelfluss, Enurese, Kopfschmerzen, anterograde Amnesie.
Augenerkrankungen	(Im Allgemeinen geringfügig) Verschwommenes Sehen, Diplopie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxämie, vorübergehende Desaturation, Laryngospasmus, Atemdepression, Atemwegsobstruktion, Rasselgeräusche/Atemgeräusche, Schluckauf, Dyspnoe.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, urtikarielle Reaktion, Hautausschlag.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Beeinträchtigte Muskelkontrolle
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ungewöhnliche Müdigkeit, Schwächegefühl
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, Angioödem

***insbesondere nach parenteraler Anwendung**

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Symptome

Wie bei allen Benzodiazepinen kommt es unter Midazolam häufig zu Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Midazolam ist selten lebensbedrohlich, wenn das Präparat allein eingenommen wird, aber eine Überdosierung kann zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, kardiorespiratorischer Depression und in seltenen Fällen zum Koma führen. Die atemdepressiven Wirkungen von Benzodiazepinen sind schwerwiegender bei Patienten mit respiratorischen oder kardialen Erkrankungen oder wenn das Arzneimittel mit anderen Substanzen, die das zentrale Nervensystem dämpfen, einschließlich Alkohol, kombiniert wird.

Behandlung

In den meisten Fällen ist eine Überwachung der Vitalfunktionen erforderlich.

Im Falle einer Überdosierung sollte auf der Intensivstation besonders auf die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen geachtet werden.

Im Falle einer Überdosierung ist Erbrechen herbeizuführen (so bald wie möglich und in jedem Fall innerhalb einer Stunde nach der oralen Verabreichung von Midazolam), wenn der Patient bei Bewusstsein ist. Ist der Patient nicht bei Bewusstsein soll eine Magenspülung mit Schutz der Atemwege erfolgen. Wenn eine Magenspülung nicht effektiv ist, wird empfohlen Aktivkohle zur Verringerung der Resorption zu verabreichen.

Flumazenil, ein Benzodiazepin-Antagonist, wird im Falle einer schweren Intoxikation einhergehend mit Atemdepression oder Koma angewendet. Diese Behandlung darf nur unter engmaschiger Überwachung verabreicht werden. Die Halbwertszeit von Flumazenil ist kurz (etwa eine Stunde), was bedeutet, dass eine Überwachung erforderlich ist, nachdem die Wirkung dieses Arzneimittels nachgelassen hat. Äußerste Vorsicht ist geboten, wenn Flumazenil im Falle einer Überdosierung nach gleichzeitiger Verabreichung verschiedener Arzneimittel bei einem Patienten und bei Patienten mit Epilepsie, die bereits mit Benzodiazepinen behandelt werden, angewendet wird. Flumazenil darf bei Patienten, die trizyklische Antidepressiva oder epileptogene Arzneimittel erhalten, und bei Patienten mit EKG-Anomalien (QRS- oder QT-Verlängerung) nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate, ATC-Code: N05CD08

Wirkmechanismus

Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Die pharmakologischen Wirkungen von Benzodiazepinen resultieren aus reversiblen Wechselwirkungen mit dem γ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor der Benzodiazepine im zentralen Nervensystem, dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Zentralnervensystem.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Midazolam und dessen Metaboliten, die mit denen von anderen Benzodiazepinen vergleichbar sind, umfassen sedative, anxiolytische, amnestische (anterograde Amnesie), hypnotische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkungen.

Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist gekennzeichnet durch eine kurze Wirkdauer aufgrund der schnellen metabolischen Transformation. Die Wirkung von Midazolam wird auf einfache Weise durch den Benzodiazepinrezeptor-Antagonisten Flumazenil umgekehrt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Daten aus veröffentlichten Berichten von Studien bei pädiatrischen Patienten zeigen deutlich, dass orales Midazolam als Sedativum und Anxiolytikum vor einem chirurgischen Eingriff wirkt, der eine Narkose erfordert, sowie bei anderen medizinischen Eingriffen, die eine Sedierung ohne Narkose verlangen.

Es wurden mehrere Studien mit Hunderten von Kindern durchgeführt, die eine mäßige Sedierung vor der anästhetischen Prämedikation oder dem medizinischen Eingriff benötigten. Diese Kinder erhielten eine Einzeldosis von oralem Midazolam (ohne Kombination mit einem anderen Zentralnervensystem-Depressivum). Die maximale Sedierung wurde im Allgemeinen innerhalb von 30 bis 45 Minuten nach der Verabreichung von Midazolam in einer Dosis zwischen 0,25 und 1,0 mg/kg erreicht. Ähnliche Daten ergaben sich im Hinblick auf die anxiolytische Wirkung. Die sedativen Wirkungen wurden bei

Midazolam-Plasmakonzentrationen zwischen 30 und 160 ng/ml und einem EC₅₀-Wert im Bereich zwischen 18 und 171 ng/ml erreicht, je nach verwendeter Methode zur Beurteilung der Sedierung (Daten von Kindern und Erwachsenen).

