

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epistatus® 2,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Epistatus® 5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Epistatus® 7,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Epistatus® 10 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Epistatus 2,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Jede Fertigspritze für orale Verabreichung (0,25 ml) enthält 2,5 mg Midazolam (als Midazolammaleat).

Epistatus 5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Jede Fertigspritze für orale Verabreichung (0,5 ml) enthält 5 mg Midazolam (als Midazolammaleat).

Epistatus 7,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Jede Fertigspritze für orale Verabreichung (0,75 ml) enthält 7,5 mg Midazolam (als Midazolammaleat).

Epistatus 10 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Jede Fertigspritze für orale Verabreichung (1 ml) enthält 10 mg Midazolam (als Midazolammaleat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Epistatus 2,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Wasserfreies Ethanol 49 mg/Dosis

Maltitol-Lösung 169 mg/Dosis

Epistatus 5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Wasserfreies Ethanol 99 mg/Dosis

Maltitol-Lösung 338 mg/Dosis

Epistatus 7,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Wasserfreies Ethanol 148 mg/Dosis

Maltitol-Lösung 506 mg/Dosis

Epistatus 10 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Wasserfreies Ethanol 197 mg/Dosis

Maltitol-Lösung 675 mg/Dosis

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle.

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert 4,8–5,6

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epistatus wird angewendet zur Behandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren.

Epistatus darf von Eltern/Betreuungspersonen nur dann angewendet werden, wenn bei dem Patienten Epilepsie diagnostiziert wurde.

Bei Säuglingen im Alter von 3 bis 6 Monaten soll die Behandlung in einer Klinik erfolgen, in der Überwachungsmöglichkeiten und eine entsprechende Reanimationsausrüstung vorhanden sind. Siehe Abschnitt 4.4.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Standarddosen sind nachstehend angegeben:

Altersbereich	Dosis	Farbliche Kennzeichnung der Verpackung
3 bis 6 Monate (im Krankenhaus)	2,5 mg (0,25 ml)	Gelb
> 6 Monate bis < 1 Jahr	2,5 mg (0,25 ml)	Gelb
1 Jahr bis < 5 Jahre	5 mg (0,5 ml)	Blau
5 Jahre bis < 10 Jahre	7,5 mg (0,75 ml)	Violett
10 Jahre bis < 18 Jahre	10 mg (1 ml)	Orange

Die Betreuungspersonen dürfen nur eine einzige Midazolam-Dosis anwenden. Wenn sich der Krampfanfall nicht innerhalb kurzer Zeit nach Anwendung von Midazolam legt, muss unter Berücksichtigung der vorherigen Anweisungen des verschreibenden Arztes oder der örtlichen Richtlinien notfallmedizinische Hilfe gerufen werden. Die leere Fertigspritze muss dem Arzt bzw. medizinischen Fachpersonal zur Information über die/das vom Patienten erhaltene Dosis/Arzneimittel übergeben werden.

Nach der Anwendung von Midazolam müssen die Patienten von einer Betreuungsperson beaufsichtigt werden, die beim Patienten bleibt.

Eine zweite bzw. Wiederholungs-dosis bei erneutem Auftreten von Krampfanfällen nach initialem Ansprechen darf nicht ohne vorherigen ärztlichen Rat gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde über keine Studien zur Wirksamkeit von Midazolam bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet. Mehrfache Dosen von Midazolam bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können zu einer verzögerten Elimination von Midazolam und einer verlängerten Wirkung führen. Bei der Behandlung eines akuten epileptischen Anfalls mit einer Einzeldosis oder zwei Dosen Midazolam ist es jedoch unwahrscheinlich, dass es zu einer Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten und zu einer Verlängerung von klinisch signifikanten pharmakologischen Wirkungen kommt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde über keine Studien zur Wirksamkeit von Midazolam bei Kindern mit chronisch eingeschränkter Leberfunktion berichtet.

