



## PRODUKTRESUMÉ

for

### **Ozalin, oral opløsning i enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**  
30467

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Ozalin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Hver ml indeholder 2 mg midazolam.

Hver 5 ml ampul indeholder 10 mg midazolam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: ethtanol (under 100 mg pr. ampul), natrium (under 1 mmol (23 mg) pr. ampul), cyclodextrin (400 mg pr. ampul og mindre end den tilladte daglige eksponering på 20 mg/kg/dag ved anbefalet dosis).

Se den fuldstændige oversigt over hjælpestoffer i pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Oral opløsning i enkeltdosisbeholder

Klar til let opalescent opløsning, gul til let brunlig, med pH-værdi mellem 3,6 og 4,2.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ozalin er indiceret til spædbørn, børn og unge i alderen 6 måneder og op til 17 år, som moderat sedation inden et terapeutisk eller diagnostisk indgreb, til lindring af angst, bekymring og ophidselse i forbindelse med indgrebet eller som præmedicin før anæstesi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Ozalin oral opløsning bør kun administreres af sundhedspersoner.

De generelle retningslinjer for faste skal overholdes forud for sedering.

## Dosering

Doseringen skal tilpasses patientens vægt.

Ozalin skal gives oralt i én enkelt dosering på 0,25 mg/kg til særlige populationer i en alder af mindst 6 måneder. En øjeblikkelig efterfølgende dosis anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Den maksimale dosis må ikke overstige 20 mg midazolam (svarende til 2 ampuller), også selvom barnet vejer over 80 kg.

Ozalin er indiceret til enkelt dosisadministration, og der foreligger ingen data om gentagen administration af Ozalin.

Hos overvægtige børn skal dosen gives i henhold til den faktiske kropsvægt. Maksimal dosis: 20 mg.

Doseringen skal tilpasses patientens vægt. Den orale applikator har doseringsmærker **i kilo svarende til en kropsvægt på 3 – 40 kg**, (se pkt. 6.6, nr. 6), med tre typer doseringsmærker:

- Et lille doseringsmærke svarende til 1 kg, *dvs.*: 0,25 mg midazolam,
- Et mellemstort doseringsmærke svarende til 5 kg, *dvs.*: 1,25 mg midazolam,
- Et stort doseringsmærke svarende til 10 kg, *dvs.*: 2,5 mg midazolam

Til patienter på over 40 kg kræves der 2 ampuller. Den mindste dosis, der må udtages fra en ampul, svarer til en dosis ved en vægt på 3 kg. Til patienter, der vejer 41 og 42 kg, der kræver mere end én ampul, skal der tages en dosis, der er lavere end til 40 kg i den første ampul, og en suppleringsdosis fra den anden ampul. Se eksemplerne nedenfor:

- Til en patient på 41 kg anbefales det at udtage en dosis svarende til 30 kg i den første ampul og 11 kg i den anden ampul.
- Til en patient på 42 kg skal der udtage en dosis svarende til 30 kg i den første ampul og 12 kg i den anden ampul.

## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

Ozalin skal anvendes med forsigtighed til patienter med kronisk nyresvigt, fordi eliminationen af midazolam kan sænkes og virkningerne kan forlænges.

### *Nedsat leverfunktion*

Ved nedsat leverfunktion mindskes clearance af midazolam, hvilket forlænger den terminale halveringstid (for elimination) samt biotilgængeligheden. Det er nødvendigt at foretage omhyggelig observation af disse virkninger og af vitale tegn efter administration af midazolam til disse patienter (se pkt. 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Ozalins sikkerhed og virkning hos børn under 6 måneder er ikke blevet klarlagt. Der foreligger ingen data

### Administration

Ozalin er kun til oral brug og skal administreres med den medfølgende orale applikator med doseringsmærker i kg.

Ozalin skal gives gennemsnitligt 30 minutter før indgrebet eller anæstesen.

Den orale applikator og filtersugerøret til udtagning og administrat er til engangsbrug.

Efter brug skal ampullen, den orale applikator og filtersugerøret bortskaffes.

