

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OZALIN 2 mg/ml, oraaliliuos, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 2 mg midatsolaamia.

5 ml:n ampulli sisältää 10 mg midatsolaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: etanoli (alle 100 mg ampullia kohden), natrium (alle 1 mmol (23 mg) ampullia kohden), syklodekstriini (400 mg ampullia kohden, suositellulla annoksella alle sallitun vuorokausiannostuksen 20 mg/kg/vrk).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos kerta-annospakkaus.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos, väri vaaleankeltaisesta ruskehtavaan, pH 3,6–4,2.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

OZALIN on tarkoitettu käytettäväksi imeväisten, lasten ja nuorten (6 kuisista 17 vuotiaisiin) kohtalaiseen sedaatioon ennen hoitotoimenpiteitä tai diagnostisia toimenpiteitä lievittämään toimenpiteeseen liittyvää pelkoa, ahdistusta ja kiihtymystä tai esilääkityksenä ennen anestesiaa.

4.2 Annostus ja antotapa

OZALIN-oraaliliuoksen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Ennen sedaatiota on noudatettava yleisiä paastoamisohjeita.

Annostus

Annos on mitoittettava potilaan painon mukaan.

OZALIN annetaan suun kautta kerta-annoksena 0,25 mg/kg pediatrialle potilaille kuuden kuukauden iästä alkaen. Toisen annoksen antamista välittömästi ei suositella (ks. kohta 5.2).

Enimmäisannos on 20 mg midatsolaamia (vastaa kahta ampullia), vaikka lapsi painaisi yli 80 kg.

OZALIN on tarkoitettu annettavaksi kerta-annoksena. Sen toistuvasta annosta ei ole saatavilla tietoa.

Ylipainoisille lapsille annos mitoitetetaan lapsen painon mukaan 20 mg:n rajaan asti.

Annos on mitoittettava potilaan painon mukaan. Oraaliannostelijassa on **kiloina (kg)** merkityt asteikkomerkit **3 painokilosta 40 painokiloon (ks kohta 6.6, nro 6)**. Asteikkomerkkejä on kolmenlaisia:

- Lyhytasteikkomerkki tarkoittaa 1 kg:aa, mikä vastaa 0,25 mg midatsolaamia
- Väliasteikkomerkki vastaa 5 kg:aa eli 1,25 mg midatsolaamia
- Pitkä asteikkomerkki vastaa 10 kg:aa, mikä tarkoittaa 2,5 mg:n midatsolaamiannosta.

Yli 40 kg painavalle potilaalle tarvitaan 2 ampullia. Pienimmän ampullista vedettävän annoksen tulee vastata 3 kg:n annosta. Enemmän kuin yksi ampulli tarvitaan 41 ja 42 kg painavalle potilaalle. Ota ensimmäisestä ampullista annos, joka on alempi kuin 40 kg ja ota lisäannos toisesta ampullista. Ks. alla olevat esimerkit:

- Anna 41 kg painavalle potilaalle 30 kg annos ensimmäisestä ampullista ja 11 kg annos toisesta ampullista.
- Anna 42 kg painavalle potilaalle 30 kg annos ensimmäisestä ampullista ja 12 kg annos toisesta ampullista.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

OZALINia on käytettävä harkiten potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, sillä se voi viivästyttää midatsolaamin eliminaatiota ja pitkittää lääkkeen vaikutuksia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta vähentää midatsolaamipuhdistumaa, mikä pidentää terminaalista puoliintumisaikaa (eliminaation osalta) ja lisää biologista hyötyosuutta. Kun midatsolaamia on annettu tällaiselle potilaalle, mainittuja vaikutuksia ja elintärkeitä merkkejä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

OZALINin turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty alle kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

OZALIN on tarkoitettu käytettäväksi vain suun kautta, ja se on annettava mukana toimitetulla erityisesti sille tarkoitettulla oraaliannostelijalla, jossa on kiloina (kg) merkityt asteikkomerkinnät.

OZALIN on annettava keskimäärin 30 minuuttia ennen toimenpidettä tai anestesiaa.

Oraaliannostelija ja suodattimella varustettu pilli on tarkoitettu yhden kerran tapahtuvaan annoksen mittaamiseen ja annosteluun.

Ampulli, oraaliannostelija ja suodattimella varustettu pilli on hävitettävä käytön jälkeen.

Tarkat ohjeet on annettu kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aiheinen potilailla, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsodiatsepiineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
- myasthenia gravis
- vaikea hengityksen vajaatoiminta
- hengitysteiden anatominen poikkeavuus tai keuhkosairaus
- uniapneaoireyhtymä
- vaikea maksan vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Midatsolaamia saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset sellaisessa toimintaympäristössä, joka on varustettu täydellisesti hengitystoimintojen sekä sydän- ja verisuonitoimintojen seurantaan ja tukemiseen. Henkilöillä on oltava erityiskoulutus odotettavissa olevien haittavaikutusten tunnistamiseen ja hallintaan, mukaan lukien hengityksen ja sydämen elvytys. Vaikeita sydämeen ja hengitykseen liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu. Näitä ovat olleet hengityslama, apnea, hengityspysähdys ja/tai sydänpysähdys. Tällaiset henkeä uhkaavat tapahtumat ovat todennäköisimpiä suurilla annoksilla.

Midatsolaamin antaminen korkean riskin potilaille

Midatsolaamia on käytettävä harkiten potilailla, joilla on krooninen hengityksen vajaatoiminta, sillä se voi pahentaa hengityslamaa.

Midatsolaamia on käytettävä harkiten potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta tai krooninen munuaisten vajaatoiminta. Midatsolaami tai sen metaboliitti voi kertyä elimistöön potilailla, joilla on krooninen munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Midatsolaamipuhdistuma voi vähentyä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta.

Suun kautta otettavaa midatsolaamia on käytettävä harkiten potilailla, joiden yleinen terveydentila on heikko, sillä he ovat muita alttiimpia bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutuksille.

Midatsolaamin eliminaation muutos

Suun kautta otettavaa midatsolaamia on käytettävä harkiten potilailla, joiden hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4:ää (ks. kohta 4.5).

Alkoholin / keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö

Midatsolaamin ja alkoholin ja/tai keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikaista käyttöä on vältettävä. Tällainen yhdistelmä lisää todennäköisesti midatsolaamin kliinisiä vaikutuksia, mistä voi seurata syvä sedaatio tai kliinisesti merkityksellinen hengityslama (ks. kohta 4.5).

Aiempi alkoholismi tai huumeriippuvuus

Kuten muita bentsodiatsepiineja, midatsolaamia on vältettävä potilailla, joilla on taustalla alkoholismi tai huumeriippuvuus.

Muistinmenetys

Midatsolaami aiheuttaa anterogradista muistinmenetystä.

Kotiuttamishdot

Midatsolaamia saaneella kotiutuvalla potilaalla on oltava aikuinen saattaja, ja hän saa lähteä hoituhuoneesta tai sairaalasta vasta lääkärin luvalla ja kun sedatiiviset vaikutukset ovat täysin hävinneet.

Apuaineet:

Suositteltu kerta-annos 0,25 mg/kg (enimmäiskerta-annoksessa on 20 mg midatsolaamia), sisältää gammadekstriiniä 10 mg/kg (enimmäiskerta-annos sisältää 800 mg gammaodekstriiniä). Gammadekstriinimäärä 10 mg/kg alittaa sallitun enimmäispäiväaltistuksen, joka on 200 mg/kg päivässä ja alle kaksi vuotiailla lapsilla 20 mg/kg päivässä. Vaikka OZALINia annettaisiin ohjeiden vastaisesti 0,5 mg/kg, gammadekstriinin määrä ei ylittäisi sallittua enimmäispäiväaltistusta.

Tämä lääke sisältää ampullia kohden alle 1 mmol (23 mg) natriumia, eli tämä lääke on käytännössä 'natriumiton'.