Bei eingeschränkter Leberfunktion kommt es zu einer Abnahme der Clearance von Midazolam und einer nachfolgenden Verlängerung der terminalen Halbwertszeit. Daher können die klinischen Wirkungen stärker und länger anhaltend sein, so dass nach Anwendung von Midazolam an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine sorgfältige Überwachung der klinischen Wirkungen und der Vitalparameter empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Epistatus ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Adipositas

Es wurde über keine Studien zur Wirksamkeit von Midazolam bei fettleibigen Kindern berichtet. Daher liegen keine Daten vor.

Schwerkranke Patienten

Es wurde über keine Studien zur Wirksamkeit von Midazolam bei schwerkranken Kindern berichtet.

Herzinsuffizienz

Es wurde über keine Studien zur Wirksamkeit von Midazolam bei Kindern mit Herzinsuffizienz berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Midazolam bei Kindern im Alter von 0 bis 3 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Epistatus ist zur Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen. Es darf nur im Mund angewendet werden.

Ungefähr die Hälfte der verschriebenen Dosis wird über einen Zeitraum von 2–3 Sekunden mittels der mitgelieferten Fertigspritze für orale Verabreichung in jede Wangentasche (Raum zwischen Zahnfleisch und Wange) eingebracht. Eine laryngotracheale Anwendung muss vermieden werden, um ein versehentliches Einatmen der Lösung zu vermeiden. Wenn es besonders schwierig ist, die Spritze in der Wangentasche zu platzieren, ist die gesamte Dosis über einen Zeitraum von 4 bis 5 Sekunden in nur eine Wangentasche einzubringen.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Myasthenia gravis

Schwere respiratorische Insuffizienz

Schlafapnoe-Syndrom

Stark eingeschränkte Leberfunktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder im Alter von 3 bis 6 Monaten

Aufgrund des bei jüngeren Kindern höheren Metabolit/Muttersubstanz-Quotienten kann in der Altersgruppe von Säuglingen zwischen 3 und 6 Monaten eine verzögert auftretende Atemdepression infolge hoher aktiver Metabolitenkonzentrationen nicht ausgeschlossen werden. Daher soll die Anwendung von Epistatus in der Altersgruppe von Säuglingen zwischen 3 und 6 Monaten nur unter ärztlicher Aufsicht und in einer Einrichtung erfolgen, in der eine entsprechende Reanimationsausrüstung vorhanden ist und in der die Atemfunktion überwacht werden kann und im Bedarfsfall Geräte zur Atmungsunterstützung vorhanden sind.

Respiratorische Insuffizienz

Midazolam muss bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da Midazolam die Atmung weiter dämpfen kann.

Veränderte Elimination von Midazolam

Midazolam ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, eingeschränkter Leber- oder

Herzfunktion mit Vorsicht anzuwenden. Midazolam kann bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder eingeschränkter Leberfunktion akkumulieren, während es bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion zu einer verminderten Clearance von Midazolam kommen kann.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Benzodiazepinen

Geschwächte Patienten sind gegenüber den ZNS-Wirkungen von Benzodiazepinen anfälliger (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Epistatus und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln (wie z.B. Epistatus) zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Epistatus zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer soll so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuungspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Anamnese von Alkohol- und Drogenmissbrauch

Die Anwendung von Midazolam soll bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch vermieden werden.

Amnesie

Midazolam kann eine anterograde Amnesie verursachen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Maltitol

Epistatus enthält Maltitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Ethanol

Epistatus 2,5 mg enthält 49 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosis.

Die Menge pro Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Epistatus 5 mg enthält 99 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosis.

Die Menge pro Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 3 ml Bier oder 1 ml Wein.

Epistatus 7,5 mg enthält 148 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosis.

Die Menge pro Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 4 ml Bier oder 2 ml Wein.

Epistatus 10 mg enthält 197 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosis.

Die Menge pro Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 5 ml Bier oder 2 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midazolam wird durch das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym (CYP3A4) metabolisiert. CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren haben das Potential, die Plasmakonzentrationen und in der Folge die Wirkungen von Midazolam zu erhöhen bzw. zu vermindern und erfordern dadurch eine entsprechende Dosisanpassung. Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren bzw. -Induktoren sind bei oraler Gabe von Midazolam ausgeprägter als bei Anwendung

in der Mundhöhle oder parenteraler Anwendung, da CYP3A4-Enzyme auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorhanden sind.