Alle instruktioner kan findes i pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Hos patienter med:

- Overfølsomhed over for det aktive stof, benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1,
- myasthenia gravis,
- alvorligt respirationssvigt
- en anatomisk abnormitet i luftvejene eller lungesygdom,
- søvnapnøsyndrom,
- Svær leverinsufficiens

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Midazolam må kun gives af sundhedspersonale i omgivelser med det nødvendige udstyr til overvågning og understøttelse af vejrtræknings- og kardiovaskulær-funktioner og af personer, der er specialuddannet til at genkende og behandle forventede bivirkninger, herunder genoplivning efter vejrtræknings- og hjertestop. Der er rapporteret om alvorlige bivirkninger med vejrtrækningen. Blandt disse kan nævnes respirationssvigt, apnø, vejrtrækningsophør og/eller hjertestop. Risikoen for sådanne livstruende tilfælde er størst, når der gives en høj dosis.

### Administration til højrisikopatienter

Midazolam skal anvendes med forsigtighed på patienter med kronisk respirationssvigt, fordi det kan medføre forværret åndenød.

Midazolam skal anvendes med forsigtighed på patienter med let eller moderat leverinsufficiens, hjertefejl eller kronisk nyresvigt. Midazolam eller dets metabolit kan ophobes i patienter med kronisk nyresvigt eller med leverfejl, og filtrationsraten for midazolam kan være nedsat hos patienter med hjertefejl.

Oral midazolam skal anvendes med forsigtighed på patienter med generelt dårlig helbredstilstand, da de er mere følsomme over for benzodiazepiner på centralnervesystemet.

### Modifikation af midazolamelimination

Oral midazolam skal anvendes med forsigtighed ved patienter, som er under behandling med medicinske produkter, som er kendt for at hæmme eller inducere CYP3A4 (se pkt. 4.5).

### Ledsagende indtagelse af alkohol/beroligende midler for centralnervesystemet

Kombineret brug af midazolam og alkohol og/eller beroligende midler for centralnervesystemet skal undgås. En sådan kombination har en tendens til at forstærke de kliniske virkninger af midazolam, hvilket kan forårsage dyb sedation eller klinisk signifikant respirationssvigt (se pkt. 4.5).

### Baggrund for alkoholisme eller stofmisbrug

Ligesom med andre benzodiazepiner skal midazolam undgås ved patienter med baggrund for alkoholisme eller stofmisbrug.

### Amnesi

Midazolam forårsager anterograd amnesi.

### Vilkår for udskrivelse

Patienten skal være ledsaget af en voksen efter udskrivelse og må først forlade behandlingsstedet og hospitalet efter fuldstændig opvågning efter den bedøvende effekt og efter modtagelse af lægens tilladelse.

### Hjælpestoffer:

Ved den anbefalede enkeltdosis på 0,25 mg/kg (med en maksimal enkeltdosis på 20 mg) er mængden af  $\gamma$ -cyclodextrin 10 mg/kg (med en maksimal enkeltdosis på 800 mg). Denne mængde  $\gamma$ -cyclodextrin er under den tilladte daglige eksponering (200 mg/kg/dag og 20 mg/kg/dag hos børn under 2 år). Selv, hvis Ozalin ved en fejltagelse bruges med en dosis på 0,5 mg/kg, ville mængden af  $\gamma$ -cyclodextrin derfor ikke overstige den tilladte daglige eksponering.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfritet.

Denne medicin indeholder små mængder ethanol (alkohol), under 100 mg pr. ampul.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Farmakokinetisk stofinteraktion

Da midazolam hovedsageligt er metaboliseret af CYP3A4-enzymet, kan CYP3A4-hæmmende og -inducerende stoffer virke forstærkende eller reducerende på plasmakoncentrationerne, hvilket medfører, at midazolams kliniske virkninger kan blive forstærket eller nedsat, ligesom virkningernes varighed kan blive forlænget eller afkortet. Derfor anbefales omhyggelig overvågning af de kliniske virkninger og patientens vitale tegn efter administration af midazolam med en CYP3A4-hæmmer, også efter én enkelt dosering.

