

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ozalin 2 mg/ml, mikstur, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml Ozalin inneholder 2 mg midazolam.

Hver 5 ml ampulle Ozalin inneholder 10 mg midazolam.

Hjelpestoffer med kjent effekt: etanol (mindre enn 100 mg per ampulle), natrium (mindre enn 1 mmol (23 mg) per ampulle), gammadex (400 mg per ampulle og mindre enn den tillatte daglige eksponeringen på 20 mg/kg/dag med anbefalt dose).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning i endosebeholder.

Klar til lett opaliserende oppløsning, blekgul til litt brun, med en pH på mellom 3,6 og 4,2.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ozalin er indisert til moderat sedasjon før en terapeutisk eller diagnostisk prosedyre for å dempe angst, engstelse og opphisselse relatert til prosedyren, eller som premedisinering før anestesi hos spedbarn, barn og ungdom fra 6 måneder til 17 år

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ozalin mikstur, oppløsning skal kun administreres av helsepersonell.

Generelle retningslinjer for fasting må respekteres før sedasjon.

Dosering

Dosen må tilpasses pasientens vekt.

Ozalin skal brukes oralt i en enkeltdose på 0,25 mg/kg hos pediatrikisk populasjon fra seks måneder. En umiddelbar påfølgende dose anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Maksimal dose skal ikke overstige 20 mg midazolam (tilsvarende 2 ampuller), også for barn og ungdom som veier mer enn 80 kg.

Ozalin er anbefalt for enkeltdose-håndtering og det finnes ingen tilgjengelige data for repetitiv håndtering av Ozalin.

Hos overvektige barn og ungdom skal dosen gis i henhold til den faktiske kroppsvekten, opptil grensen på 20 mg.

Dosen må tilpasses pasientens vekt. Oralapplikatoren er gradert **i kilo, fra 3 kg til 40 kg kroppsvekt**, (se pkt. 6.6, nr. 6), med tre typer graderingsmerker:

- Et lite graderingsmerke tilsvarende 1 kg, dvs. 0,25 mg midazolam,
- Et mellomliggende graderingsmerke tilsvarende 5 kg, dvs. 1,25 mg midazolam,
- Et stort graderingsmerke tilsvarende 10 kg, dvs. 2,5 mg midazolam

2 ampuller må brukes for pasienter over 40 kg. Den minste dosen som tas fra en ampulle, skal tilsvare en 3 kg dose. For pasienter som veier 41 og 42 kg, som trenger mer enn én ampulle, kan du bruke én dose tilsvarende under 40 kg i den første ampullen og tilleggsdosen i den andre ampullen, se eksempler nedenfor:

- For en pasient på 41 kg anbefales det å ta én dose for 30 kg i den første ampullen og én dose for 11 kg i den andre ampullen.
- For en pasient på 42 kg anbefales det å ta én dose for 30 kg i den første ampullen og én dose for 12 kg i den andre ampullen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ozalin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk nyresvikt, fordi eliminasjonen av midazolam kan forsinkes og effektene forlenges.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon reduserer clearance av midazolam med påfølgende økning av terminal halveringstid (for eliminasjon) og biotilgjengelighet. Disse effektene, samt vitale tegn, må overvåkes nøye etter at midazolam er administrert til disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ozalin hos barn under seks måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data

Administrasjonsmåte

Ozalin er kun til oral bruk og skal administreres med den tilhørende oralapplikatoren med gradering i kilo.

Ozalin skal administreres i gjennomsnitt 30 minutter før prosedyren eller før anestesi.

Oralapplikatoren og filterstrå er opptrekk- og administrasjonsenheter til engangsbruk.

Etter bruk skal ampullen, oralapplikatoren og filterstrået kastes.

Fullstendige instruksjoner er angitt i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor benzodiazepiner, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- myasthenia gravis
- alvorlig respirasjonssvikt
- anatomisk abnormalitet i luftveiene eller lungesykdom
- søvnapné syndrom
- alvorlig nedsatt leverfunksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Midazolam skal kun administreres av helsepersonell i fasiliteter som er fullt utstyrt for overvåking og støtte av respiratorisk og kardiovaskulær funksjon, og av personer som har spesialkompetanse på å gjenkjenne og behandle forventede bivirkninger, inkludert hjerte- og lungeredning. Alvorlige kardiorespiratoriske bivirkninger er rapportert. Disse har inkludert respiratorisk depresjon, apné, pustestans og/eller hjerTESTans. Slike livstruende hendelser er mer sannsynlige når en høy dose er gitt.