Eine Studie mit OZASED wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren durchgeführt, die eine Prämedikation benötigten. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit denen der Literatur überein. Sedative und anxiolytische Wirkungen wurden innerhalb von 30 Minuten nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis OZASED von durchschnittlich 0,269 mg/kg und einer Midazolam-Plasmakonzentration zwischen 15 und 65 ng/ml beobachtet. Bei gesunden erwachsenen Probanden wurde ein EC₅₀-Wert von 53,82 ng/ml nach oraler OZASED-Gabe in einer Dosierung von 15 mg (durchschnittlich 0,245 mg/kg) beobachtet. Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche im Nichtnüchternzustand ab 6 Monaten bis 17 Jahren mit Erhalt einer oralen Einzeldosis von OZASED vor.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Midazolam wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert.

Daten aus der Literatur

Die Plasma-Spitzenkonzentration (C_{\max}) wird innerhalb von 30 bis 60 Minuten (T_{\max}) nach oraler Gabe von Midazolam erreicht. Bei gesunden Erwachsenen wurde nach Verabreichung einer Dosis von 15 mg eine C_{\max} zwischen 70 und 154 ng/ml berichtet. Eine C_{\max} im Bereich von 30 bis 200 ng/ml wurde entsprechend der verabreichten Dosis (0,25 bis 1,0 mg/kg) und dem Alter des Kindes (6 Monate bis 17 Jahre) berichtet.

Die Bioverfügbarkeit variiert zwischen 30 und 50 %, je nach Studie und verwendeter oraler Formulierung.

Daten zu OZASED

Bei erwachsenen und jugendlichen Patienten wurde die C_{\max} respektive innerhalb von 35 bis 45 Minuten (mediane T_{\max}) nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von OZASED erreicht. Basierend auf der Populationspharmakokinetik (Pop-PK)-Analyse mit Daten von Erwachsenen und Kindern wird der Großteil von Midazolam innerhalb von 30 Minuten nach OZASED-Gabe resorbiert.

Bei gesunden erwachsenen Probanden wurde nach einer oralen OZASED-Dosis von 15 mg (durchschnittlich 0,245 mg/kg) eine C_{\max} von 113 ng/ml beobachtet. Bei Kindern wurde mit einer OZASED-Dosis von 0,12 bis 0,30 mg/kg eine mittlere C_{\max} von 40,8 ng/ml erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Midazolam beträgt 39,4 % bei Erwachsenen mit Erhalt einer 15-mg-Dosis OZASED.

Verteilung

Die Verteilung von oralem Midazolam im Gewebe erfolgt sehr rasch. In den meisten Fällen ist eine Verteilungsphase nicht offensichtlich, oder sie ist innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach der oralen Verabreichung vollständig erfolgt. Midazolam ist stark lipophil und wird weitgehend verteilt. Midazolam ist stark an Plasmaproteine gebunden (im Bereich von 96 - 98 %), und zwar hauptsächlich an Albumin.

Die Passage von Midazolam in die Zerebrospinalflüssigkeit erfolgt langsam und nicht signifikant. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazentaschranke passiert und langsam in den fetalen Kreislauf gelangt. Geringe Mengen von Midazolam sind in der Muttermilch zu finden.

Daten aus der Literatur

Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt zwischen 1,0 und 2,5 l/kg und bis zu 6,6 l/kg.

Daten zu OZASED

Das Verteilungsvolumen von Midazolam beträgt 4,7 l/kg bei gesunden erwachsenen Probanden.

Basierend auf der Pop-PK-Analyse beträgt das zentrale Verteilungsvolumen bzw. das periphere Verteilungsvolumen bei einem typischen Patienten mit einem Gewicht von 34 kg schätzungsweise 27,9 l bzw. 413 l.

Biotransformation

Midazolam wird fast vollständig durch Biotransformation eliminiert. Midazolam wird vom CYP3A4-Enzym hydroxyliert, und der Hauptmetabolit in Harn und Plasma ist α -Hydroxy-Midazolam. Die Plasmakonzentrationen von α -Hydroxy-Midazolam betragen 30 bis 50 % von denen des Muttermoleküls. Alpha-Hydroxy-Midazolam ist pharmakologisch aktiv und trägt signifikant (etwa 34 %) zu den Wirkungen von oralem Midazolam bei.