Tämä lääke sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg ampullia kohden.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Koska midatsolaami metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta, CYP3A4:n estäjät ja indusoidijat voivat vastaavasti lisätä tai vähentää plasmapitoisuuksia, ja siten midatsolaamin kliiniset vaikutukset voivat lisääntyä tai vähentyä ja midatsolaamin vaikutuksen kesto pitkittyä tai lyhentyä. Kliinisten vaikutusten ja potilaan vitiaalimerkkien huolellinen tarkkailu onkin suositeltavaa, kun midatsolaamia on annettu CYP3A4:n estäjän kanssa, myös kerta-annoksen jälkeen.

CYP3A4:n eston tai peruuttamattoman eston tapahduttua vaikutus midatsolaamin farmakokinetiikkaan voi jatkua useita päiviä tai useita viikkoja CYP3A4:n muuntajan (esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, HIV-proteaasin estäjät, verapamiili, diltiatsemi, atorvastatiini, aprepitantti) antamisen jälkeen.

Ehkäisy pillereinä otettavat etinyliestradioli ja norgestreeli eivät samanaikaisesti otettuina muuta merkittävästi midatsolaamialtistusta.

CYP3A4:n estäjät:

- Atsoliintimykootit: ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli, posakonatsoli.
- HIV-proteaasin estäjät: sakinaviiri ja muut proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiria sisältävät yhdistelmät.
- Makrolidiantibiootit: klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini, roksitromysiini; roksitromysiini pidentää suun kautta tablettimuodossa otettavan midatsolaamin terminaalista puoliintumisaikaa 30 %.
- Kalsiuminestäjät: verapamiili, diltiatsemi; verapamiili ja diltiatsemi lisäävät suun kautta otettavan midatsolaamin plasmapitoisuudet kolmin- ja nelinkertaisiksi vastaavasti ja pidentävät sen terminaalista puoliintumisaikaa 41 % ja 49 % vastaavasti.
- Substanssi P:n antagonistit: aprepitantti; aprepitantti aiheuttaa suun kautta otettavan midatsolaamin annoksesta riippuvaa plasmapitoisuuksien kasvua: kun aprepitanttiannoksena on 80 mg/vrk, midatsolaamin plasmapitoisuus kasvaa 3,3-kertaiseksi ja terminaalinen puoliintumisaika pitenee noin kaksinkertaiseksi.
- H₂-antagonistit: simetidiini, ranitidiini.
- Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät: fluvoksamiini.
- Antikolinergiset lääkkeet: propiveriini.
- Muut lääkkeet (atorvastatiini, nefatsodoni, aprepitantti, ivakaftori).
- Kasvituotteet: greippimehu, echinacea purpurea, maustekurkuma.

CYP3A4:n indusoidijat:

- Rifamysiinantibiootit: rifampisiini; rifampisiini alentaa suun kautta otettavan midatsolaamin plasmapitoisuutta 96 %:lla terveillä henkilöillä, jolloin midatsolaamin psykomotoriset vaikutukset häviävät lähes kokonaan.
- Epilepsialääkkeet: karbamatsepiini, fenytoiini; karbamatsepiinin tai fenytoiinin toistuva antaminen alentaa suun kautta otettavan midatsolaamin plasmapitoisuutta jopa 90 % ja lyhentää terminaalista puoliintumisaikaa 60 %.
- Käänteisen transkriptaasin estäjät: efavirentsi; α -hydroksimidatsolaamin (CYP3A4:n muodostama metaboliitti) suhde kasvaa viiden kertoimella verrattuna midatsolaamiin, mikä vahvistaa efavirentsilla olevan induktiovaikutusta CYP3A4:än.
- Mäkikuisma (*hypericum perforatum*).

Midatsolaamin ei tiedetä muuttavan muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa.

Lääkkeiden farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Midatsolaamin antaminen samanaikaisesti muiden sedatiivisten/hypnoottisten aineiden ja keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa lisää todennäköisesti sedaatiota ja hengityslamaa.

Tällaisia sedatiivisia/hypnoottisia aineita ovat esimerkiksi alkoholi (mukaan lukien alkoholia sisältävät lääkevalmisteet), opiaatit/opioidit (käytettäessä kipulääkkeinä, yskänärsytystä vähentävinä lääkkeinä tai korvaushoitoina), psykoosilääkkeet, muut anksiolyytteinä tai hypnooteina käytettävät bentsodiatsepiinit, barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti, sedatiiviset masennuslääkkeet, antihistamiinit, epilepsialääkkeet ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet. Midatsolaami pienentää inhalaatioanesteettien alveolaarista vähimmäispitoisuutta (MAC).

Alkoholin ja midatsolaamin yhteisvaikutuksen vuoksi alkoholinkäyttöä tulee ehdottomasti välttää midatsolaamin antamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.9).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Midatsolaamin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole saatavilla riittävästi tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenista vaikutusta, mutta sikiötoksisuutta on todettu kuten muillakin bentsodiatsepiineilla. Midatsolaamin käytöstä raskauden kahden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole saatavilla tietoja.

Suurten midatsolaamiannosten antaminen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, synnytyksen aikana tai anestesian induktioon keisarileikkauksen yhteydessä on raporttien mukaan aiheuttanut haittavaikutuksia äidille tai sikiölle (äidin aspiraatoriski, sikiön sydämensykkeen epäsäännöllisyys sekä vastasyntyneen hypotonia, imemisvaikeudet, hypotermia ja hengityslama).

Lisäksi raskauden loppuvaiheessa pitkäaikaisesti bentsodiatsepiineja käyttävien äitien vauvoille saattaa kehittyä fyysinen riippuvuus, ja riski vieroitusoireiden esiintymiselle postnataalivaiheessa on olemassa.

Näin ollen midatsolaamia voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on selkeästi tarpeellista, mutta sen käyttöä keisarileikkauksissa on syytä välttää.

Jos midatsolaamia annetaan kirurgisista syistä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneelle aiheutuva riski on otettava huomioon.

Imetys

Midatsolaami erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Imettäviä äitejä on kehoitettava keskeyttämään imetys 24 tunniksi midatsolaamin antamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyden laskua (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

OZALINilla on merkittävä vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Sedaatio, anterogradinen muistinmenetys, tarkkaavaisuuden ja lihastoiminnan heikentyminen voivat hetkellisesti vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ennen OZALINin antamista potilasta on varoitettava ajamasta tai käyttämästä koneita, ennen kuin hän on täysin toipunut. Lääkärin vastuulla on päättää, milloin näitä toimia voidaan jatkaa. Kotiutuvalla potilaalla on suositeltavaa olla aikuinen saattaja.

4.8 Haittavaikutukset

Midatsolaamin antamisen aikana on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella:

Elinjärjestelmäluokka	Lääkkeen haittavaikutus – yleisyys ei tiedossa
Sydän	Takykardia, bradykardia.
Psyykkiset häiriöt	Paradoksaaliset reaktiot (kiihtymys, eksitaatio, hallusinaatiot, aggressiivisuus, estottomuus, dysforia, haitallinen käyttäytyminen, ahdistuneisuus), unihäiriöt, tahattomat liikkeet, akatisia, horjuva kävely, vapina.
Hermosto	Pitkittänyt/liiallinen sedaatio, uneliaisuus, unettomuus, huimaus, ataksia, kiertohuimaus, dysartria, suun kuivuminen, syljeneritys, kastelu, päänsärky, anterogradinen muistinmenetys.
Silmät	(Yleensä lievä) näön hämärtyminen, kahtena näkeminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hypoksemia, tilapäinen desaturaatio, laryngospasmi, hengityslama, hengitysteiden ahtautuminen, rahina / äänekäs hengitys, hikka, dyspnea.
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, pahoinvointi.
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, nokkosihottuman kaltainen reaktio, ihottuma.
Tuki- ja liikuntaelimet ja sidekudokset	Heikentynyt lihasten hallinta.
Yleiset häiriöt ja antokohdan tilat	Epätavallinen uupumus, heikotuksen tunne.
Immuunijärjestelmä:	Yliherkkyys, angioedeema.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Kuten kaikki bentsodiatsepiinit, midatsolaami aiheuttaa usein uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja silmävärvettä. Midatsolaamin yliannostus on harvoin hengenvaarallista, jos valmistetta otetaan yksistään, mutta yliannostuksesta voi seurata refleksittömyys, apnea, hypotensio, sydän- ja hengityslama sekä harvoissa tapauksissa kooma. Bentsodiatsepiinien hengitystä lamauttavat vaikutukset ovat tavallista vakavampia, jos potilaalla on hengitys- tai sydänsairaus tai jos lääke yhdistetään muuhun keskushermostoa lamaavaan aineeseen, kuten alkoholiin.