Administrasjon til høyrisikopasienter

Midazolam må brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk respirasjonssvikt, fordi det kan forverre respiratorisk depresjon.

Midazolam må brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon, hjertesvikt eller kronisk nyresvikt. Midazolam og dets metabolitter kan akkumuleres hos pasienter med kronisk nyresvikt eller leversvikt, og midazolamclearance kan bli redusert hos pasienter med hjertesvikt.

Oralt midazolam må brukes med forsiktighet hos pasienter med dårlig allmenntilstand, siden de er mer følsomme for effekten benzodiazepiner har på sentralnervesystemet (CNS).

Modifisering av midazolameliminasjon

Oralt midazolam må brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med legemidler som er kjent for å hemme eller indusere CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av alkohol / CNS-dempende midler

Kombinert bruk av midazolam og alkohol og/eller CNS-dempende midler bør unngås. En slik kombinasjon vil sannsynligvis øke de kliniske effektene av midazolam, noe som kan forårsake dyp sedasjon eller klinisk signifikant respiratorisk depresjon (se pkt. 4.5).

Tidligere alkohol- eller legemiddelavhengighet

Som andre benzodiazepiner bør midazolam unngås hos pasienter med tidligere alkohol- eller legemiddelmisbruk.

Amnesi

Midazolam forårsaker anterograd amnesi.

Betingelser for utskrivning

Pasienter som har fått midazolam, må følges av en voksen ved utskrivning og kan kun forlate behandlingsrommet og sykehusmiljøet etter full rekonvalesens fra de sedative effektene og etter å ha fått godkjenning fra legen.

Hjelpestoffer:

Ved anbefalt dose på 0,25 mg/kg (med en maksimal enkeltdose på 20 mg) er mengden gammadex på 10 mg/kg (med en maksimal enkeltdose på 800 mg). Denne mengden gammadex er under tillatt daglig

eksponering (200 mg/kg/dag og 20 mg/kg/dag for barn under 2 år). Derfor, selv om Ozalin utilsiktet skulle bli brukt med en dose på 0,5 mg/kg, vil mengden av gammadex ikke overskride den tillatte daglige eksponeringen.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per ampulle, dvs. at dette legemidlet er tilnærmet "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder 17,4 mg alkohol (etanol) i hver doseringsenhet, ampuller på 5 ml, som tilsvarer 3,5 mg/ml (etanol/løsning) eller 0,32 % vekt/volum.

Mengden etanol i en ampulle med 5 ml av dette legemidlet (17,4 mg) tilsvarer 0,2 ml vin. Mengden etanol i to ampuller på 5 ml av dette legemidlet (34,8 mg) tilsvarer 0,4 ml vin, ved maksimal dosering på 20 mg midazolam.

Den lave mengden alkohol i dette legemidlet vil ikke gi merkbare effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner

Siden midazolam metaboliseres primært av CYP3A4-enzymet, kan CYP3A4-hemmere og -induktorer henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjoner, og dermed kan de kliniske effektene av midazolam økes eller reduseres, og virketiden kan forlenges eller forkortes. Det anbefales derfor at kliniske effekter og pasientens vitale tegn overvåkes nøye etter administrasjon av midazolam med en CYP3A4-hemmer, selv etter en enkeltdose.

Når det gjelder CYP3A4-hemming eller irreversibel hemming, kan effekten på midazolams farmakokinetikk vedvare i flere dager og opptil flere uker etter administrasjon av CYP3A4-modulatoren (f.eks. klaritromycin, erytromycin, hiv-proteasehemmere, verapamil, diltiazem, atorvastatin, aprepitant).

Eksponeringen for midazolam blir ikke signifikant endret ved samtidig administrasjon med etinyløstradiol og norgestrel brukt som oralt prevensjonsmiddel.