Daten aus der Literatur

Nach oraler Verabreichung liegt der First-Pass-Metabolismus der Leber schätzungsweise bei etwa 30 bis 60 %.

Nach oraler Verabreichung an Kinder reicht das Verhältnis der Fläche unter der Kurve (AUC) von α -Hydroxy-Midazolam zu Midazolam von 0,38 bis 0,75.

Daten zu OZASED

Etwa 40 % der Exposition gegenüber α -Hydroxy-Midazolam sind auf den First-Pass-Effekt der Leber zurückzuführen.

Das metabolische Verhältnis beträgt bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen respektive 0,504, 0,364 und 0,313.

Elimination

Bei gesunden erwachsenen Probanden liegt die Plasma-Clearance zwischen 300 und 500 ml/min (bzw. zwischen 4 und 13 ml/min/kg). Midazolam wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden; 60 bis 80 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden und in Form von glukuronidiertem α -Hydroxy-Midazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird unverändert im Urin wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam beträgt etwa 3 Stunden, und die von α -Hydroxy-Midazolam etwa 2 Stunden.

Daten aus der Literatur

Bei Kindern kann die Halbwertszeit sehr unterschiedlich sein und je nach Studie von 0,5 bis 7 Stunden reichen, unabhängig vom Alter des Kindes und der Dosis von Midazolam. Die Plasma-Clearance liegt schätzungsweise zwischen 1,5 und 3,6 l/h/kg.

Daten zu OZASED

Die Halbwertszeit bei Jugendlichen beträgt schätzungsweise 3,6 Stunden. Basierend auf der Pop-PK-Analyse beträgt die Clearance von Midazolam schätzungsweise 34,7 l/h und die Clearance von α -

Hydroxy-Midazolam schätzungsweise 40,6 l/h bei einem typischen Patienten mit einem Gewicht von 34 kg.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Neugeborene und Säuglinge

OZASED wurde bei pädiatrischen Patienten unter 6 Monaten nicht untersucht.

Übergewichtige Patienten

Die mittlere Halbwertszeit von Midazolam ist bei übergewichtigen Patienten größer als bei nicht übergewichtigen Patienten (5,9 Stunden versus 2,3 Stunden). Grund dafür ist eine etwa 50%ige Zunahme des um das Körpergesamtwicht korrigierten Verteilungsvolumens. Es gibt keinen signifikanten Unterschied bei der Plasma-Clearance zwischen über- und normalgewichtigen Patienten. Es kann eine längere Überwachung übergewichtiger Patienten nach dem Eingriff erforderlich sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten verlängert und die Clearance geringer sein als bei gesunden Probanden, und zwar aufgrund des Risikos einer Akkumulation von α -Hydroxy-Midazolam (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist ähnlich wie die von gesunden Probanden. Allerdings sollte orales Midazolam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz länger als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Fertilitätsstudie an Ratten, in der die Tiere das bis zu Zehnfachen der klinischen Dosis erhielten, wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Neben den bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführten Informationen gibt es für den verordnenden Arzt keine weiteren relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Gammadex, Sucralose, Orangengeschmack (enthält vor allem 70 - 80 % Ethanol), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke.

6.2. Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch: 36 Monate.

Nach Anbruch: Arzneimittel nach Anbruch sofort verwenden und danach entsorgen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene 5-ml-Glasampulle (Typ-I-Glas), ein Filterhalm und ein Applikator für die orale Verabreichung, die zusammen in einem eigenen Blister verpackt sind.

Karton mit 1 Ampulle, 1 Filterhalm und 1 Applikator für die orale Verabreichung.

Karton mit 5 Ampullen, 5 Filterhalmen und 5 Applikatoren für die orale Verabreichung.

Karton mit 10 Ampullen, 10 Filterhalmen und 10 Applikatoren für die orale Verabreichung.