I tilfælde af CYP3A4-hæmning eller irreversibel hæmning kan virkningen af midazolams farmakokinetik vedvare i mange dage eller mange uger efter indtagelsen af CYP3A4-modulator (f.eks. clarithromycin, erythromycin, HIV-proteasehæmmere, verapamil, diltiazem, atorvastatin, aprepitant).

Eksponeringen for midazolam ændres ikke væsentligt ved samtidig administration af ethinylestradiol og norgestrel som oral kontraceptiv.

CYP3A4-hæmmere:

- Azol-antifungaler: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol.

- HIV-proteasehæmmere: saquinavir og andre proteasehæmmere, herunder kombinationer, som indeholder ritonavir.
- Macrolide antibiotika: clarithromycin, erythromycin, telithromycin, roxithromycin. Roxithromycin forlænger halveringstiden med 30 % for midazolam indtaget oralt i tablettform.
- Calciumkanalblokkere: diltiazem, verapamil. Verapamil og diltiazem forøger plasmakoncentrationerne af midazolam til det 3- hhv. 4-dobbelte og forlænger halveringstiden med 41 % hhv. 49 %.
- Substans-P-antagonister: aprepitat. Aprepitant forårsager en forøgelse af plasmakoncentrationerne af oral midazolam afhængigt af doseringen. Plasmakoncentrationen forøges med faktor 3,3 efter 80 mg/dag aprepitant, og halveringstiden forøges til den dobbelte.
- H<sub>2</sub>-antagonister: cimetidin, ranitidin.
- Selektive serotoningenoptagshæmmere: fluvoxamin.
- Antikolinergika: propiverin.
- Andre præparater (atorvastatin, nefazodon, aprepitant, ivacaftor).
- Planteprodukter: grapefrugtjuice, *Echinacea purpurea*, gurkemeje rhizom.

#### CYP3A4-inducerende stoffer:

- Rifamycin-antibiotika: rifampicin. Rifampicin mindsker plasmakoncentrationen af oral midazolam med 96 % i sunde forsøgspersoner med en næsten total elimination af midazolams psykomotoriske virkninger.
- Antiepileptiske præparater: karbamazepin, fenytoin. Gentagen indtagelse af karbamazepin eller fenytoin reducerer plasmakoncentrationen af oral midazolam med så meget som 90 % og mindsker halveringstiden med 60 %.
- Hæmmere for omvendt-transkriptase: efavirenz. Forholdet af  $\alpha$ -hydroxymidazolam (metabolit genereret af CYP3A4) forøges til det femdobbelte sammenlignet med midazolam, hvilket bekræfter efavirenz' induktionsvirkning på CYP3A4.
- Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).

Midazolam er ikke kendt for at påvirke andre medicinalprodukters farmakokinetik.

#### Farmakokinetisk medicinsk interaktion

Samtidig indtagelse af midazolam med andre bedøvende stoffer, sovemidler og beroligende midler på centralnervesystemet indebærer en tendens til en bedøvende virkning og respirationssvigt.

Sådanne bedøvende stoffer og sovemidler omfatter alkohol (herunder medicinske produkter, som indeholder alkohol), opiater/opioider (når de bruges som analgetika, hostehæmmende midler eller substituerende behandlinger), neuroleptika, benzodiazepiner når de bruges som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, bedøvende antidepressiver, antihistaminer, antiepileptika og centralt virkende antihypertensiver. Midazolam mindsker den minimalt alveolær koncentration (MAC) af sederingsmidler til inhalering.

Den kombinerede virkning af alkohol og midazolam skal helt undgås, og alkoholforbrug skal helt undgås under behandling med midazolam (se pkt. 4.4 og pkt. 4.9).

## 4.6 Graviditet og amning

### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om midazolam til at vurdere dets sikkerhed under graviditet. Dyreforsøg indikerer ikke en teratogen effekt, men der blev observeret føtotoksicitet med andre benzodiazepiner. Der foreligger ingen data om udsatte graviditeter for graviditetens første to trimestre.