CYP3A4-hemmere:

- Soppdrepende legemidler av azol-typen: ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, flukonazol, posakonazol.
- hiv-proteasehemmere: sakonavir og andre proteasehemmere, inkludert kombinasjoner som inneholder ritonavir.
- Makrolidantibiotika: klaritromycin, erytromycin, telitromycin, roksitromycin; roksitromycin øker den terminale halveringstiden til midazolam, administrert oralt i tablettform, med 30 %.
- Kalsiumkanalblokkere: diltiazem, verapamil; verapamil og diltiazem øker plasmakonsentrasjonene av oralt midazolam med henholdsvis 3 og 4 ganger og øker den terminale halveringstiden med henholdsvis 41 % og 49 %.
- Substans P-antagonister: aprepitant; aprepitant forårsaker en doseavhengig økning i plasmakonsentrasjonen av oralt midazolam, der plasmakonsentrasjonen multipliseres med 3,3 og dets terminale halveringstid med ca. 2 etter 80 mg/dag med aprepitant.
- H₂-antagonister: cimetidin, ranitidin.
- Selektive serotoninreopptakshemmere: fluvoksamin.
- Antikolinerge legemidler: propiverin.
- Andre legemidler (atorvastatin, nefazodon, aprepitant, ivakaftor).
- Produkter fra planter: grapefruktjuice, *rød solhatt*, gulkemeie.

CYP3A4-induktorer:

- Rifamycin-antibiotika: rifampicin; rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av oralt midazolam med 96 % hos friske personer, der midazolams psykomotoriske effekter forsvinner nesten helt.

- Antiepileptika: karbamazepin, fenytoin; gjentatt administrasjon av karbamazepin eller fenytoin reduserer plasmakonsentrasjonen av oralt midazolam med så mye som 90 % og reduserer terminal halveringstid med 60 %.
- Revers transkriptase-hemmere: efavirenz; ratio for α -hydroksymidazolam (metabolitt generert av CYP3A4) økes med en faktor på fem sammenlignet med midazolam, noe som bekrefter induksjonseffekten av efavirenz på CYP3A4.
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Midazolam er ikke vist å endre farmakokinetikken til andre legemidler.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrasjon av midazolam med andre sedative/hypnotiske midler og CNS-dempende midler vil trolig øke sedasjon og respiratorisk depresjon.

Slike sedative/hypnotiske midler inkluderer alkohol (inkludert legemidler som inneholder alkohol), opiater/opioider (når de brukes som smertestillende midler, antitussiva eller substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner som brukes som anksiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedative antidepressiva, antihistaminer, antiepileptika og sentraltvirkende antihypertensiva. Midazolam reduserer den minste alveolære konsentrasjonen (MAC) av inhalasjonsanestetika.

Den kombinerte effekten av alkohol og midazolam bør strengt unngås, og alkoholinntak bør strengt unngås ved administrasjon av midazolam (se pkt. 4.4 og pkt. 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelig med data om midazolam for å vurdere sikkerhet under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen teratogen effekt, men fostertoksisitet er observert som med andre benzodiazepiner. Det foreligger ingen tilgjengelige data om eksponerte graviditeter for de to første trimester av graviditet.

Håndtering av høye doser midazolam i graviditetens siste trimester, under rier eller når det brukes som induksjonsmiddel for anestesi for keisersnitt har blitt rapportert å produsere bivirkninger for mor eller foster (inhaleringsrisiko for mor, uregelmessigheter i fosterets hjerterytme, hypotoni, dårlig sugekraft, hypotermi og respiratorisk depresjon i nyfødte).

Dessuten kan spedbarn født av mødre som fikk benzodiazepiner kronisk under siste delen av graviditeten ha utviklet fysisk avhengighet og kan ha risiko for å utvikle symptomer på tilbaketrekking i den postnatale perioden.

Følgelig kan midazolam brukes under graviditet dersom det er strengt nødvendig, men det anbefales å unngå å bruke det ved keisersnitt.

Risikoen for nyfødte bør tas i betraktning i tilfelle håndtering av midazolam for alle operasjoner nær termin.

Amming

Midazolam overføres til morsmelk i små mengder. Mødre bør ikke amme i 24 timer etter administrasjon av midazolam.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ozalin har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Sedasjon, anterograd amnesi, nedsatt oppmerksomhet og nedsatt muskulær funksjon kan på kort tid påvirke evnen til å bruke kjøretøy eller bruke maskiner. Før administrasjon av Ozalin må pasienten bli advart om ikke å kjøre eller bruke maskiner før pasienten er helt frisk. Legen bestemmer når disse aktivitetene kan gjenopptas. Det anbefales at pasienten blir fulgt hjem av en voksen person etter utskrivning.