Nach Anwendung in der Mundhöhle ist nur die systemische Clearance betroffen. Nach einmaliger Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle wirkt sich die CYP3A4-Hemmung auf die maximale klinische Wirkung nur geringfügig aus, während die Wirkdauer verlängert sein kann. Daher wird bei der Anwendung von Midazolam zusammen mit einem CYP3A4-Inhibitor selbst nach nur einmaliger Anwendung eine sorgfältige Überwachung der klinischen Wirkungen und Vitalparameter empfohlen.

Anästhetika und Narkoanalgetika

Fentanyl kann die Clearance von Midazolam verringern.

Antiepileptika

Die gleichzeitige Anwendung mit Midazolam kann eine verstärkte Sedierung oder Atem- oder Herz-Kreislauf-Depression verursachen. Midazolam kann mit anderen in der Leber abgebauten Arzneimitteln, z. B. Phenytoin, in Wechselwirkung treten und zu einer Wirkungsverstärkung führen.

Dopaminerge Arzneimittel

Midazolam kann eine Hemmung von Levodopa verursachen.

Muskelrelaxantien

Zum Beispiel Baclofen.

Midazolam kann eine Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxantien mit ausgeprägteren ZNS-dämpfenden Wirkungen verursachen.

Nabilon

Die gleichzeitige Anwendung mit Midazolam kann eine verstärkte Sedierung oder eine Atem- und Herz-Kreislauf-Depression verursachen.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Epistatus mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-depressiven Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollen begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Ulkusbehandlung angewendete Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass Cimetidin, Ranitidin und Omeprazol die Clearance von Midazolam und anderen Benzodiazepinen verringern und somit deren Wirkung verstärken können.

Xanthine

Der Metabolismus von Midazolam und anderen Benzodiazepinen wird durch Xanthine beschleunigt.

CYP3A4-Inhibitoren

Arzneimittelwechselwirkungen, die nach Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle beobachtet wurden, ähneln wahrscheinlich mehr den Wechselwirkungen nach intravenöser Gabe als denen nach oraler Gabe von Midazolam.

Nahrungsmittel und Getränke

Grapefruitsaft reduziert die Clearance von Midazolam und verstärkt dessen Wirkung.

Azol-Antimykotika

- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenös angewendetem Midazolam um das 5-Fache, während sich die terminale Halbwertszeit um etwa das 3-Fache verlängerte.
- Voriconazol erhöhte die Exposition gegenüber intravenös angewendetem Midazolam um das 3-Fache, während sich seine Eliminationshalbwertszeit um etwa das 3-Fache verlängerte.
- Fluconazol und Itraconazol erhöhten beide die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um das 2- bis 3-Fache. Dies ging mit einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-Fache bei Itraconazol bzw. um das 1,5-Fache bei Fluconazol einher.

- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenös angewendetem Midazolam um etwa das 2-Fache.

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um das 1,6- bis 2-Fache, verbunden mit einer Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-Fache.
- Clarithromycin erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um das bis zu 2,5-Fache, was mit einer Erhöhung der terminalen Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-Fache verbunden war.

HIV-Proteasehemmer Saquinavir und andere HIV Proteasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung mit Proteasehemmern kann zu einem starken Anstieg der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir-geboostertem Lopinavir stiegen die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um das 5,4-Fache an, und dies ging mit einer ähnlichen Verlängerung der terminalen Halbwertszeit einher.

Kalziumkanalblocker

Diltiazem: Eine Einzeldosis Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentration von intravenös angewendetem Midazolam um etwa 25 % und verlängerte die terminale Halbwertszeit um 43 %.
Verapamil: Verapamil erwies sich als Inhibitor von CYP3A4-Enzymen. Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Midazolam erhöhen.

Verschiedene Arzneimittel

Atorvastatin zeigte einen 1,4-Fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren

Rifampicin (einmal täglich 600 mg über 7 Tage) verringerte die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um etwa 60 %. Die terminale Halbwertszeit nahm um etwa 50–60 % ab.

Pflanzliche Arzneimittel

Johanniskraut bewirkte eine Abnahme der Plasmakonzentration von Midazolam um etwa 20–40 %, die mit einer Abnahme der terminalen Halbwertszeit von etwa 15–17 % einherging. Abhängig von dem jeweils spezifischen Johanniskrautextrakt kann die CYP3A4-induzierende Wirkung variieren.

