BUCCOLAM 5 mg-Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede vorgefüllte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen enthält 5 mg Midazolam (als Hydrochlorid) in 1 ml Lösung.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle.
Klare, farblose Lösung.
pH-Wert 2,9 bis 3,7

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (zwischen 3 Monaten und <18 Jahren).
BUCCOLAM darf von Eltern/Betreuungspersonen nur dann verabreicht werden, wenn bei dem Patienten Epilepsie diagnostiziert wurde.
Bei Säuglingen im Alter von 3 bis 6 Monaten sollte die Behandlung in einer Klinik erfolgen, in der Überwachungsmöglichkeiten und eine entsprechende Reanimationsausrüstung vorhanden sind. Siehe Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Standarddosen sind unten angegeben:

Altersbereich	***Dosis***	***Farbe des Etiketts***
3 bis 6 Monate in der Klinik	2,5 mg	Gelb
>6 Monate bis <1 Jahr	2,5 mg	Gelb
1 Jahr bis <5 Jahre	5 mg	Blau
5 Jahre bis <10 Jahre	7,5 mg	Violett
10 Jahre bis <18 Jahre	10 mg	Orange

Die Betreuungspersonen dürfen nur eine einzige Midazolam-Dosis verabreichen. Wenn sich der Krampfanfall nicht innerhalb von 10 Minuten nach Anwendung von Midazolam legt, muss die Rettungsleitstelle angerufen und die leere Applikationsspritze dem Arzt bzw. medizinischen Fachpersonal zur Information über die vom Patienten erhaltene Dosis übergeben werden.
Eine zweite bzw. Wiederholungsdosis 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 ist keine Dosisanpassung erforderlich; bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte BUCCOLAM jedoch mit Vorsicht angewendet werden, da die Elimination von Midazolam verzögert sein kann und die Wirkungen länger anhalten können (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

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 sich nach Verabreichung von Midazolam an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine sorgfältige Überwachung der klinischen Wirkungen und der Vitalparameter empfiehlt (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist BUCCOLAM kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

BUCCOLAM ist zur Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen. Die gesamte Menge der Lösung sollte langsam in den Zwischenraum zwischen Zahnfleisch und Wange eingebracht werden. Zur Verhinderung einer versehentlichen Aspiration der Lösung ist eine laryngotracheale Applikation zu vermeiden. Falls erforderlich (bei größeren Volumina und/ oder kleineren Patienten), sollte etwa die Hälfte der Dosis langsam in die eine Seite der Mundhöhle und die andere Hälfte anschließend in die andere Seite eingebracht werden.
Nähere Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/ während der Anwendung des Arzneimittels

Auf die Applikationsspritze darf keine Nadel aufgesetzt werden und die Spritze darf nicht mit Infusionsleitungen oder sonstigen Vorrichtungen für eine parenterale Anwendung verbunden werden.
BUCCOLAM darf nicht intravenös angewendet werden.
Zur Vermeidung eines Erstickungsrisikos muss die Kappe der Applikationsspritze vor der Anwendung entfernt werden.

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

Respiratorische Insuffizienz

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

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 sollte die Anwendung von BUCCOLAM 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.

Veränderte Elimination von Midazolam

Midazolam sollte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder eingeschränkter Leber- oder Herzfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Midazolam kann bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder eingeschränkter Leberfunktion kumulieren, 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, so dass unter Umständen niedrigere Dosen erforderlich sind.

Vorgeschichte mit Alkohol- oder Drogenabusus

Die Anwendung von Midazolam sollte bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogenabusus vermieden werden.

Amnesie

Midazolam kann eine anterograde Amnesie verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midazolam wird durch CYP3A4 metabolisiert. CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren besitzen das Potential, die Plasmakonzentrationen und in der Folge die Wirkungen von Midazolam zu erhöhen bzw. zu vermindern und machen daher entsprechende Dosisanpassungen erforderlich. 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 eine CYP3A4-Hemmung auf den maximalen klinischen Effekt nur geringfügig aus, während die Wirkungsdauer verlängert sein kann. Daher empfiehlt sich bei der Anwendung von Midazolam zusammen mit einem CYP3A4-Inhibitor selbst nach nur einmaliger Gabe eine sorgfältige Überwachung der klinischen Wirkungen und Vitalparameter.

Anästhetika und Analgosedativa

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.

Calciumkanalblocker

Diltiazem und Verapamil verringern nachweislich die Clearance von Midazolam und anderen Benzodiazepinen und können deren Wirkungen verstärken.