4.8 Bivirkninger

Ved administrasjon av midazolam er følgende bivirkninger rapportert med ukjent frekvens, og de kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data:

Organklasser	Bivirkning – frekvens ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi, bradykardi. Kounis syndrom*
Psykiatriske lidelser	Paradoksale reaksjoner (agitasjon, eksitasjon, hallusinasjoner, aggressivitet, disinhibisjon, dysfori, utagerende atferd, angst), søvnforstyrrelser, ufrivillige bevegelser, akatisi, ustabil gange, tremor.
Nevrologiske sykdommer	For lang / for mye sedasjon, døsighet, søvnighet, svimmelhet, ataksi, vertigo, dysartri, munntørrehet, spyttdannelse, enurese, hodepine, anterograd amnesi.
Øyesykdommer	(generelt mindre alvorlige) sløret syn, diplopi.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hypoksemi, forbigående metningsreduksjon, laryngospasme, respiratorisk depresjon, luftveisobstruksjon, vislelyder / støyende pusting, hikke, dyspné.
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, kvalme.
Hud- og underhudssykdommer	Kløe, urtikaria, hudutslett.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svekket muskelkontroll.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Uvanlig utmattelse, svakhetsfølelse.
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, angioødem

*særlig etter parenteral administrering

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk, www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Som alle benzodiazepiner forårsaker midazolam vanligvis døsighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Midazolam-overdose er sjelden livstruende hvis preparatet tas alene, men en overdose kan forårsake arefleksi, apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon og i sjeldne tilfeller koma. Den respiratoriske

depressive effekten av benzodiazepiner er mer alvorlig hos pasienter med respirasjons- eller hjertesykdom, eller hvis legemidlet kombineres med andre CNS-dempende midler, inkludert alkohol.

Behandling

I de fleste tilfeller er det nødvendig å overvåke vitale tegn.

Ved overdosering må det vies spesiell oppmerksomhet til respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner ved intensivbehandling.

Ved en overdose skal man fremkalle brekninger (så snart som mulig og uansett innen en time etter oral administrasjon av midazolam) dersom pasienten er bevisst, eller utføre mageskylling med beskyttelse av luftveiene dersom pasienten er bevisstløs. Hvis mageskylling ikke er effektivt, skal pasienten få aktivt kull for å redusere absorpsjon.

Flumazenil, en benzodiazepinantagonist, er indisert ved alvorlig forgiftning med respiratorisk depresjon eller koma. Denne behandlingen skal kun administreres under nøye tilsyn. Halveringstiden til flumazenil er kort (ca. en time), noe som betyr at overvåking er nødvendig etter at effekten av dette legemidlet har gitt seg. Vær ekstremt forsiktig ved bruk av flumazenil i tilfelle det skulle oppstå overdosering etter samtidig bruk av ulike legemidler hos en pasient, og også hos pasienter med epilepsi som allerede behandles med benzodiazepiner. Vær ekstremt forsiktig ved bruk av flumazenil hos pasienter som behandles med trisykliske antidepressiva eller epileptogene legemidler, og hos pasienter med EKG-anomalier (forlenget QRS eller QT).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: benzodiazepiner, ATC-kode: N05CD08

Virkningsmekanisme

Midazolam er et imidazobenzodiazepinderivat. De farmakologiske effektene av benzodiazepiner skyldes reversible interaksjoner med γ -aminosmørsyre (GABA)-reseptoren for benzodiazepiner i sentralnervesystemet, den viktigste hemmende nevrotransmitteren i sentralnervesystemet.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske egenskapene til midazolam og dets metabolitter, som ligner på andre benzodiazepiner, inkluderer sedativ, anksiolytisk, amnestisk (anterograd amnesi), hypnotisk, muskelavslappende og antikonvulsiv effekt.

Den farmakologiske virkningen av midazolam kjennetegnes av en kort virketid på grunn av rask metabolsk omdannelse. Virkningen av midazolam reverseres lett av benzodiazepinreseptorantagonisten flumazenil.