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, bewirkt wahrscheinlich eine verstärkte Sedierung und Atemdepression.

Zu den Beispielen gehören Opiatderivate (wenn sie als Analgetika, Antitussiva oder in der Substitutionstherapie eingesetzt werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine angewendet als Anxiolytika oder Hypnotika (siehe Abschnitt 4.4), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat, sedierende Antidepressiva, ältere H₁-Antihistaminika und zentral wirkende Antihypertensiva.

Alkohol (einschließlich alkoholhaltiger Arzneimittel) kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Bei Anwendung von Midazolam soll Alkoholgenuss unbedingt vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Disulfiram:

Epistatus enthält eine geringe Menge Alkohol und soll daher nicht zusammen mit Disulfiram angewendet werden.

Midazolam senkt die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

Die Wirkung von CYP3A4-Inhibitoren kann bei Säuglingen stärker ausfallen, da ein Teil der durch die in der Mundhöhle angewendeten Dosis wahrscheinlich geschluckt und im Magen-Darm-Trakt

resorbiert wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Midazolam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde beim Menschen eine Fetotoxizität beobachtet. Für die beiden ersten Trimester der Schwangerschaft liegen keine Daten zu exponierten Schwangerschaften vor.

Bei Anwendung hoher Dosen von Midazolam im letzten Trimenon der Schwangerschaft oder während der Geburt wurde über die Auslösung maternaler oder fetaler Nebenwirkungen berichtet (Aspirationsgefahr von Flüssigkeiten und Mageninhalt während der Geburt bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen).

Midazolam kann während der Schwangerschaft bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei Anwendung von Midazolam im letzten Trimenon ist das Risiko für das Neugeborene zu berücksichtigen.

Stillzeit

Midazolam wird in geringen Mengen (zu 0,6 %) in die Muttermilch ausgeschieden. Daher muss nach Gabe einer einmaligen Dosis Midazolam nicht zwingend abgestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Epistatus hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen (einschließlich Fahrrad fahren) und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Nachdem ein Patient Midazolam erhalten hat, muss er darauf hingewiesen werden, dass er kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nach veröffentlichten klinischen Studien wurde Midazolam bei etwa 446 Kindern mit Krampfanfällen in der Mundhöhle angewendet. Atemdepression tritt mit einer Rate von bis zu 5 % auf; dies ist jedoch sowohl eine bekannte Komplikation von Krampfanfällen als auch mit der Anwendung von Benzodiazepin verbunden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In nachfolgender Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, über deren Auftreten bei Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle bei Kindern im Rahmen klinischer Studien sowie nach Markteinführung berichtet wurde.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird folgendermaßen klassifiziert:

Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)
Sehr selten	($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Halluzinationen*, Agitiertheit* Sehr selten: Aggressivität*, Bewegungsstörungen*, tätlicher Angriff* Nicht bekannt: Zornausbrüche*, Verwirrtheit*, Feindseligkeit*, euphorische Stimmung*
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Sedierung, Somnolenz, Bewusstseinstäubung, Atemdepression, Ataxie*, Schwindel*, Kopfschmerzen* Gelegentlich: Anterograde Amnesie* Sehr selten: Krampfanfälle*, paradoxe Reaktionen*
Herzerkrankungen	Sehr selten: Bradykardie*, Herzstillstand*, Blutdruckabfall*, Vasodilatation*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt: Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten: Apnoe*, Dyspnoe* Nicht bekannt: Laryngospasmus*, Atemstillstand*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit und Erbrechen Sehr selten: Obstipation*, Mundtrockenheit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich: Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria Nicht bekannt: Angioödem**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit* Sehr selten: Schluckauf*
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion*

* Diese Nebenwirkungen, die auch bei Anwendung in der Mundhöhle relevant sein könnten, wurden bei Injektion von Midazolam bei Kindern und/oder Erwachsenen berichtet.

** Nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei mit Benzodiazepinen behandelten Patienten wurde über Stürze und Frakturen berichtet. Das Risiko von Stürzen und Frakturen ist bei Patienten, die gleichzeitig Sedativa (einschließlich alkoholischer Getränke) einnehmen, und bei älteren Menschen erhöht.

Das Risiko lebensbedrohlicher Zwischenfälle ist bei Patienten mit vorbestehender respiratorischer Insuffizienz oder eingeschränkter Herzfunktion erhöht, insbesondere bei hochdosierter Gabe (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine Überdosierung mit Midazolam kann bei Patienten mit vorbestehender respiratorischer oder kardialer Insuffizienz oder in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln (einschließlich Alkohol) lebensbedrohlich sein.

Symptome

Eine Überdosis von Benzodiazepinen führt in der Regel zu verschieden stark ausgeprägter Dämpfung des ZNS, von Schläfrigkeit bis hin zum Koma. In leichten Fällen umfassen die Symptome Schläfrigkeit, geistige Verwirrtheit und Lethargie. In schwerwiegenderen Fällen kann es auch zu Ataxie, verringertem Muskeltonus, Blutdruckabfall und Atemdepression sowie selten zum Koma und sehr selten zu einem tödlichen Verlauf kommen.

Behandlung

Bei jedem Arzneimittel ist bei der Behandlung einer Überdosierung an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation zu denken.

Nach einer Überdosis von oral angewendetem Midazolam sollte Erbrechen induziert werden (innerhalb von einer Stunde), sofern der Patient wach ist, oder unter Schutz der Atemwege eine Magenspülung durchgeführt werden, wenn der Patient bewusstlos ist. Wenn eine Magenentleerung nicht sinnvoll ist, sollte zur Verminderung der Resorption Aktivkohle angewendet werden. Unter Intensivbedingungen ist insbesondere auf die Atem- und Herz-Kreislauf-Funktionen zu achten.

Flumazenil kann als Antidot hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate,
ATC-Code: N05CD08.

Wirkmechanismus

Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit. Der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Ringsystems ermöglicht es Midazolam, mit Säuren Salze zu bilden. Diese ergeben eine stabile Lösung, die für die Anwendung in der Mundhöhle geeignet ist.

Pharmakodynamische Wirkung

Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund rascher Verstoffwechslung durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam besitzt eine antikonvulsive Wirkung. Es entfaltet außerdem eine sedierende und schlafinduzierende Wirkung von hoher Intensität, sowie eine angstlösende und muskelrelaxierende Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In 5 Kontroll-Studien mit rektal angewendetem Diazepam als Kontrollbehandlung und 2 Studien versus intravenös angewendetem Diazepam mit insgesamt 435 Kindern, bei denen Midazolam über die Mundhöhle angewendet wurde, wurde bei 65 % bis 100 % der Kinder, die Midazolam durch Anwendung in der Mundhöhle erhielten, innerhalb von 10 Minuten ein Sistieren sichtbarer Anzeichen der Krampfanfälle beobachtet.

Darüber hinaus wurde in 3 der Studien bei 56 % bis 100 % der Patienten innerhalb von 10 Minuten ein Sistieren sichtbarer Anzeichen der Krampfanfälle ohne ein Wiederauftreten innerhalb von 1 oder 2 Stunden nach der Anwendung beobachtet. Häufigkeit und Schweregrad der im Rahmen der veröffentlichten klinischen Studien für Midazolam bei Anwendung in der Mundhöhle berichteten Nebenwirkungen waren vergleichbar mit den Nebenwirkungen, über die in der Vergleichsgruppe berichtet wurde, die rektal angewendetes Diazepam erhielt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Studie simulierte pharmakokinetische Parameter für die empfohlene Dosierung bei Kindern zwischen 3 Monaten und unter 18 Jahren sind nachstehend in tabellarischer Form dargestellt:

Dosis	Alter	Parameter	Mittelwert	Standardabweichung (SD)
2,5 mg	3 M. < 1 J.	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	1 J. < 5 J.	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 J. < 10 J.	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 J. < 18 J.	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	189	96
		C _{max} (ng/ml)	87	44

Resorption

Midazolam wird rasch über die Mundschleimhaut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Midazolam bei Anwendung in der Mundhöhle etwa 75 %. Die Bioverfügbarkeit von in der Mundhöhle angewendetem Midazolam wurde bei Kindern mit schwerer Malaria und Konvulsionen auf 87 % geschätzt.