Zur Ulkusabheilung eingesetzte Arzneimittel

Cimetidin, Ranitidin und Omeprazol verringern nachweislich die Clearance von Midazolam und anderen Benzodiazepinen und können deren Wirkungen verstärken.

Xanthine

Die Metabolisierung von Midazolam und anderen Benzodiazepinen wird durch Xanthine beschleunigt.

Dopaminerge Arzneimittel

Midazolam kann eine Hemmung von Levodopa hervorrufen.

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 Atem- und Herz- Kreislauf-

Depression verursachen.

Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen

Die Arzneimittel-Wechselwirkungen nach Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle sind wahrscheinlich eher den nach intravenöser Midazolam-Gabe und weniger den nach oraler Anwendung beobachteten ähnlich.

Nahrungsmittel

Grapefruitsaft: vermindert die Clearance von Midazolam und verstärkt seine Wirkung.

Azol-Antimykotika

Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentrationen 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, und 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 Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um etwa das 2-Fache.

Macrolid-Antibiotika

Erythromycin bewirkte einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um etwa das 1,6- bis 2-Fache, und dies ging mit einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5- bis 1,8-Fache einher.

Clarithromycin erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um das bis zu 2,5-Fache, und dies ging mit einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit um das 1,5- bis 2-Fache einher.

HIV-Proteasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung mit Proteasehemmern (z. B. Saquinavir und andere HIV- Proteasehemmer) kann einen starken Anstieg der Midazolamkonzentration hervorrufen. 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.

Calciumkanalblocker

Eine Einzeldosis Diltiazem erhöhte die Plasmakonzentrationen von intravenös angewendetem Midazolam um etwa 25% und verlängerte die terminale Halbwertszeit um 43%.

Verschiedene Arzneimittel

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

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren

Rifampicin

7 Tage einmal täglich 600 mg verminderte 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 Plasmakonzentrationen von Midazolam um ungefähr 20 – 40%, die mit einer Verkürzung der terminalen Halbwertszeit um ungefähr 15 - 17% einherging. In Abhängigkeit vom jeweiligen Johanniskrautextrakt kann der CYP3A4-induzierende Effekt unterschiedlich ausfallen.

Pharmakodynamische Arzneimittel-Wechselwirkungen (DDI)

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, 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 sollte Alkoholgenuss unbedingt vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Wirkung von CYP3A4-Inhibitoren kann bei Säuglingen stärker ausfallen, da ein Teil der durch Anwendung in der Mundhöhle verabreichten 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 in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität, 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 sollte das Risiko für die Neugeborenen berücksichtigt werden.
Stillzeit
Midazolam wird in geringen Mengen (zu 0,6%) in die Muttermilch ausgeschieden. Daher muss nach Gabe einer einmaligen Dosis Midazolam unter Umständen nicht 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

Midazolam 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 (gilt auch für Fahrrad fahren) und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Nachdem ein Patient Midazolam erhalten hat, sollte 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 etwa 443 Kindern mit Krampfanfällen durch Anwendung in der Mundhöhle verabreicht. Atemdepression tritt mit einer Rate von bis zu 5% auf; allerdings besteht nicht nur ein Zusammenhang mit der Anwendung von Midazolam, sondern es handelt sich dabei auch um eine bekannte Komplikation von Krampfanfällen. Eine Pruritus-Episode war möglicherweise auf die Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle zurückzuführen.
Tabellarische Auflistung 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 berichtet wurde.
Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird folgendermaßen klassifiziert:
Häufig: ≥1/100, <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100,
Sehr selten: ≥1/10.000.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Systemorganklasse	***Häufigkeit: Unerwünschte Arzneimittelwirkung***
Psychiatrische Erkrankungen	***Sehr selten:*** Aggressivität**, Agitiertheit**, Zornausbrüche**, Verwirrtheit**, euphorische Stimmung**, Halluzinationen**, Feindseligkeit**, Bewegungsstörung**, tätlicher Angriff**
Erkrankungen des Nervensystems	***Häufig:*** Sedierung, Somnolenz, Bewusstseinstrübung, Atemdepression ***Sehr selten:*** Anterograde Amnesie**, Ataxie**, Schwindel**, Kopfschmerzen**, Krampfanfälle**, paradoxe Reaktionen**
Herzerkrankungen	***Sehr selten:*** Bradykardie**, Herzstillstand**, Blutdruckabfall**, Vasodilatation**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	***Sehr selten:*** Apnoe**, Dyspnoe**, Laryngospasmus**, Atemstillstand**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	***Häufig:*** Übelkeit und Erbrechen ***Sehr selten:*** Obstipation**, Mundtrockenheit**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	***Gelegentlich:*** Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	***Sehr selten:*** Müdigkeit**, Schluckauf**