Hoito

Useimmissa tapauksissa elintoimintoja on tarkkailtava.

Yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota hengitystoimintoihin sekä sydän- ja verisuonitoimintoihin teho-osastolla.

Jos lääkettä on annosteltu liikaa, oksennuta tajuissaan oleva potilas (mahdollisimman pian ja joka tapauksessa tunnin kuluessa midatsolaamin antamisesta suun kautta), tai jos potilas on tajuton, suorita mahahuuhdeltu suojaten potilaan hengitystiet. Jos mahahuuhdeltu ei tehoa, potilaalle on annettava lääkehiiltä absorptioon vähentämiseksi.

Flumatseniilia, bentsodiatsepiinin antagonistia käytetään, jos kyseessä on vaikea myrkytystila (intoksikaatio), johon liittyy hengityksen lamaantuminen tai kooma. Tämä hoito on sallittu vain tarkassa valvonnassa. Flumatseniilin puoliintumisaika on lyhyt (noin tunti), mikä tarkoittaa, että potilasta on tarkkailtava tämän valmisteen vaikutuksen päätyttyä. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, kun flumatseniilia käytetään yliannostustapauksessa eri lääkkeiden samanaikaisen antamisen jälkeen potilailla, joiden epilepsiaa jo hoidetaan bentsodiatsepiineilla. Flumatseniilia saa käyttää vain äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilailla, joita hoidetaan trisyklisillä masennuslääkkeillä tai epilepsiaa aiheuttavilla lääkkeillä, sekä potilailla, joilla EKG on poikkeava (QRS-keston tai QT-ajan pidentyminen).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinit, ATC-koodi: N05CD08

Vaikutusmekanismi

Midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiinien ryhmän johdannainen. Bentsodiatsepiinien farmakologiset vaikutukset perustuvat bentsodiatsepiinien ja γ -aminovoihappo (GABA) -reseptorin reversiibeliin vuorovaikutukseen keskushermostossa; γ -aminovoihappo on keskushermoston tärkein inhibitorinen välittäjäaine.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Midatsolaamin ja sen metaboliittien farmakodynaamisia ominaisuuksia – jotka ovat vastaavat kuin muilla bentsodiatsepiineilla – ovat sedatiiviset, anksiolyyttiset, amnestiset (anterogradinen muistinmenetyk), hypnoottiset, lihaksia rentouttavat ja antikonvulsanttiset vaikutukset.

Midatsolaamin farmakologiselle vaikutukselle on ominaista lyhyt kesto, joka johtuu nopeasta metabolisesta transformaatiosta. Midatsolaamin vaikutus voidaan kumota helposti bentsodiatsepiinin reseptoriantagonistilla, flumatseniililla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pediatriisilla potilailla tehtyjä tutkimuksia koskevat julkaistut raportit osoittavat selkeästi, että suun kautta otettava midatsolaami toimii sedatiivina ja anksiolyyttinä ennen kirurgisia toimenpiteitä, jotka edellyttävät anestesiaa, sekä muissa lääketieteellisissä toimenpiteissä, jotka edellyttävät sedaatiota ilman anestesiaa.

Useita tutkimuksia on toteutettu sadoilla lapsilla, jotka ovat saaneet kohtalaista sedaatiota ennen anesteettista esilääkitystä tai lääketieteellistä toimenpidettä. Nämä lapset saivat kerta-annoksen suun kautta otettavaa midatsolaamia (yhdistämättä valmistetta muuhun keskushermostoa lamaavaan lääkkeeseen). Maksimaalinen sedaatio saavutettiin yleensä 30–45 minuutin kuluessa midatsolaamin antamisesta midatsolaamiannoksen ollessa 0,25–1,0 mg/kg. Vastaavat tiedot saatiin anksiolyyttisen vaikutuksen osalta. Sedatiiviset vaikutukset saavutettiin midatsolaamin plasmapitoisuuksien ollessa 30–160 ng/ml ja EC_{50} :n vaihdellessa 18–171 ng/ml sedaation arvioinnissa käytettävän menetelmän mukaan (pediatriset ja aikuisia koskevat tiedot).

OZALINia koskeva tutkimus on toteutettu anesteettista esilääkitystä tarvitsevilla pediatriisilla potilailla, joiden ikä on 6 kuukaudesta 17 vuoteen. Tämän tutkimuksen tulokset ovat yhdenmukaisia kirjallisuudessa esitettyjen tulosten kanssa. Sedatiiviset ja anksiolyyttiset vaikutukset havaittiin 30 minuutin kuluessa suun kautta otettavan OZALIN-kerta-annoksen ollessa keskimäärin 0,269 mg/kg ja midatsolaamin plasmapitoisuuden 15–65 ng/ml. Terveillä aikuisilla havaittiin EC₅₀ -taso 53,82 ng/ml suun kautta otettavan 15 mg:n OZALIN-annoksen (keskimäärin 0,245 mg/kg) jälkeen. Tietoja ei ole saatavilla OZALIN-kerta-annoksen saaneista paastoamattomista lapsista ja nuorista, joiden ikä on 6 kuukaudesta 17 vuoteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu midatsolaami imeytyy nopeasti ja kokonaan.

Kirjallisuuteen perustuvat tiedot

Huippuplasmapitoisuus (C_{max}) saavutetaan 30–60 minuutin (T_{max}) kuluessa suun kautta otettavasta midatsolaamiannoksesta. Terveillä aikuisilla raportoitu C_{max}-arvo on 70–154 ng/ml 15 mg:n annoksen jälkeen. 30–200 ng/ml:n C_{max}-arvo on raportoitu annetusta annoksesta (0,25–1,0 mg/kg) ja lapsen iästä (6 kuukaudesta 17 vuoteen) riippuen.

Biologinen hyötyosuus vaihtelee välillä 30–50 % tutkimuksen ja suun kautta otettavan lääkkeen koostumuksen mukaan.

OZALINia koskevat tiedot

Kun OZALIN-kerta-annos oli otettu suun kautta, C_{max} saavutettiin aikuisilla potilailla 35 minuutin ja nuorilla potilailla 45 minuutin kuluessa (mediaani T_{max}). Populaatiofarmakokineettisen analyysin (Pop-PK), joka sisälsi aikuisten ja pediatrien potilaiden tietoja, mukaan suurin osa midatsolaamista imeytyy 30 minuutin kuluessa OZALINin ottamisesta.

Terveillä aikuisilla saavutettiin C_{max}-arvo 113 ng/ml suun kautta otettavan 15 mg:n OZALIN-kerta-annoksen (keskimäärin 0,245 mg/kg) jälkeen. Lapsilla saavutettiin keskimäärin C_{max}-arvo 40,8 ng/ml OZALIN-annoksella 0,12–0,30 mg/kg.

Suun kautta otettavan midatsolaamin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 39,4 % aikuisilla, jotka saivat 15 mg:n OZALIN-kerta-annoksen.

Jakautuminen

Suun kautta otettava midatsolaami jakautuu erittäin nopeasti, ja useimmissa tapauksissa jakautumisvaihe ei ole havaittava tai se on käytännössä toteutunut 1–2 tunnin kuluessa suun kautta otettavasta annoksesta. Midatsolaami on erittäin rasvaliukoinen ja laajasti jakautuva. Midatsolaami on erittäin plasmaproteiinisidonnainen (noin 96–98 %), ja se sitoutuu ennen kaikkea albumiiniin.