Verteilung

Midazolam ist hoch lipophil und verteilt sich extensiv. Das Verteilungsvolumen im Steady-State nach Anwendung in der Mundhöhle wird auf 5,3 l/kg geschätzt.

Midazolam wird zu etwa 96 – 98 % an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in unbedeutenden

Mengen in den Liquor cerebrospinalis über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den fetalen Kreislauf gelangt. In der Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

Biotransformation

Midazolam wird fast vollständig durch Biotransformation eliminiert. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30 – 60 % geschätzt. Midazolam wird durch das CYP3A4-Isoenzym hydroxyliert und zu einem aktiven Metaboliten, 1-Hydroxymidazolam, und 2 Nebenmetaboliten, 4-Hydroxymetabolit und 1,4-Hydroxymetabolit, metabolisiert.

Basierend auf dem mittleren AUC-Verhältnis des 1-Hydroxymidazolam-Metaboliten zu Midazolam nach Anwendung in der Mundhöhle bei Kindern, werden 46 % von Midazolam in 1-Hydroxymidazolam umgewandelt, wobei die geschätzte Halbwertszeit 0,84 Stunden beträgt. Bei jüngeren Kindern war der Metabolit/Muttersubstanz-Quotient tendenziell höher.

In einer Bioverfügbarkeitsstudie von Epistatus betrug das Umwandlungsverhältnis bei gesunden Erwachsenen 22 %, bei einer geschätzten Halbwertszeit von 2,7 Stunden. Veröffentlichten Daten zufolge werden 50–70 % von Midazolam mit einer geschätzten Halbwertszeit von 1–3 Stunden in den Primärmetaboliten umgewandelt. Diese unterschiedlichen Werte können durch die hohe inhärente pharmakokinetische Variabilität von Midazolam erklärt werden.

Elimination

Bei Kindern über 12 Monaten wurde eine Halbwertszeit von parenteral angewendetem Midazolam von 0,8 bis 1,8 Stunden angegeben. was ähnlich oder kürzer ist als bei Erwachsenen (von 1,7 bis 2,6 Stunden). Die Plasma-Clearance bei Kindern über 12 Monate betrug 4,7 bis 19,7 ml/min/kg, was ähnlich oder höher ist als bei Erwachsenen (Bereich 6,4 bis 11,0 ml/min/kg). Diese Unterschiede decken sich mit der erhöhten metabolischen Clearance bei Kindern, die auch nach intravenöser und rektaler Anwendung beobachtet wurde. Midazolam wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (60–80 % der injizierten Dosis) und als Glucuronid-konjugiertes 1-Hydroxymidazolam wiedergefunden.

Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderter Wirkstoff im Urin wiedergefunden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von 1-Hydroxymidazolam betrug bei gesunden Erwachsenen 5,6 Stunden.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit länger als bei nicht-adipösen (5,9 gegenüber 2,3 Stunden). Zurückzuführen ist dies auf eine etwa 50%-ige Zunahme des um das Körpergesamtwicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance ist bei adipösen und nicht-adipösen Patienten nicht nennenswert verschieden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten gegenüber gesunden Probanden verlängert und die Clearance vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist der bei gesunden Probanden vergleichbar.

Schwerkranke Patienten

Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das 6-Fache verlängert.

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

Akkumulation von Midazolam nach wiederholten Dosen

Bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation führten wiederholte intravenös angewendete Dosen von Midazolam über 4 bis 6 Tage zu einer deutlichen Akkumulation und einer längeren Sedierung und Atemdepression (die eine längere Beatmung erfordert). Die terminalen Halbwertszeiten von

Midazolam lagen zwischen 8,9 und 19,4 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer bei Ratten durchgeführten Fertilitätsstudie wurden bei Tieren, denen das bis zu 10-Fache der klinischen Dosis verabreicht wurde, keine negativen Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Neben den bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Informationen gibt es für den verschreibenden Arzt keine weiteren relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreies Ethanol
Saccharin-Natrium
Glycerol
gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Maltitol-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

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

Epistatus ist in einer 1-ml-Fertigspritze mit verschiedenen Füllvolumina (0,25 ml / 0,5 ml / 0,75 ml oder 1 ml für die Dosen 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg und 10 mg) verfügbar.