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Bei älteren mit Benzodiazepinen behandelten Patienten ist ein erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko bekannt.
Mit lebensbedrohlichen Zwischenfällen ist mit höherer Wahrscheinlichkeit zu rechnen bei Patienten mit vor-

bestehender respiratorischer Insuffizienz oder eingeschränkter Herzfunktion, 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Eine Überdosis von Benzodiazepinen führt in der Regel zu verschieden stark ausgeprägter zentraler Dämpfung, 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 verabreicht 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: Psycholeptika, 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 das Hydrochloridsalz zu bilden. Dieses ergibt eine stabile Lösung, die für die Anwendung in der Mundhöhle geeignet ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund rascher Verstoffwechselung 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 4 Studien mit rektal angewendetem Diazepam als Kontrollbehandlung und einer Studie versus intravenös angewendetem Diazepam mit insgesamt 688 Kindern wurde bei 65% bis 78% 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 2 der Studien bei 56% bis 70% der Kinder innerhalb von 10 Minuten ein Sistieren sichtbarer Anzeichen der Krampfanfälle ohne Wiederauftreten innerhalb von 1 Stunde nach der Verabreichung beobachtet. Häufigkeit und Schweregrad der im Rahmen der veröffentlichten klinischen Studien für Midazolam bei Anwendung in der Mundhöhle berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren vergleichbar mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, über die in der Vergleichsgruppe berichtet wurde, welche rektal angewendetes Diazepam erhielt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BUCCOLAM eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse „Säuglinge unter 3 Monaten“ gewährt, weil das betreffende Arzneimittel bei diesen pädiatrischen Patienten gegenüber den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten keinen nennenswerten Therapievorteil bietet.

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.	$AUC_{0\text{-}inf}$ (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
Nach Anwendung in der Mundhöhle wird Midazolam rasch resorbiert. Bei Kindern wird die maximale Plasmakonzentration innerhalb von 30 Minuten erreicht. Bei 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 hochlipophil 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 menschlichen 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 vom Cytochrom P4503A4-Isoenzym hydroxyliert, und der Hauptmetabolit im Urin und Plasma ist Alpha-Hydroxy-Midazolam. Nach Anwendung in der Mundhöhle beträgt der AUC (Fläche unter der Kurve)-Quotient Alpha-Hydroxy-Midazolam/Midazolam bei Kindern 0,46.
In einer populationspharmakokinetischen Studie zeigten sich bei jüngeren pädiatrischen Patienten höhere Metabolitenspiegel als bei älteren, so dass diese bei Kindern wahrscheinlich relevanter sind als bei Erwachsenen.
Elimination
Die Plasma-Clearance von Midazolam bei Kindern nach Anwendung in der Mundhöhle beträgt 30 ml/kg/min. Die initiale und terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei 27 bzw. 204 Minuten. Midazolam wird vorwiegend renal ausgeschieden (60 – 80% der injizierten Dosis) und als Glucuronid-konjugiertes Alpha-Hydroxy-Midazolam wiedergefunden. Weniger als 1% der Dosis wird als unverändertes Arzneimittel im Urin wiedergefunden.
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 Körpergesamtgewicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance ist bei adipösen und nicht-adipösen Patienten nicht nennenswert verschieden.
Eingeschränkte Leberfunktion
Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Zirrhosepatienten gegenüber gesunden Probanden verlängert und die Clearance vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).
Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist der bei gesunden Probanden vergleichbar.
Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das Sechsfache verlängert.
Herzinsuffizienz
Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz länger als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).
Exposition nach einer zweiten Dosis während desselben Krampfanfalls
Simulierte Expositionsdaten zeigen, dass sich die Gesamt-AUC in etwa verdoppelt, wenn eine zweite Dosis 10, 30 bzw. 60 Minuten nach der ersten Dosis angewendet wird. Eine 10 Minuten nach der ersten Dosis verabreichte zweite Dosis bewirkt einen signifikanten Anstieg der mittleren C_{max} um das 1,7- bis 1,9-Fache. Bei Anwendung nach 30 bzw. 60 Minuten kam es bereits zu einer signifikanten Elimination von Midazolam, so dass der Anstieg der mittleren C_{max} weniger ausgeprägt ist, nämlich um das 1,3- bis 1,6-Fache bzw. das 1,2- bis 1,5-Fache (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer bei Ratten durchgeführten Fertilitätsstudie wurden bei Tieren, denen das bis zu Zehnfache der klinischen Dosis verabreicht wurde, keine negativen Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.
Neben den bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufge-

führten Informationen gibt es für den verordnenden Arzt keine weiteren relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung und Umwandlung von Midazolam in das Hydrochloridsalz)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen im Kunststoff-Schutzröhrchen aufbewahren.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune, nadellose, vorgefüllte Applikationsspritze (Polypropylen) für Zubereitungen zum Einnehmen mit Kolben (Polypropylen) und Endkappe (Polyethylen hoher Dichte), verpackt in einem Kunststoff-Schutzröhrchen mit Kappe.