Midatsolaamin erittyminen aivo-selkäydinnesteeseen on hidasta ja merkityksetöntä. Ihmisillä midatsolaami läpäisee veri-istukkanesteen ja siirtyy hitaasti sikiön verenkiertoon. Pieniä määriä midatsolaamia erittyy äidinmaitoon.

Kirjallisuuteen perustuvat tiedot

Jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 1,0–2,5 l/kg ja enimmillään 6,6 l/kg.

OZALINia koskevat tiedot

Midatsolaamin jakautumistilavuus on terveillä aikuisilla 4,7 l/kg.

Pop-PK-analyysin perusteella sentraaliseksi jakautumistilavuudeksi arvioitiin 27,9 l ja perifeeriseksi jakautumistilavuudeksi 413 l tyypillisellä 34 kg:n painoisella potilaalla.

Biotransformaatio

Midatsolaami eliminoituu lähes kokonaan biotransformaation kautta. CYP3A4-entsyymi hydroksyloi midatsolaamin, ja pääasiallinen virtsan ja plasman metaboliitti on α -hydroksimidatsolaami. α -hydroksimidatsolaamin plasmapitoisuus on 30–50 % emomolekyylin pitoisuuksista. α -hydroksimidatsolaami on farmakologisesti aktiivinen ja vaikuttaa merkittävästi (noin 34 %) midatsolaamin vaikutuksiin.

Kirjallisuuteen perustuvat tiedot

Suun kautta otetun annoksen jälkeen maksan ensikierron metabolia on arviolta 30–60 %.

Lapsilla suun kautta otetun annoksen jälkeen α -hydroksimidatsolaamin ja midatsolaamin pitoisuusaikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) suhde vaihtelee välillä 0,38–0,75.

OZALINia koskevat tiedot

Noin 40 % α -hydroksimidatsolaamia lityksestä johtuu maksan ensikiertovaikutuksesta.

Metaboliasuhde on lapsilla 0,504, nuorilla 0,364 ja aikuisilla 0,313.

Eliminaatio

Terveillä aikuisilla plasmapuhdistuma on 300–500 ml/min (tai 4–13 ml/min/kg). Midatsolaami poistuu ensisijaisesti munuaisten kautta tapahtuvan erityksen kautta; 60–80 % annetusta annoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa antamisesta ja poistuu glukuronidoituneena α -hydroksimidatsolaamina. Alle 1 % annetusta annoksesta poistuu muuttumattomana virtsassa. Midatsolaamin eliminaatiopuoliintumisaika on noin 3 tuntia ja α -hydroksimidatsolaamin eliminaatiopuoliintumisaika noin 2 tuntia.

Kirjallisuuteen perustuvat tiedot

Lapsilla puoliintumisaika voi vaihdella merkittävästi 0,5 tunnista 7 tuntiin tutkimuksen mukaan, riippumatta lapsen iästä ja midatsolaamiannoksesta. Plasmapuhdistuman on arvioitu olevan 1,5–3,6 l/h/kg.

OZALINia koskevat tiedot

Puoliintumisaika on arvioitu olevan nuorilla 3,6 tuntia. Pop-PK-analyysin perusteella midatsolaamin puhdistuman on arvioitu olevan 34,7 l/h ja α -hydroksimidatsolaamin puhdistuman 40,6 l/h tyypillisellä 34 kg:n painoisella potilaalla.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Vastasyntyneet ja vauvat

OZALINia ei ole tutkittu alle 6 kuukauden ikäisillä pediatriisilla potilailla.

Ylipainoiset potilaat

Midatsolaamin keskimääräinen puoliintumisaika on ylipainoisilla potilailla pidempi kuin normaalipainoisilla potilailla (5,9 tuntia vs. 2,3 tuntia). Tämä johtuu kokonaispainon mukaan korjatun jakautumistilavuuden kasvusta noin 50 %:lla. Plasmapuhdistumassa ei ole merkittävää eroa yli- ja normaalipainoisten potilaiden välillä. Jälkimmäisten potilaiden pidempiaikainen tarkkailu toimenpiteen jälkeen voi olla tarpeen.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla eliminaatiopuoliintumisaika voi olla pidempi ja puhdistuma alhaisempi kuin terveillä henkilöillä, mikä johtuu mahdollisesta α -hydroksimidatsolaamin kertymisestä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaatiopuoliintumisaika on vastaava kuin terveillä henkilöillä. Suun kautta otettavaa midatsolaamia on kuitenkin käytettävä harkiten potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaatiopuoliintumisaika on pidempi kuin terveillä henkilöillä (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyssä hedelmällisyyskokeessa, jossa eläinten saama annos oli jopa kymmenen kertaa kliinistä annosta suurempi, ei havaittu hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia.

Lääkettä määräävälle lääkärille ei ole muita prekliinisiä tietoja kuin ne, jotka jo sisältyvät valmisteyhteenvedon muihin kohtiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti, gammadekstriini, sukraloosi, appelsiinaromi (sisältää 70–80 % etanolia), natriumhydroksidi (pH-säätöä varten), injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Ennen avaamista: 36 kuukautta.

Avaamisen jälkeen: valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen ja käyttämätön valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytyslämpötila enintään 25 °C.

Ei saa laittaa jääkappiin tai pakastimeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoost)

5 ml:n ruskeankeltainen lasiampulli (tyypin I lasi), yksi suodattimella varustettu pilli ja yksi oraaliannostelijä, jotka on pakattu yhdessä erilliseen läpipainopakkaukseen.

Rasia, joka sisältää 1 ampullin, 1 suodattimella varustetun pillin ja 1 oraaliannostelijan.

Rasia, joka sisältää 5 ampullia, 5 suodattimella varustettua pilliä ja 5 oraaliannostelijaa.

Rasia, joka sisältää 10 ampullia, 10 suodattimella varustettua pilliä ja 10 oraaliannostelijaa.

Oraaliannostelija ja suodattimella varustettu pilli on tarkoitettu yhden kerran tapahtuvaan annoksen mittaamiseen ja antamiseen.

Oraaliannostelijassa on **painokiloina (kg) merkitty asteikko 3 kilosta 40 kiloon; väliasteimerkit ovat kilon välein.**

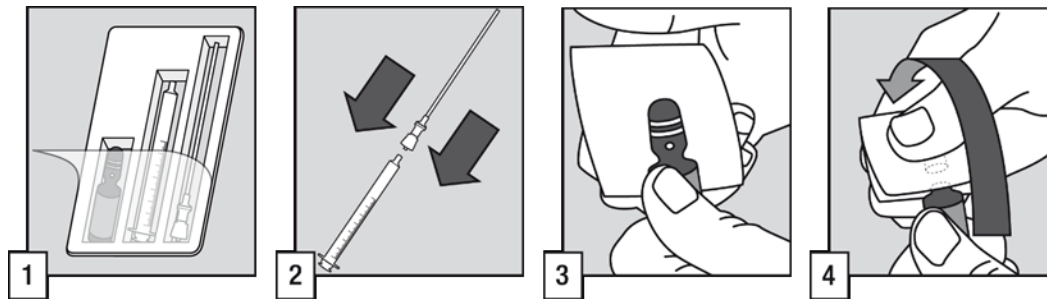
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

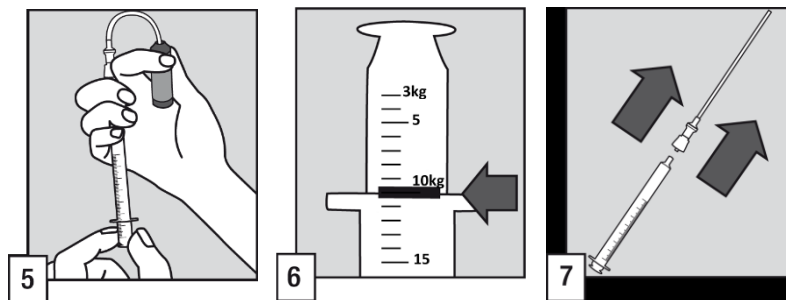
Käyttö pediatriisille potilaille

OZALIN on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.