Die 1-ml-Fertigspritze für orale Verabreichung besteht aus einem COP (zyklischen Olefin Polymer)-silikonisierten Zylinder, einem thermoplastischen Elastomer-Kolbenstopfen und einer bernsteinfarbenen COP Schutzkappe.

Das Arzneimittel ist als Einzeldosispackung in einem manipulationssicheren Polypropylen-Behältnis (Farbe siehe unten) erhältlich, das eine Spritze mit 0,25 ml / 0,5 ml / 0,75 ml oder 1 ml des Arzneimittels enthält.

Epistatus 2,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Gelbes Spritzenetikett, Spritze verpackt in einem gelben Polypropylen-Behältnis.

Epistatus 5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Blaues Spritzenetikett, Spritze verpackt in einem blauen Polypropylen-Behältnis.

Epistatus 7,5 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

Violettes Spritzenetikett, Spritze verpackt in einem violetten Polypropylen-Behältnis.

Epistatus 10 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle
Oranges Spritzenetikett, Spritze verpackt in einem orangen Polypropylen-Behältnis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

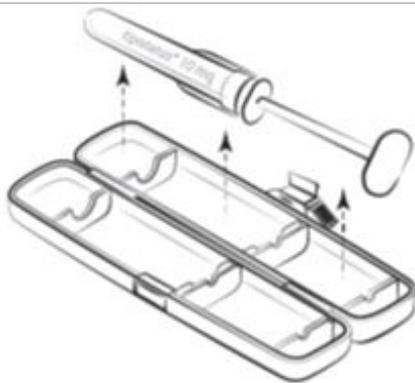
Art der Anwendung

Epistatus ist zur Anwendung in der Mundhöhle bestimmt.
Es darf nur im Mund angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels zu ergreifen sind:

- Nicht anwenden, wenn die Lösung nicht klar ist (wenn die Lösung z. B. trüb ist oder weiße Partikel vorhanden sind).
- Die bernsteinfarbene Schutzkappe vor der Anwendung entfernen.
- An der Fertigspritze für orale Verabreichung dürfen keinerlei Nadeln oder sonstige Vorrichtungen angebracht werden.
- Bei der Anwendung dieses Arzneimittels ist Vorsicht geboten, um das Risiko einer Erstickung des Patienten zu vermeiden.

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, siehe nachstehend.



Schritt 1

Ziehen Sie am manipulationssicheren Verschluss an der Seite des Polypropylen-Behältnisses, öffnen Sie es und nehmen Sie die Spritze heraus.



Schritt 2

Halten Sie die durchsichtigen Griffflächen fest und entfernen Sie die bernsteinfarbene Schutzkappe, indem Sie diese gegen den Uhrzeigersinn drehen.



Schritt 3

Drücken Sie die Wange des Patienten mit Finger und Daumen leicht zusammen und ziehen Sie sie nach außen. Stecken Sie die Spitze der Spritze hinten in den Bereich zwischen der Innenseite der Wange und dem unteren Zahnfleischrand (Wangentasche).



Schritt 4

Bringen Sie etwa die Hälfte der Lösung langsam in die Wangentasche auf der einen Seite des Mundes ein. Die andere Hälfte der Dosis bringen Sie dann langsam auf der anderen Seite ein, indem Sie den Spritzenkolben bis zum Anschlag herunterdrücken. Wenn es sich als besonders schwierig erweist, die Spritze in einer Wangentasche zu platzieren, bringen Sie die gesamte Dosis über eine Dauer von 4–5 Sekunden in die andere Wangentasche ein. Spritze und Kappe sicher entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2,5 mg: Z.Nr.: 141769

5 mg: Z.Nr.: 141770
7,5 mg: Z.Nr.: 141771
10 mg: Z.Nr.: 140378

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Dezember 2020 (2,5 mg)/ 31.07.2023 (5 mg, 7,5 mg, 10 mg)

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

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