Klinisk effekt og sikkerhet

Data fra publiserte rapporter på studier av pediatriske pasienter viser klart at oralt midazolam har en sedativ og anksiolytisk effekt før en kirurgisk prosedyre som krever anestesi, samt i andre medisinske prosedyrer som krever sedasjon uten anestesi.

Flere studier er gjennomført med hundrevis av barn med behov for moderat sedasjon før anestetisk premedisinering eller medisinske prosedyrer. Disse barna fikk en enkeltdose av midazolam oralt (uten å kombinere med et annet CNS-dempende middel). Maksimal sedasjon ble vanligvis oppnådd innen 30 til 45 minutter etter administrasjon av midazolam for midazolam-doser på mellom 0,25 og 1,0 mg/kg.

Lignende data ble oppnådd for anksiolytisk effekt. Sedativ effekt ble oppnådd ved midazolamkonsentrasjoner i plasma på mellom 30 og 160 ng/ml og en EC_{50} på mellom 18 og 171 ng/ml, avhengig av metoden som ble brukt til å evaluere sedasjon (data fra barn og voksne).

En studie med Ozalin er utført hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til 17 år med behov for anestetisk premedisinering. Resultatene fra denne studien stemmer overens med resultater fra litteraturen. Sedativ og anksiolytisk effekt ble observert innen 30 minutter etter oral administrasjon av en enkeltdose med Ozalin på 0,269 mg/kg i gjennomsnitt og en midazolamkonsentrasjon i plasma på mellom 15 og 65 ng/ml. En EC_{50} på 53,82 ng/ml ble observert etter oral administrasjon av Ozalin i en dose på 15 mg (0,245 mg/kg i gjennomsnitt) hos friske voksne personer. Det foreligger ingen data for ikke-fastende barn og ungdommer fra 6 måneder til 17 år som får en oral enkeltdose av Ozalin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Midazolam absorberes raskt og fullstendig etter oral administrasjon.

Litteratordata

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås 30 til 60 minutter (T_{max}) etter oral administrasjon av midazolam. En C_{max} mellom 70 og 154 ng/ml har vært rapportert etter administrasjon av en dose på 15 mg hos friske voksne. En C_{max} i området fra 30 til 200 ng/ml er rapportert i henhold til den administrerte dosen (fra 0,25 til 1,0 mg/kg) og til barnets alder (fra 6 måneder til 17 år).

Biotilgjengeligheten varierer mellom 30 og 50 % avhengig av studien og anvendt oral formulering.

Data om Ozalin

Etter administrasjon av en enkeltdose med Ozalin oralt, ble C_{max} nådd etter 35 og 45 minutter (median T_{max}) hos hhv. voksne og ungdommer. Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen, (Pop-PK) som inkluderte data fra voksne og barn, ble mesteparten av midazolam absorbert innen 30 minutter etter administrasjon av Ozalin.

Etter en 15 mg (0,245 mg/kg i gjennomsnitt) oral dose av Ozalin ble en C_{max} på 113 ng/ml oppnådd hos friske voksne personer. Med en Ozalin-dose på 0,12 til 0,30 mg/kg ble det oppnådd en gjennomsnittlig C_{max} på 40,8 ng/ml hos barn.

Den absolutte biotilgjengeligheten av oralt administrert midazolam er 39,4 % hos voksne som fikk en Ozalin-dose på 15 mg.

Distribusjon

Vevs-distribusjonen av oralt midazolam skjer svært raskt, og i de fleste tilfeller er distribusjonsfasen ikke åpenbar, eller er i all hovedsak fullført innen 1 til 2 timer ved oral administrasjon. Midazolam er svært lipofilt og distribueres i høy grad. Midazolam har høy binding til plasmaproteiner (i området 96–98 %), primært til albumin.

Midazolams overgang til cerebrospinalvæsken skjer langsomt og er ikke signifikant. Hos mennesker krysser midazolam placenta og kommer sakte inn i fosterets sirkulasjon. Små mengder midazolam er funnet i morsmelk.

Litteratordata

Distribusjonsvolumet ved steady state er mellom 1,0 og 2,5 l/kg og opptil 6,6 l/kg.

Data om Ozalin

Distribusjonsvolumet av midazolam er 4,7 l/kg hos friske voksne personer.

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen ble det sentrale distribusjonsvolumet og det perifere distribusjonsvolumet anslått å være hhv. 27,9 l og 413 l for en typisk pasient på 34 kg.