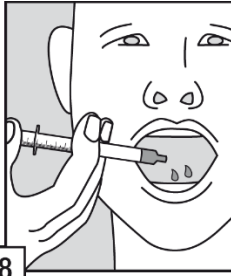
Ohjeet läpipainopakkauksessa olevan OZALIN-ampullin, oraaliannostelijan ja suodattimella varustetun pillin turvalliseen käyttöön: OZALIN annostellaan erityisesti sille tarkoitettulla oraaliannostelijalla, jonka asteikko on merkitty kiloina (kg).



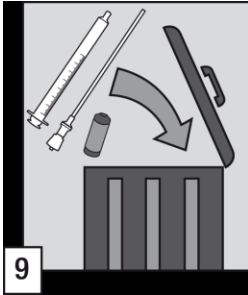
- (1) Lääkkeen antamiseen potilaalle tarvitaan ampulli, suodattimella varustettu pilli ja oraaliannostelija
- (2) Yhdistä suodattimella varustettu pilli oraaliannostelijaan.
- (3) Napauta ampullin yläosaa ja varmista, että neste on valunut ampullin pohjalle. Aseta harsotaitos ampullin yläosan päälle ja toisen käden peukalo valkoisen pisteen päälle.
- (4) Pidä ampullia tukevasti siten, että valkoinen piste osoittaa ylöspäin ja sinua kohti. Paina ampullin kaulaa taaksepäin, jolloin se aukeaa helposti.



- (5) Työnnä suodattimella varustettu pilli ampulliin. Ennen annoksen säätöä on suositeltavaa poistaa mahdollinen ilma pillistä pumpaamalla ampulliliuosta lyhyesti.
- (6) Pidä ampulli pystysuorassa ja täytä oraaliannostelija **potilaan painoa kiloina (kg)** vastaavaan asteikkomerkkiin asti. Vedä oikea annos annostelijaan kohdistamalla viivamerkki laipan yläosaan.
- (7) Irrota suodattimella varustettu pilli oraaliannostelijasta.



(8) Tyhjennä oraaliannostelijan sisältö potilaan suuhun. Liuos on nielaistava välittömästi.



(9) Hävitä ampulli, suodattimella varustettu pilli, oraaliannostelija ja käyttämätön sisältö käytön jälkeen astiaan, joka on varattu tähän tarkoitukseen paikallisten valvottuja aineita ja lääketarvikkeita koskevien vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PRIMEX PHARMACEUTICALS OY
Mariankatu 21 C
00170 Helsinki
SUOMI

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr 34511

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.11.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OZALIN 2 mg/ml oral lösning i endosbehållare.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml OZALIN innehåller 2 mg midazolam.

Varje 5 ml ampull med OZALIN innehåller 10 mg midazolam.

Hjälpämnen med kända effekter: etanol (mindre än 100 mg per ampull), natrium (mindre än 1 mmol (23 mg) per ampull), cyklodextrin (400 mg per ampull och mindre än tillåten daglig exponering på 20 mg/kg/dag vid den rekommenderade dosen).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning i endosbehållare.

Klar till något opalskimrande lösning, blekgul till något brun, med ett pH mellan 3,6 och 4,2.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

OZALIN är avsett för spädbarn, barn och ungdomar (från 6 månader till 17 år), för måttlig sedering före ett terapeutiskt eller diagnostiskt ingrepp för att lindra ångest, obehag och oro inför ingreppet, eller som förmedicinering inför anestesi.

4.2 Dosering och administreringsätt

OZALIN oral lösning ska endast administreras av sjukvårdspersonal.

Allmänna riktlinjer för fasta ska iakttas före sedering.

Dosering

Dosen måste anpassas till patientens vikt.

OZALIN ska administreras oralt med en enkeldos på 0,25 mg/kg till barn från 6 månaders ålder. En ytterligare direkt efterföljande dos rekommenderas inte.

Maxdosen ska inte överstiga 20 mg midazolam (motsvarande 2 ampuller), även till barn som väger över 80 kg.

Ozalin är indikerat för att administreras som enkeldos och det finns ingen information om upprepad administrering av Ozalin.

Dosering till överviktiga barn ska beräknas utifrån faktisk kroppsvikt, upp till maxgränsen på 20 mg.

Dosen måste anpassas till patientens vikt. Den orala applikatorn är graderad **i kg, från 3 kg till 40 kg kroppsvikt (se avsnitt 6.6, nr. 6)**, med tre typer av graderingsmarkeringar:

- En liten markering som motsvarar 1 kg, *dvs.*: 0,25 mg midazolam,
- En mellanstor markering som motsvarar 5 kg, *dvs.*: 1,25 mg midazolam,
- En stor markering som motsvarar 10 kg, *dvs.*: 2,5 mg midazolam

För patienter som väger över 40 kg krävs 2 ampuller. Den minsta dosen som kan dras upp från en ampull, är en dos för 3 kg. För patienter som väger 41 eller 42 kg och behöver mer än en ampull: använd en mindre dos från den första ampullen och komplettera dosen med en andra ampull, se exempel nedan:

- För en patient som väger 41 kg rekommenderas det att använda en dos för 30 kg från den första ampullen och en dos för 11 kg från den andra
- För en patient som väger 42 kg: använd en dos för 30 kg från den första ampullen och en dos för 12 kg från den andra.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

OZALIN ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk njursvikt, eftersom eliminering av midazolam kan fördröjas och dess effekter förlängas.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion minskar clearance av midazolam, vilket ökar den terminala halveringstiden (för eliminering) liksom biotillgänglighet. Noggrann övervakning av dessa effekter och av vitala tecken är nödvändig efter administrering av midazolam hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av OZALIN hos barn under 6 månaders ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

OZALIN är endast avsett för oral användning och ska administreras med dess specifika orala applikator som graderats i kg.

OZALIN ska administreras ungefär 30 minuter före ingreppet eller anestesi.

Den orala applikatorn och filtterröret är engångsartiklar för fyllning och administrering.

Efter användning, ska ampullen, den orala applikatorn och filtterröret kasseras.

Fullständiga anvisningar finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- myastenia gravis
- akut andningsinsufficiens
- en anatomisk abnormitet i andningsorganen eller lungsjukdom

- sömnapné syndrom
- svår leverinsufficiens

4.4 Varningar och försiktighet

Midazolam ska endast administreras av sjukvårdspersonal i en miljö som är fullt utrustad för att övervaka och stödja andnings- och hjärtfunktion, och av personer som har utbildats i identifiering och hantering av förväntade biverkningar, inklusive andnings- och hjärt-lungräddning. Allvarliga kardiorespiratoriska biverkningar har rapporterats. Dessa har inkluderat andningsdepression, sömnapné, andningsstillestånd och/eller hjärtstillestånd. Det är större sannolikhet för att sådana livshotande händelser inträffar när en hög dosering ges.

Administrering till högriskpatienter

Midazolam bör användas med försiktighet hos patienter med kronisk andningssvikt, eftersom det kan förvärra andningsdepression.

Midazolam ska användas med försiktighet hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion, hjärtsvikt eller kronisk njursvikt. Midazolam eller dess metabolit kan ackumuleras hos patienter med kronisk njursvikt eller med leversvikt, och clearance av midazolam kan minskas hos patienter med hjärtsvikt.

Oral midazolam ska användas med försiktighet hos patienter med dålig allmänhälsa, eftersom de är mer känsliga för effekterna av bensodiazepiner på det centrala nervsystemet.

Modifiering av midazolameliminering

Oralt midazolam ska användas med försiktighet hos patienter som behandlats med läkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av alkohol/lugnande medel för centrala nervsystemet

Kombinerad användning av midazolam och alkohol och/eller lugnande medel för centrala nervsystemet ska undvikas. En sådan kombination kommer sannolikt att öka de kliniska effekterna av midazolam, vilket kan orsaka djup sedering eller kliniskt signifikant andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Anamnes på alkoholism och narkotikamissbruk

Liksom andra bensodiazepiner, ska midazolam undvikas hos patienter med en anamnes på alkoholism och narkotikamissbruk.