Der Applikator für die orale Verabreichung und der Filterhalm sind für den einmaligen Gebrauch. Der Applikator für die orale Verabreichung verfügt über eine **Skalierung in kg Körpergewicht: von 3 kg bis 40 kg, in Schritten von einem kg.**

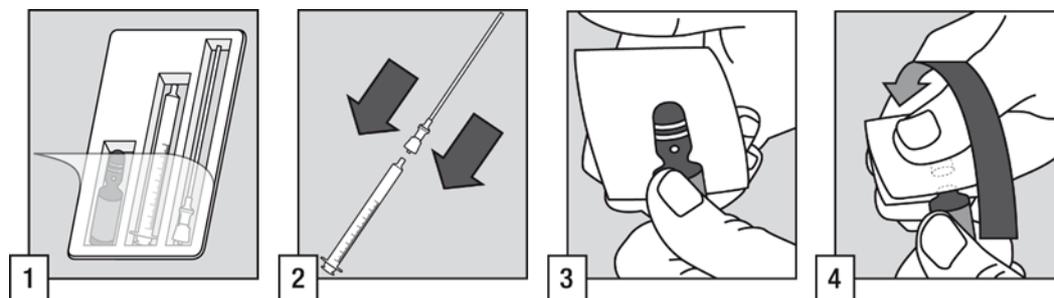
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

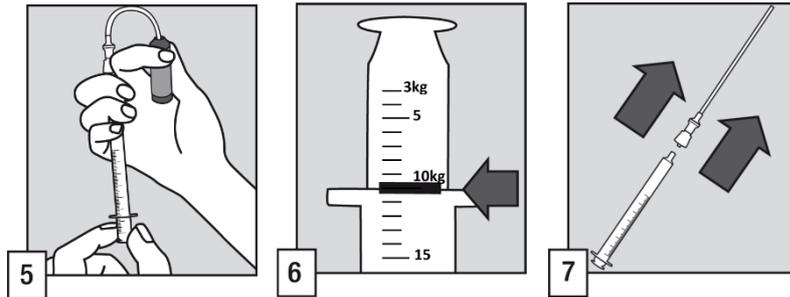
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

OZASED ist nur zum Einnehmen bestimmt.

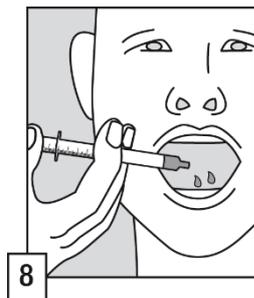
*Hinweise zur sicheren Anwendung der OZASED-Ampulle, des Applikators für die orale Verabreichung und des Filterhalms aus dem Blister. OZASED darf nur mithilfe des zugehörigen, speziellen Applikators für die orale Verabreichung **mit einer Skalierung in kg** verabreicht werden:*



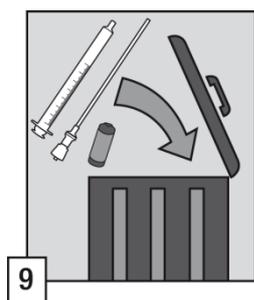
- (1) Zur Verabreichung an den Patienten müssen die Ampulle, der Filterhalm und der Applikator für die orale Verabreichung verwendet werden.
- (2) Verbinden Sie den Filterhalm mit dem Endstück des Applikators für die orale Verabreichung.
- (3) Tippen Sie das obere Ende der Ampulle an, um sicherzustellen, dass die gesamte Flüssigkeit nach unten geflossen ist. Bedecken Sie das obere Ende der Ampulle mit einer Kompresse und legen Sie den Daumen einer Hand auf den weißen Punkt.
- (4) Halten Sie die Ampulle gut fest, wobei der weiße Punkt nach oben und in Ihre Richtung zeigen muss. Drücken Sie den Hals der Ampulle nach hinten, die sich dann leicht öffnen lässt.



- (5) Führen Sie den Filterhalm in die Ampulle ein. Vor Anpassung der Dosis und zur Entfernung von Luft, die sich möglicherweise in dem Filterhalm befindet, wird ein kurzes Pumpen mit dem Applikator (füllen und leeren) der Lösung in der Ampulle empfohlen.
- (6) Halten Sie die Ampulle in aufrechter Position und füllen Sie den Applikator für die orale Verabreichung bis zu dem Teilstrich, der dem **Gewicht des Patienten in Kilogramm (kg)** entspricht. Zur Entnahme der korrekten Dosis richten Sie die Strichmarkierung an der Oberkante der Fingerauflage aus.
- (7) Entfernen Sie den Filterhalm vom Endstück des Applikators für die orale Verabreichung.



- (8) Entleeren Sie den Inhalt des Applikators für die orale Verabreichung in den Mund des Patienten. Die Lösung ist sofort zu schlucken.



- (9) Nach der Verwendung entsorgen Sie die Ampulle, den Filterhalm, den Applikator für die orale Verabreichung und nicht verwendeten Inhalt in einem Behälter, der gemäß den lokalen Anforderungen für kontrollierte Substanzen und pharmazeutisches Zubehör für diesen Zweck bereitgestellt wurde.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PRIMEX PHARMACEUTICALS OY

Mannerheimintie 12 B

00100 Helsinki

FINNLAND

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 139462

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.03.2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung.