

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OZALIN 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 2 mg Midazolam.

Jede 5 ml Ampulle 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)

gamma-Cyclodextrin (400 mg pro Ampulle und weniger als die zulässige Tagesexposition von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag bei der empfohlenen Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

OZALIN wird angewendet bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen ab 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

OZALIN sollte nur von medizinischem Fachpersonal gegeben werden.

Vor der Sedierung sollten die allgemeinen Richtlinien für den Nüchternzustand befolgt werden.

Dosierung

Die Dosis muss dem Gewicht des Patienten angepasst werden.

OZALIN sollte bei Kinder und Jugendliche ab sechs Monaten in einer Einzeldosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht eingenommen werden. Eine weitere, direkt nachfolgende Dosis wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Bei übergewichtigen Kindern und Jugendliche sollte die Dosis entsprechend dem tatsächlichen Körpergewicht gegeben werden, bis zu der Obergrenze von 20 mg.

Die Dosis muss dem Gewicht des Patienten angepasst werden. Auf der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen befindet sich eine Skalierung **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

Für Patienten über 40 kg Körpergewicht sind 2 Ampullen erforderlich. Die einer Ampulle zu entnehmende minimale Dosis sollte einer Dosis für 3 kg entsprechen. Für Patienten mit einem Gewicht von 41 und 42 kg, die mehr als eine Ampulle benötigen, wird eine niedrigere Dosis als für 40 kg aus der ersten Ampulle entnommen 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

OZALIN sollte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, 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 Anwendung von Midazolam eine sorgfältige Überwachung dieser Wirkungen und der Vitalzeichen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

OZALIN ist nur zum Einnehmen bestimmt und sollte mithilfe der speziellen Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einer Skalierung in kg angewendet werden.

OZALIN sollte etwa 30 Minuten vor dem Eingriff oder der Narkose angewendet werden.

Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und die Filterkanüle sind Einwegartikel zur Entnahme und Verabreichung.

Nach der Anwendung sind die Ampulle, die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und die Filterkanüle zu entsorgen.

Vollständige Hinweise zur Handhabung finden sich in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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 sollte nur durch medizinisches Fachpersonal in einer Umgebung angewendet 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 wurden schwere kardiorespiratorische Nebenwirkungen berichtet. Diese umfassten Atemdepression, Apnoe, Atemstillstand und/oder Herzstillstand. Diese lebensbedrohlichen Vorfälle sind bei einer hohen Dosierung wahrscheinlicher.

Anwendung bei Patienten mit hohem Risiko

Midazolam sollte bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, weil es eine Atemdepression verschlimmern kann.

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

Orales Midazolam sollte bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand mit Vorsicht angewendet werden, da sie gegenüber den Wirkungen von Benzodiazepinen auf das zentrale Nervensystem empfindlicher sind.

Veränderung der Elimination von Midazolam

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

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

Die kombinierte Anwendung von Midazolam und Alkohol und/oder Arzneimitteln, die das zentrale Nervensystem dämpfen, sollte vermieden werden. 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

Wie andere Benzodiazepine sollte Midazolam bei Patienten mit Alkoholismus oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte vermieden werden.

Amnesie

Midazolam verursacht eine anterograde Amnesie.

Bedingungen für die Entlassung

Patienten, die Midazolam erhalten haben, sollten bei der Entlassung von einem Erwachsenen begleitet werden und 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 Körpergewicht (mit einer maximalen Einzeldosis von 20 mg) beträgt die Menge an gamma-Cyclodextrin 10 mg/kg Körpergewicht (mit einer maximalen Einzeldosis von 800 mg). Diese Menge an gamma-Cyclodextrin liegt unter der zulässigen Tagesexposition (200 mg/kg Körpergewicht/Tag und 20 mg/kg Körpergewicht/Tag für Kinder, die jünger als 2 Jahre sind). Selbst bei einer versehentlichen Dosierung von OZALIN mit 0,5 mg/kg Körpergewicht würde daher die Menge an gamma-Cyclodextrin nicht die zulässige Tagesexposition überschreiten.

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

Dieses Arzneimittel enthält 17,4 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosiereinheit, Ampulle mit 5 ml, entsprechend 3,5 mg/ml (Ethanol/Lösung) oder 0,32 % w/v.

Die Menge Ethanol in 1 Ampulle mit 5 ml dieses Arzneimittels (17,4 mg) entspricht 0,2 ml Wein. Die Menge Ethanol in 2 Ampullen mit 5 ml dieses Arzneimittels (34,8 mg) entspricht 0,4 ml Wein bei der maximalen Dosierung von 20 mg Midazolam.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen..

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Arzneimittel-Wechselwirkungen

Da Midazolam primär durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert wird, können Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 die Plasmakonzentrationen erhöhen oder verringern, weshalb die klinischen Wirkungen von Midazolam erhöht oder verringert sein können und dessen Wirkdauer

verlängert oder verkürzt. Deshalb wird nach der Anwendung 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 Anwendung 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 Anwendung in Tablettenform um 30 %.
- Kalziumkanalblocker: Diltiazem, Verapamil; Verapamil bzw. Diltiazem vervielfachen die Plasmakonzentration von oralem Midazolam um den Faktor 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 den Faktor 3,3 nach 80 mg/Tag Aprepitant, und die terminale Halbwertszeit um etwa den Faktor 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 Anwendung von Carbamazepin oder Phenytoin reduziert die Plasmakonzentration von oralem Midazolam um 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 Anwendung von Midazolam mit anderen Sedativa/Hypnotika und Arzneimitteln, die das zentrale Nervensystem dämpfen, verstärkt wahrscheinlich die Sedierung und Atemdepression.

Solche Sedativa/Hypnotika umfassen Alkohol (einschließlich alkoholhaltige Arzneimittel), Opiate/Opioide (bei Anwendung als Analgetika, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen),

Antipsychotika, andere Benzodiazepine, die als Anxiolytika oder Hypnotika angewendet 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 Anwendung von Midazolam ist Alkoholkonsum unbedingt zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 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 Verabreichung von hohen Dosen Midazolam im letzten Trimenon, während der Geburt oder bei Gabe zur Narkoseeinleitung bei Kaiserschnitt zu Nebenwirkungen bei Mutter oder Fötus (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der 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, Entzugserscheinungen 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 sollten darauf hingewiesen werden, das Stillen für 24 Stunden nach der Einnahme 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

OZALIN hat einen großen 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 Anwendung von OZALIN muss der Patient ermahnt werden, bis zur vollständigen Erholung kein Fahrzeug zu führen 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 Anwendung von Midazolam wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet, deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar und somit nicht bekannt ist:

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung - Häufigkeit nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie, Bradykardie.
Psychiatrische Erkrankungen	Paradoxe Reaktionen (Agitiertheit, 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

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Arzneimittel 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 sollte Erbrechen herbeigeführt werden (so bald wie möglich und in jedem Fall innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von Midazolam), wenn der Patient bei Bewusstsein ist, oder es sollte eine Magenspülung mit Schutz der Atemwege erfolgen, wenn der Patient nicht bei Bewusstsein ist. Wenn eine Magenspülung nicht effektiv ist, sollte Aktivkohle zur Verringerung der Resorption angewendet werden.

Flumazenil, ein Benzodiazepin-Antagonist, wird im Falle einer schweren Intoxikation einhergehend mit Atemdepression oder Koma angewendet. Diese Behandlung sollte nur unter engmaschiger Überwachung angewendet 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 Anwendung verschiedener Arzneimittel bei einem Patienten und bei Patienten mit Epilepsie, die bereits mit Benzodiazepinen behandelt werden, angewendet wird. Flumazenil sollte 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: Benzodiazepine
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 kann leicht durch den Benzodiazepinrezeptor-Antagonisten Flumazenil aufgehoben werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Es wurden mehrere Studien mit Hunderten von Kindern durchgeführt, die eine mäßige Sedierung vor einer Narkose oder einem medizinischen Eingriff benötigten. Diese Kinder erhielten eine Einzeldosis von oralem Midazolam (ohne Kombination mit einem anderen Arzneimittel, das das Zentralnervensystem dämpft). Die maximale Sedierung wurde im Allgemeinen innerhalb von 30 bis 45 Minuten nach der Anwendung von Midazolam in einer Dosis zwischen 0,25 und 1,0 mg/kg Körpergewicht 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 OZALIN 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 Anwendung einer Einzeldosis OZALIN 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 OZALIN-Gabe in einer Dosierung von 15 mg (durchschnittlich 0,245 mg/kg) beobachtet. Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche ab 6 Monaten bis 17 Jahren im Nichtnüchternzustand, die eine orale Einzeldosis von OZALIN erhalten haben, vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Midazolam wird nach oraler Anwendung 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 konnte nach Verabreichung einer Dosis von 15 mg eine $C_{\max}$ zwischen 70 und 154 ng/ml festgestellt werden. In Abhängigkeit von der verabreichten Dosis (0,25 bis 1,0 mg/kg) und dem Alter des Kindes (6 Monate bis 17 Jahre) wurde eine $C_{\max}$ zwischen 30 und 200 ng/ml berichtet.

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

Daten zu OZALIN

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

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

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

Verteilung

Die Verteilung von oral angewendetem 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 Anwendung 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.

Der Übergang 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 OZALIN

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 Anwendung liegt der First-Pass-Metabolismus der Leber schätzungsweise bei etwa 30 bis 60 %.

Nach oraler Anwendung bei Kindern variiert das Verhältnis der Fläche unter der Kurve (AUC) von α -Hydroxy-Midazolam zu Midazolam von 0,38 bis 0,75.

Daten zu OZALIN

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 jeweils 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 angewendeten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung ausgeschieden und in Form von glukuronidiertem α -Hydroxy-Midazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der angewendeten 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 OZALIN

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

OZALIN 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 Zehnfache der klinischen Dosis erhielten, wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
gamma-Cyclodextrin
Sucralose
Orangen-Aroma (enthält 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

3 Jahre

Nach Anbruch: das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Anbruch angewendet werden.

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 Glas-Ampulle (Typ I Glas), eine Filterkanüle und eine orale Applikationsspritze, die zusammen in einer Blisterpackung verpackt sind.

Packung mit 1 Ampulle, 1 Filterkanüle und 1 orale Applikationsspritze.
Packung mit 5 Ampullen, 5 Filterkanülen und 5 oralen Applikationsspritzen.
Packung mit 10 Ampullen, 10 Filterkanülen und 10 oralen Applikationsspritzen.

Die oralen Applikationsspritzen und die Filterkanüle sind für den einmaligen Gebrauch.

Die orale Applikationsspritze 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.

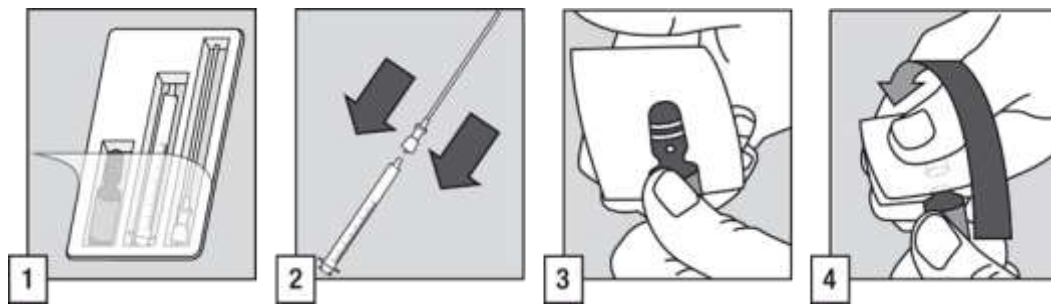
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

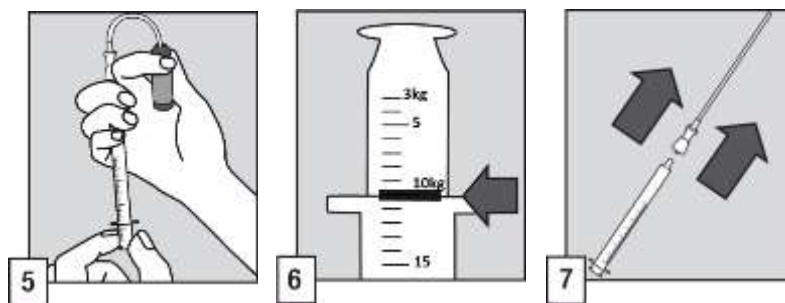
OZALIN ist nur zum Einnehmen bestimmt.

Anleitung zur sicheren Anwendung der OZALIN-Ampulle, der oralen Applikationsspritze und der Filterkanüle, die in einer Blisterpackung zur Verfügung gestellt werden

OZALIN sollte nur mithilfe der zugehörigen, speziellen oralen Applikationsspritze **mit einer Skalierung in kg** angewendet werden:

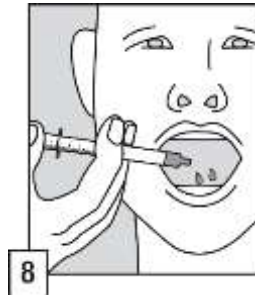


- (1) Zur Verabreichung an den Patienten müssen die Ampulle, die Filterkanüle und die speziellen orale Applikationsspritze verwendet werden.
- (2) Verbinden Sie die Filterkanüle mit dem Endstück der oralen Applikationsspritze.
- (3) Klopfen Sie auf das obere Ende der Ampulle, um sicherzustellen, dass 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, die sich dann leicht öffnen lässt, nach hinten.

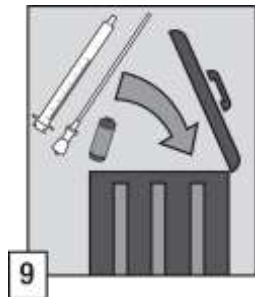


- (5) Führen Sie die Filterkanüle in die Ampulle ein. Vor dem Abmessen der Dosis und zur Entfernung von Luft, die sich möglicherweise in der Filterkanüle befindet, wird ein kurzes Pumpen der Lösung in der Ampulle mit der Applikationsspritze (füllen und leeren) empfohlen.

- (6) Halten Sie die Ampulle in aufrechter Position und füllen Sie die oralen Applikationsspritze 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 die Filterkanüle vom Endstück der oralen Applikationsspritze.



- (8) Entleeren Sie den Inhalt der oralen Applikationsspritze in den Mund des Patienten. Die Lösung sollte sofort geschluckt werden.



- (9) Nach der Anwendung entsorgen Sie die Ampulle, die Filterkanüle, die oralen Applikationsspritze und nicht verwendeten Inhalt in einem Behälter, der den den lokalen Anforderungen für kontrollierte Substanzen und pharmazeutisches Zubehör für diesen Zweck entspricht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Primex Pharmaceuticals Oy
 Mannerheimintie 12 B
 00100 Helsinki
 Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203939.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.03.2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022