Biotransformasjon

Midazolam utskilles nesten fullstendig ved biotransformasjon. Midazolam hydroksyleres av CYP3A4-enzymet, og hovedmetabolitten i urin og plasma er α -hydroksymidazolam. Plasmakonsentrasjonene av α -hydroksymidazolam er 30 til 50 % av modermolekylet. Alfa-hydroksymidazolam er farmakologisk aktivt og bidrar signifikant (ca. 34 %) til effekten av oralt midazolam.

Litteratordata

Etter oral administrasjon er hepatisk first-pass metabolisme anslått å være på rundt 30 til 60 %.

Etter oral administrasjon hos barn varierer ratio for arealet under kurven (AUC) for α -hydroksymidazolam/midazolam fra 0,38 til 0,75.

Data om Ozalin

Cirka 40 % av α -hydroksymidazolameksponeringen skyldes hepatisk first-pass effekt.

Metabolsk ratio er henholdsvis 0,504, 0,364 og 0,313 hos barn, ungdom og voksne.

Eliminasjon

Hos friske voksne personer er plasmaclearance på mellom 300 og 500 ml/min (eller mellom 4 og 13 ml/min/kg). Midazolam utskilles primært via nyrene; 60 til 80 % av den administrerte dosen utskilles innen 24 timer etter administrasjon og gjenfinnes i form av glukuronidert α -hydroksymidazolam. Mindre enn 1 % av den administrerte dosen gjenfinnes uendret i urinen. Eliminasjonshalveringstiden for midazolam er ca. 3 timer, og den er ca. 2 timer for α -hydroksymidazolam.

Litteratordata

Hos barn kan halveringstiden variere sterkt, fra 0,5 til 7 timer, avhengig av studien, uansett barnets alder og midazolamdose. Plasmaclearance er estimert til mellom 1,5 og 3,6 l/t/kg.

Data om Ozalin

Halveringstiden er estimert til 3,6 timer hos ungdom. I Pop-PK-analysen ble midazolamclearance estimert til 34,7 l/t og α -hydroksymidazolamclearance til 40,6 l/t, for en typisk pasient på 34 kg.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nyfødte og spedbarn

Ozalin er ikke studert hos pediatriske pasienter under 6 måneder.

Overvektige pasienter

Gjennomsnittlig halveringstid for midazolam er høyere hos overvektige pasienter enn hos normalvektige pasienter (5,9 timer mot 2,3 timer). Dette skyldes en økning på ca. 50 % i distribusjonsvolumet korrigert for total kroppsvekt. Det er ingen signifikant forskjell i plasmaclearance mellom overvektige og normalvektige personer. Det kan være behov for lengre overvåking av overvektige pasienter etter prosedyren.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med cirrhose kan eliminasjonshalveringstiden være lengre og clearance lavere enn den som observeres hos friske personer, på grunn av risikoen for akkumulering av α -hydroksymidazolam (se pkt. 4.2 og 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonshalveringstiden hos pasienter med kronisk nyresvikt er lik som hos friske personer. Oralt midazolam skal imidlertid brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med hjertesvikt

Eliminasjonshalveringstiden er lengre hos pasienter med kongestiv hjertesvikt enn hos friske personer (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en fertilitetsstudie på rotter, der dyrene fikk opptil ti ganger den kliniske dosen, ble det ikke observert noen bivirkninger mht. fertilitet.

Det foreligger ingen relevante prekliniske data for forskrivende lege enn de som allerede er inkludert i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat, gammadex, sukralose, appelsinaroma (inneholder 70–80 % etanol), natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjoner.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger studier vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Før åpning: 36 måneder.

Etter åpning: Legemidlet skal brukes umiddelbart etter åpning og deretter kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml gul glassampulle (type I-glass), ett filterstrå og én oralapplikator pakket sammen i en individuell gjennomtrykkspakning.

Eske med 1 ampulle, 1 filterstrå og 1 oralapplikator.

Eske med 5 ampuller, 5 filterstrå og 5 oralapplikatorer.

Eske med 10 ampuller, 10 filterstrå og 10 oralapplikatorer.