Wirkstärke	***Volumen der Lösung***	***Spritzenvo-lumen***	***Altersbereich***	***Farbe des Etiketts***
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	3 Monate bis < 1 Jahr	Gelb
5 mg	1 ml	3 ml	1 Jahr bis < 5 Jahre	Blau
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	5 Jahre bis < 10 Jahre	Violett
10 mg	2 ml	3 ml	10 Jahre bis < 18 Jahre	Orange

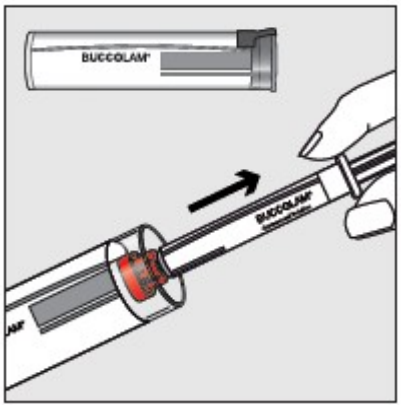
BUCCOLAM steht in Umkartons mit 4 Fertigspritzen zur Verfügung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung von BUCCOLAM

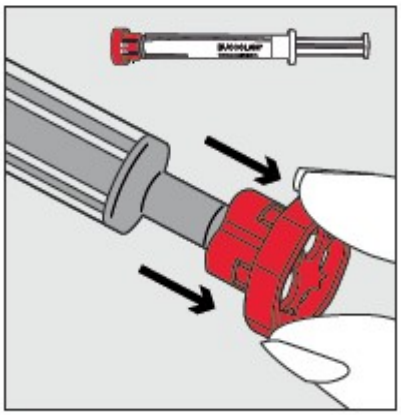
BUCCOLAM darf nicht intravenös angewendet werden.

Schritt 1



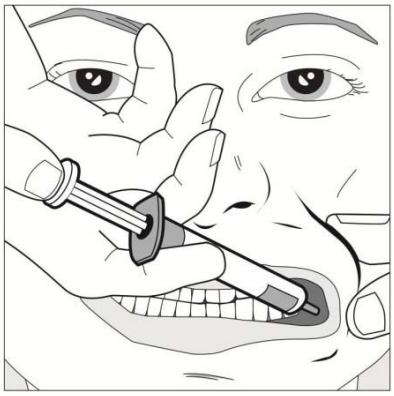
Das Originalitätssiegel am Ende des Kunststoff-Schutzröhrchens aufreißen und die Verschlusskappe abziehen.
Applikationsspritze aus dem Röhrchen nehmen.

Schritt 2



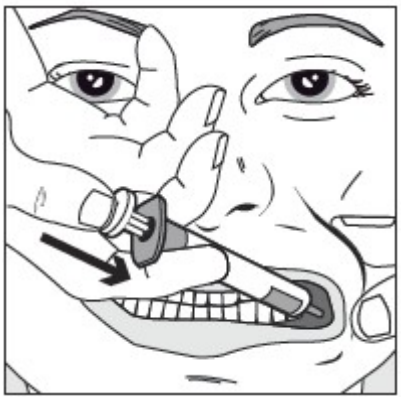
Rote Kappe von der Spitze der Applikationsspritze abziehen und sicher entsorgen.

Schritt 3



Die Wange des Kindes vorsichtig mit Zeigefinger und Daumen fassen und zurückziehen.
Das Spritzenende in den hinteren Teil des Zwischenraums zwischen Wange und Zahnfleisch des Unterkiefers einführen.

Schritt 4



Spritzenkolben langsam bis zum Anschlag herunterdrücken.
Die gesamte Menge der Lösung langsam in den Zwischenraum zwischen Zahnfleisch und Wange (Mundhöhle) einbringen.
Falls erforderlich (bei größeren Volumina und/oder kleineren Patienten), sollte etwa die Hälfte der Dosis langsam in die eine Seite der Mundhöhle und die andere Hälfte anschließend in die andere Seite eingebracht werden.

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

7. Inhaber der Zulassung

Shire Services BVBA
rue Montoyer 47
1000 Brüssel
Belgien

8. Zulassungsnummer

EU/1/11/709/002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

5. September 2011

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

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