Amnesi

Midazolam orsakar anterograd amnesi.

Villkor för utskrivning

Patienter som har fått midazolam ska åtföljas av en vuxen vid utskrivning, och endast lämna behandlingsrummet och sjukhuset när helt återställd av sedering och efter att ha fått tillstånd från läkaren.

Hjälpämnen:

Vid den rekommenderade, enstaka dosen på 0,25 mg/kg (med en maximal enstaka dos på 20 mg), är mängden gammadex 10 mg/kg (med en maximal enstaka dos på 800 mg). Denna mängd gammadex ligger under den tillåtna dagliga exponeringen (200 mg/kg/dygn, och 20 mg/kg/dygn för barn som är under 2 år). Därför skulle mängden av gammadex inte överstiga den tillåtna dagliga exponeringen, även om OZALIN oavsiktligt skulle användas med 0,5 mg/kg-dosen.

Läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, vilket innebär att det i princip är ”natriumfritt”.

Läkemedlet innehåller mindre mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per ampull.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Eftersom midazolam huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4-enzym, kan CYP3A4-hämmare respektive -inducerare öka eller minska plasmakoncentrationer och därmed kan de kliniska effekterna av midazolam öka eller minska och dess verkningsstid förlängas eller förkortas. Noggrann övervakning av kliniska effekter och patientens vitala tecken rekommenderas därför efter administrering av midazolam med CYP3A4-hämmare, även efter en enda dos.

I händelse av CYP3A4-inhibition eller irreversibel inhibition, kan effekten på farmakokinetiken hos midazolam kvarstå i flera dagar till flera veckor efter administrering av CYP3A4-modulatorn (t.ex. claritromycin, erytromycin, HIV-proteashämmare, verapamil, diltiazem, atorvastatin, aprepitan).

Under samtidig administrering med etinylestradiol och norgestrel, använt som ett p-piller, ändras inte exponering för midazolam påtagligt.

CYP3A4-hämmare:

- Azolantimykotika: ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, flukonazol och posakonazol)
- HIV-proteashämmare: sakvinavir och andra proteashämmare, inklusive kombinationer som innehåller ritonavir.
- Makrolidantibiotika: claritromycin, erytromycin, telitromycin, roxitromycin. Roxitromycin ökar den terminala halveringstiden för midazolam, som administreras oralt i tablettform, med 30 %.
- Kalciumkanalblockerare: diltiazem, verapamil. Verapamil och diltiazem multiplicerar plasmakoncentrationer av oralt midazolam med 3 respektive 4 och ökar dess terminala halveringstid med 41 % respektive 49 %.
- Substans P-antagonister: aprepitant. Aprepitant orsakar en dosberoende ökning av plasmakoncentrationerna av oralt midazolam. Plasmakoncentrationen multipliceras med 3,3 efter 80 mg/dag av aprepitant och dess terminala halveringstid med ca 2.
- H₂-receptorantagonister: cimetidin, ranitidin.
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare: fluvoxamin.
- Antikolinerga läkemedel: propiverin.
- Andra läkemedel (atorvastatin, nefazodon, aprepitant, ivacaftor).
- Växtprodukter: grapefruktjuice, Echinacea purpurea, gurkmeja rhizom.

CYP3A4-inducerare:

- Rifamycinantibiotika: rifampicin. Rifampicin minskar plasmakoncentrationen av oralt midazolam med 96 % hos friska försökspersoner, där midazolams psykomotoriska effekter nästan försvinner helt.
- Antiepileptiska läkemedel: karbamazepin, fenytoin. Upprepad administrering av karbamazepin eller fenytoin minskar plasmahalten av oralt midazolam med så mycket som 90 %, och minskar den terminala halveringstiden med 60 %.
- Omvända transkriptashämmare: efavirenz, förhållandet α -hydroxymidazolam (metabolit som genereras av CYP3A4) ökar med en faktor av fem jämfört med midazolam vilket bekräftar induktionseffekten av efavirenz på CYP3A4.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*)

Midazolam är inte känt att ändra farmakokinetiken hos andra läkemedel.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av midazolam och andra lugnande/hypnotiska medel och lugnande medel för centrala nervsystemet ökar sannolikt sedering och andningsdepression.

Sådana lugnande/hypnotiska medel inkluderar alkohol (inklusive läkemedel som innehåller alkohol), opiater/opioider (när de används som smärtstillande medel, hostdämpande medel eller substitutionsbehandlingar), antipsykotika, andra bensodiazepiner som används som anxiolytika eller hypnotiska medel, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedativa antidepressiva medel, antihistaminer, antiepileptika och centralt verkande antihypertensiva medel. Midazolam minskar den minsta alveolära koncentrationen (MAC) för inhalationsanestesimedel.

Den kombinerade effekten av alkohol och midazolam ska undvikas utan undantag, och alkoholkonsumtion ska undvikas utan undantag vid administreringen av midazolam (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräcklig information angående midazolam för att avgöra dess säkerhet under graviditeten. Djurstudier tyder inte på någon teratogenisk effekt, men toxikologiska effekter observerades så som med andra bensodiazepiner. Det finns ingen information om exponering under graviditetens två första trimester.

Administrering av höga doser av midazolam under graviditetens sista trimester vid förlossningen eller vid inducering av anestesi för kejsarsnitt har rapporterats att orsaka sidoeffekter hos modern eller fostret (inhalationsrisk i modern, oregelbundna hjärtslag i fostret, hypotoni, svagt sugande, hypotermi samt andningsdepression hos den nyfödde).

Dessutom kan nyfödda barn vars mödrar har fått bensodiazepiner kroniskt under den sista tiden av graviditeten ha utvecklat fysisk beroende och kan vara i risk att få abstinensbesvär under den postnatale perioden.

Följaktligen kan midazolam användas under graviditeten om det är utan tvekan nödvändigt men man bör undvika användning av det för kejsarsnitt. Risker för nyfödda bör beaktas vid administrering av midazolam för ett kirurgiskt ingrepp vid sen graviditet.

Amning

Midazolam utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Ammande mödrar bör rådas att avbryta amning i 1 dygn efter administrering av midazolam.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat någon minskning av fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

OZALIN kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Sedering, anterograd amnesi, nedsatt uppmärksamhet och nedsatt muskelfunktion kan tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Innan OZALIN administreras, måste patienten varnas att inte köra bil eller använda maskiner innan hen återhämtat sig helt. Läkaren måste besluta när dessa aktiviteter kan återupptas. Det rekommenderas att patienten har sällskap av en vuxen person när hen går hem efter utskrivningen.

4.9 Biverkningar

Under administreringen av midazolam har följande biverkningar rapporterats med en okänd frekvens, som inte kan uppskattas från tillgängliga data:

Organsystem	Biverkningar –frekvens okänd
Hjärtat	Takykardi, bradykardi.
Psykiska störningar	Paradoxala reaktioner (agitation, excitation, hallucinationer, aggressivitet, disinhibition, dysfori, negativt beteende, ångest), sömnstörningar, ofrivilliga rörelser, akatisi, gånginstabilitet, tremor.
Centrala och perifera nervsystemet	Långvarig/överdriven sedering, trötthet, dåsighet, yrsel, ataxi, vertigo, dysartri, muntorrhet, salivering, enures, huvudvärk, anterograd amnesi.
Ögon	(I allmänhet lindriga) dimsyn, dubbelseende
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hypoxemi, övergående desaturation, laryngospasm, andningsdepression, luftvägsobstruktion, ronki/väsande andning, hicka, dyspné.
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående.
Hud och subkutan vävnad	Klåda, urtikariareaktion, hudutslag.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Nedsatt muskelkontroll.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ovanlig trötthet, känsla av svaghet.
Immunsystemet	Överkänslighet, angioödem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Liksom med alla bensodiazepiner, orsakar midazolam vanligen trötthet, ataxi, dysartri och nystagmus. En överdos av Midazolam är sällan livshotande om enbart produkten tas, men en överdos kan orsaka areflexi, apné, hypotoni, kardiorespiratorisk depression och i sällsynta fall koma. Andningsdepressionseffekterna av bensodiazepiner är allvarigare hos patienter med andnings- eller hjärtsjukdom eller om läkemedlet kombineras med andra lugnande medel för det centrala nervsystemet, inklusive alkohol.

Behandling

I de flesta fall krävs övervakning av vitala tecken.

Vid fall av överdosering ska särskild uppmärksamhet ägnas åt andnings- och kardiovaskulära funktioner i intensivvård.

Vid överdos ska kräkning framkallas (så snabbt som möjligt och högst inom en timme efter oral administrering av midazolam) om patienten är vid medvetande. Om patienten inte är vid medvetande ska ventrikelsköljning utföras samtidigt som man skyddar luftvägarna. Om ventrikelsköljning inte ger effekt ska aktivt kol administreras för att minska upptagningen av läkemedlet.

Flumazenil, en antagonist till bensodiazepiner, är indikerat vid svår förgiftning i samband med andningsdepression eller koma. Denna behandling ska endast administreras under noggrann övervakning. Halveringstiden för flumazenil är kort (ca en timme), vilket betyder att övervakning krävs efter att effekten av denna produkt har avklingat. Extrem försiktighet krävs vid användning av flumazenil vid överdos efter samtidig administrering av olika läkemedel hos en patient och hos patienter med epilepsi som redan behandlas med bensodiazepiner. Flumazenil ska endast användas med extrem försiktighet hos patienter som behandlats med tricykliska antidepressiva medel eller epileptogena läkemedel, och hos patienter med EKG-avvikelser (QRS eller QT-förlängning).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: bensodiazepiner, ATC-kod: N05CD08

Verkningsmekanism

Midazolam är ett derivat från imidazobenzodiazepingruppen. De farmakologiska effekterna av bensodiazepiner är resultatet av reversibla interaktioner med γ -aminosmörtsyra- (GABA) receptorn för bensodiazepiner i centrala nervsystemet, den viktigaste hämmande neurotransmittorn i centrala nervsystemet.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska egenskaperna hos midazolam och dess metaboliter, som liknar andra bensodiazepiner, inkluderar lugnande, ångstdämpande, amnetiska (anterograd amnesi), hypnotiska, muskelrelaxerande och antikonvulsiva effekter.

Den farmakologiska verkan av midazolam kännetecknas av en kort varaktighet på grund av en snabb metabolisk omvandling. Verkan av midazolam kan lätt reverseras av receptorantagonisten för bensodiazepin: flumazenil.

Klinisk effekt och säkerhet

Data från publicerade rapporter om studier av pediatrika patienter visar tydligt att oralt midazolam fungerar som ett lugnande medel och ett ångstdämpande medel före ett kirurgiskt ingrepp som kräver anestesi, såväl som andra medicinska procedurer som kräver sedering utan anestesi.

Flera studier har genomförts, som involverar hundratals barn som krävde måttlig sedering före anestetisk premedicinering eller medicinskt ingrepp. Dessa barn fick en enda dos av oralt midazolam (utan samtidig administrering av några andra lugnande medel för centrala nervsystemet). Maximal sedering uppnåddes i allmänhet inom 30 till 45 minuter efter administrering av midazolam för en dos midazolam mellan 0,25 och 1,0 mg/kg. Liknande data erhöles för den anxiolytiska effekten. De lugnande effekterna erhöles för midazolamkoncentrationer i plasma mellan 30 och 160 ng/ml och ett EG_{50} som sträckte sig mellan 18 och 171 ng/ml, beroende på den metod som användes för att utvärdera sederingen (data från barn och vuxna).

En studie av OZALIN har genomförts hos pediatrika patienter i åldern mellan 6 månader och 17 år, som behövde anestetisk premedicinering. Resultaten från denna studie är förenliga med resultaten i litteraturen. Lugnande och ångstdämpande effekter observerades inom 30 minuter efter oral

administrering av en engångsdos av OZALIN på 0,269 mg/kg i genomsnitt, och en midazolamkoncentration i plasma på mellan 15 och 65 ng/ml. Ett EC₅₀ på 53,82 ng/ml observerades efter oral administrering av OZALIN vid en dos på 15 mg (0,245 mg/kg i genomsnitt) hos friska, vuxna försökspersoner. Det finns ingen data för icke-fastande barn och ungdomar från 6 månader till 17 år, som fått en enda oral dos av OZALIN.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Midazolam absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering.

Data från litteraturen

Maximal plasmakoncentration (C_{\max}) uppnås inom 30 till 60 minuter (T_{\max}) efter oral administrering av midazolam. Ett C_{\max} mellan 70 och 154 ng/ml har rapporterats efter administrering av en dos på 15 mg hos friska, vuxna försökspersoner. Ett C_{\max} som sträcker sig från 30 till 200 ng/ml, har rapporterats enligt den administrerade dosen (från 0,25 till 1,0 mg/kg) och barnets ålder (från 6 månader till 17 år).

Biotillgängligheten varierar mellan 30 och 50 %, beroende på studie och den orala läkemedelsform som använts.

Uppgifter om OZALIN

Efter administrering av en engångsdos av OZALIN oralt, uppnåddes C_{\max} på 35 till 45 minuter (median T_{\max}) hos vuxna respektive tonårspatienter. Från analysen av populationsfarmakokinetik (Pop-PK), inklusive vuxna och pediatrika data, absorberas mest midazolam inom 30 minuter efter administrering av OZALIN.

Efter en 15 mg (0,245 mg/kg i genomsnitt) oral dos av OZALIN, erhöles C_{\max} 113 ng/ml hos friska, vuxna försökspersoner. Med en OZALIN-dos på 0,12 till 0,30 mg/kg, uppnåddes ett genomsnittligt C_{\max} på 40,8 ng/ml hos barn.

Den absoluta biotillgängligheten av oralt administrerat midazolam är 39,4 % hos vuxna, som fått en 15 mg-dos av OZALIN.

Distribution

Vävnadsfördelning av oralt midazolam är mycket snabb, och i de flesta fall är distributionsfasen inte uppenbar eller slutförs väsentligen inom 1 till 2 timmar efter oral administrering. Midazolam är mycket lipofil och distribueras omfattande. Midazolam binds starkt till plasmaproteiner (omkring 96–98 %), och i första hand till albumin.

Passage av midazolam in i cerebrospinalvätska är långsam och obetydlig. Hos människor passerar midazolam placentabarriären och kommer långsamt in i fostercirkulationen. Små mängder av midazolam har påträffats i bröstmjölk.

Data från litteraturen

Distributionsvolymen vid steady-state är mellan 1,0 och 2,5 l/kg och upp till 6,6 l/kg.

Uppgifter om OZALIN

Distributionsvolymen av midazolam är 4,7 l/kg hos friska, vuxna försökspersoner. Från Pop PK-analysen, uppskattades den centrala distributionsvolymen och den perifera distributionsvolymen vara 27,9 l respektive 413 l, för en typisk patient på 34 kg.

Metabolism

Midazolam elimineras nästan helt genom biotransformation. Midazolam hydroxyleras av CYP3A4-enzymet och den huvudsakliga metaboliten i urin och plasma är α -hydroxymidazolam. Plasmakoncentrationer av α -hydroxymidazolam är 30 till 50 % av plasmakoncentrationerna hos modersmolekylen. Alfa-hydroxymidazolam är farmakologiskt aktiv och bidrar signifikant (ca 34 %) till effekterna av oralt midazolam.

Data från litteraturen

Efter oral administrering, uppskattas förstapassagemetabolism i levern till ca 30 till 60 %.