Oralapplikator og filterstrå er til engangsbruk. Oralapplikatoren leveres med **kilograderinger for kroppsvekt: fra 3 kg til 40 kg, med trinn på 1 kg.**

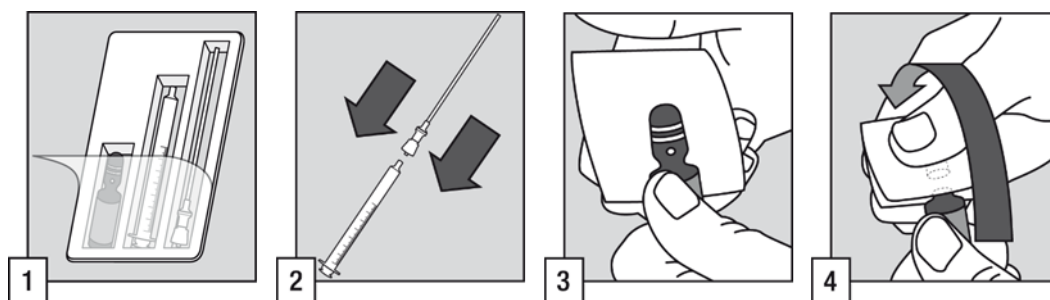
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

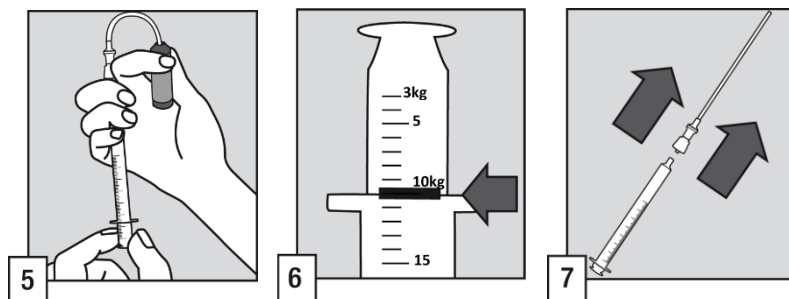
Bruk i den pediatrike populasjonen

Ozalin er kun til oral bruk.

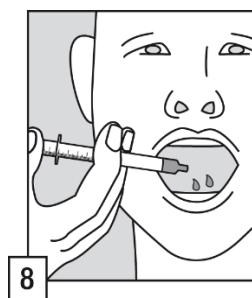
Instruksjon for sikker bruk av Ozalin-ampullen, oralapplikatoren og filterstrået er angitt på gjennomtrykkspakningen. Ozalin skal kun administreres med den tilhørende oralapplikatoren med graderinger i kg:



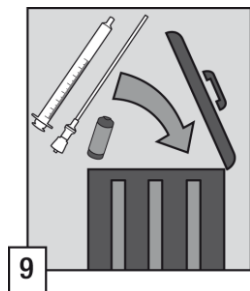
- (1) Administrasjon til pasienten krever bruk av ampullen, filterstrået og oralapplikatoren.
- (2) Koble filterstrået til endestykket på oralapplikatoren.
- (3) Slå lett på toppen av ampullen for å sikre at væsken er rent ned til bunnen. Dekk den øverste delen av ampullen med en kompress, og plasser en tommel på den hvite prikken.
- (4) Hold ampullen godt fast med den hvite prikken pekende oppover og mot deg. Skyv tilbake på ampullehalsen, så åpnes den lett.



- (5) Sett inn filterstrået i ampullen. Før du justerer dosen, og for å fjerne eventuell luft i filterstrået, er det anbefalt å pumpe oppløsningen i ampullen kort (fyll og tømme) mens applikatoren er inni ampullen.
- (6) Når du holder ampullen i oppreist stilling, fyller du oralapplikatoren til graderingsmerket som tilsvarer **pasientens vekt i kilo (kg)**. Juster linjemerket med toppen av flensen for å få korrekt dose.
- (7) Ta av filterstrået fra endestykket på oralapplikatoren.



- (8) Tøm innholdet i oralapplikatoren inn i pasientens munn. Oppløsningen skal svelges umiddelbart.



- (9) Etter bruk skal ampullen, filterstrået, oralapplikatoren og eventuelt ubrukt innhold kastes i en spesialbeholder i henhold til lokale krav knyttet til kontrollerte legemidler og farmasøytisk tilbehør.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11339

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. oktober 2018
Dato for siste fornyelse: 8. desember 2023

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2025