Efter oral administrering hos barn, varierar förhållandet av området under kurvan (AUC) för α -hydroxymidazolam jämfört med midazolam från 0,38 till 0,75.

Uppgifter om OZALIN

Ca 40 % av α -hydroxymidazolamexponering beror på förstapassageeffekt i levern.

Det metaboliska förhållandet är 0,504, 0,364 och 0,313 hos barn, ungdomar respektive vuxna.

Eliminering

Hos friska vuxna försökspersoner, är plasmaclearance mellan 300 och 500 ml/min (eller mellan 4 och 13 ml/min/kg). Midazolam elimineras främst genom renal utsöndring, 60 till 80 % av den administrerade dosen utsöndras inom 1 dygn från administreringen, och återvinns i form av glukuronid- α -hydroxymidazolam. Mindre än 1 % av den administrerade dosen återvinns oförändrad i urinen. Elimineringshalveringstiden för midazolam är ca 3 timmar, och för α -hydroxymidazolam ca 2 timmar.

Data från litteraturen

Hos barn kan halveringstiden variera kraftigt, från 0,5 till 7 timmar beroende på studien, oavsett barnets ålder och dosen av midazolam. Plasmaclearance har uppskattats till mellan 1,5 och 3,6 l/h/kg.

Uppgifter om OZALIN

Halveringstiden har uppskattats till 3,6 timmar hos ungdomar. Från Pop-PK-analys, har midazolam-clearance uppskattats till 34,7 l/tim och α -hydroxymidazolam-clearance till 40,6 l/tim för en typisk patient på 34 kg.

Farmakokinetiska egenskaper i särskilda populationer

Nyfödda och spädbarn

OZALIN har inte studerats hos pediatrika patienter under 6 månaders ålder.

Överviktiga patienter

Den genomsnittliga halveringstiden för midazolam är högre hos överviktiga patienter än hos patienter som inte är överviktiga (5,9 timmar jämfört med 2,3 timmar). Detta beror på en ökning med ca 50 % av distributionsvolymen, korrigerad för total kroppsvikt. Det förekommer ingen betydande skillnad i plasmaclearance mellan överviktiga och icke överviktiga patienter. Längre övervakning av överviktiga patienter efter proceduren kan krävas.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros, kan halveringstiden för eliminering vara längre och clearance lägre än vad som observerats hos friska försökspersoner, p.g.a. risken för ackumulering av α -hydroxymidazolam (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Halveringstiden för eliminering hos patienter med kronisk njursvikt liknar halveringstiden hos friska försökspersoner. Oralt midazolam ska dock användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med hjärtsvikt

Halveringstiden för eliminering är längre hos patienter med hjärtsvikt än hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en fertilitetsstudie av råttor, där djuren fick upp till tio gånger den kliniska dosen, observerades inga negativa effekter på fertiliteten.

Det finns inga relevanta, prekliniska data för förskrivare, förutom vad som redan inkluderas i andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat, gammadex, sukralos, apelsinsmakämne (innehåller bl.a. 70–80 % etanol), natriumhydroxid (för pH-justering), vatten för injektionsvätska.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Före öppnande: 36 månader.

Efter öppnande: produkten ska användas omedelbart efter att den har öppnats och sedan kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

Förvaras i skydd mot kyla eller får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En ampull i brunt glas (typ I-glas) på 5 ml, ett filterrör och en oral applikator förpackade tillsammans i en enskild blisterförpackning.

Låda med 1 ampull, 1 filterrör och 1 oral applikator.

Låda med 5 ampuller, 5 filterrören och 5 orala applikatorer.

Låda med 10 ampuller, 10 filterrören och 10 orala applikatorer.

De orala applikatorerna och filterrören är enbart avsedda för engångsbruk. Orala applikatorer levereras med **markering i kg kroppsvikt: från 3 kg till 40 kg, i steg om ett kg.**

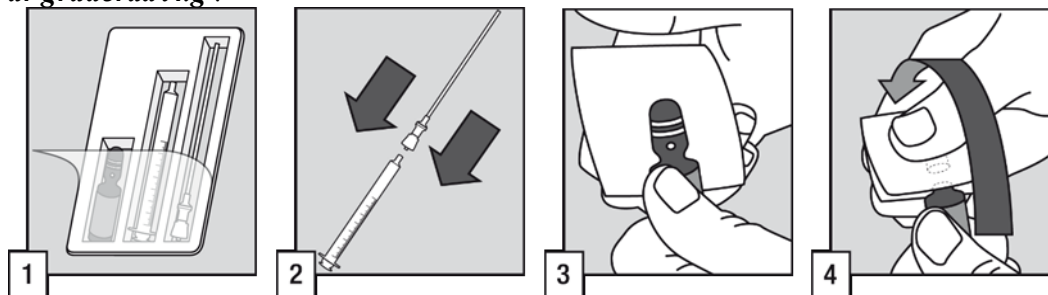
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

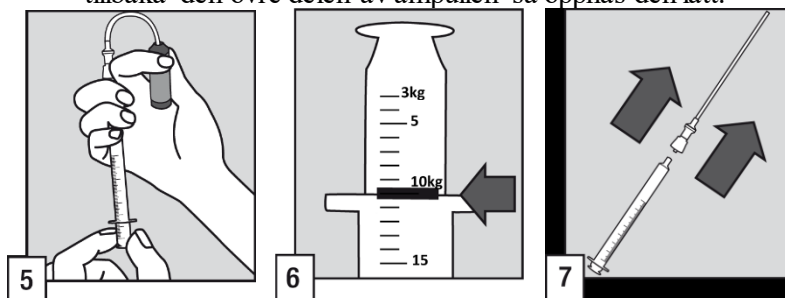
Användning i den pediatrika populationen

OZALIN är endast avsett för oral användning.

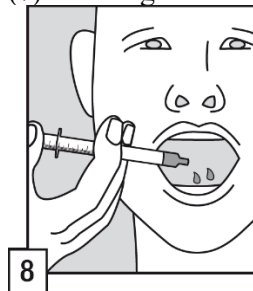
*Instruktioner för säker användning av OZALIN-ampull, oral applikator och filterrör, som tillhanda hålls i blisterförpackningen. OZALIN ska endast administreras med dess ändamålsenliga orala applikator **som är graderad i kg** :*



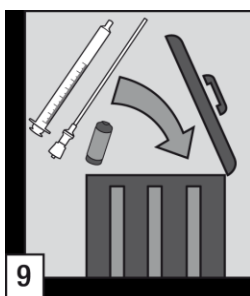
- (1) Administreringen till patienten kräver användning av ampullen, filterkanylen och den orala applikatorn.
- (2) Anslut filterröret till den orala applikatorns ände.
- (3) Knacka på ampullens topp så att all vätska rinner till botten. Täck ampullens topp med en kompress och placera din ena tumme på den vita pricken.
- (4) Håll fast ordentligt i ampullen och se till att den vita pricken pekar uppåt och mot dig. Pressa tillbaka den övre delen av ampullen så öppnas den lätt.



- (5) För in filterröret i ampullen. Före justering av dosen och i syfte att minska eventuell luft i filterröret rekommenderas en kort pumpning med den orala applikatorn (dra in och tryck ut) av lösningen i ampullen.
- (6) Medan du håller ampullen upprätt, fyll den orala applikatorn till markeringen som motsvarar **patientens vikt i kilogram (kg)**. Se till att markeringen och toppen på fläsen är i nivå för att få rätt dos.
- (7) Avlägsna filterröret från den orala applikatorns ände.



- (8) Töm innehållet i den orala applikatorn i patientens mun. Lösningen ska sväljas direkt.



- (9) Efter användning: Kassera ampullen, filtterröret, den orala applikatorn och eventuell överbliven lösning i en behållare som förberetts för detta syfte, i enlighet med de lokala föreskrifterna för kassering av läkemedel och medicinsk utrustning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PRIMEX PHARMACEUTICALS OY

Mariegatan 21 C
00170 Helsingfors
FINLAND

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr 34511

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum for det första godkännandet: 09.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.11.2021