Ved administration af høje doser af midazolam i graviditetens sidste trimester, under fødslen eller når det anvendes som et induktionsmiddel til anæstesi ved kejsersnit er der rapporteret udvikling af materielle eller føtale bivirkninger (inhalationsrisiko hos moderen, uregelmæssigheder i fostrets hjertefrekvens, hypotoni, svækket sutterefleks, hypotermi og respirationsdepression hos nyfødte).

Desuden kan spædbørn født af mødre, der fik benzodiazepiner kronisk i sidste fase af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed og kan have en vis risiko for at udvikle abstinenssymptomer i den postnatale periode.

Derfor kan midazolam anvendes under graviditet, hvis det er klart nødvendigt, men det er at foretrække at undgå brug ved kejsersnit.

Risikoen for nyfødte bør tages i betragtning ved administration af midazolam til enhver indgreb nær fødslen.

### Amning

Midazolam trænger ind i brystmælken i små mængder. Det anbefales, at ammende mødre ikke ammer i 24 timer efter indtagelse af midazolam.

### Fertilitet

Dyreforsøg har ikke vist en mindskning af fertiliteten (se pkt. 5.3).

## 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

Ozalin påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Sedering, anterograd amnesi, nedsat opmærksomhed og nedsat muskelfunktion kan kortvarigt påvirke evnen til at køre bil eller bruge maskiner. Inden patienten indtager Ozalin, skal patienten adviseres om, at han/hun ikke må føre motorkøretøjer eller betjene maskiner, før han/hun er helt frisk igen. Lægen skal afgøre, hvornår disse aktiviteter kan udføres igen. Det anbefales, at patienten ledsages af en voksen på vejen hjem efter udskrivelse.

## 4.8 Bivirkninger

Følgende uønskede bivirkninger under behandling med midazolam er blevet rapporteret i ukendt hyppighed, som ikke kan vurderes ud fra tilgængelige data:

<b>Systemorganklassificering</b>	<b>Uønsket bivirkning – ukendt hyppighed</b>
Hjerte	Tachycardi, Bradycardi.
Psykiske forstyrrelser	Paradoksale reaktioner (uro, irritation, hallucinationer, aggressivitet, hæmningsløshed, dysfori, uønsket adfærd, angst), søvnforstyrrelser, ufrivillige bevægelser, akatasi, ustabil gang, rysten.

Nervesystemet	Forlænget eller for kraftig sedering, døsigthed, somnolens, svimmelhed, ataksi, desorientering, dysartri, tør mund, ptyalismus, ufrivillig vandladning, hovedpine, anterograd amnesi.
Øjne	(Generelt i mindre grad) Sløret syn, dobbeltsyn
Luftveje, thorax og mediastinum	Hypoxæmi, transient desaturation, laryngospasmer, respirationssvigt, luftvejshindring, ronchi/støjende vejrtrækning, hikke, åndenød.
Mave-tarm-kanalen	Opkastning, kvalme.
Hud og subkutane væv	Kløe, urticariel reaktion, udslæt.
Knogler, led, muskler og bindevæv	Nedsat muskulær kontrol.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Usædvanlig træthed, følelse af svækkelse.
Immunsystemet	Overfølsomhed, angioødem.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Ligesom alle benzodiazepiner forårsager midazolam normalt døsigthed, ataksi, dysarthri og nystagmus. Overdosering af midazolam er sjældent livstruende, hvis produktet tages alene, men en overdosis kan forårsage areflexi, apnø, hypotension, respirationssvigt og i sjældne tilfælde koma. Benzodiazepiners virkninger i form af respirationssvigt er alvorligere ved patienter med vejrtrækningsproblemer eller hjertelidelser, eller hvis præparatet tages i kombination med andre undertrykkende midler på centralnervesystemet, herunder alkohol.

### Behandling

I de fleste tilfælde er det nødvendigt at overvåge vitale tegn.

I tilfælde af overdosis skal der rettes særlig opmærksomhed på vejrtræknings- og kardiovaskulære funktioner i intensiv pleje.

I tilfælde af overdosis skal opkastning igangsættes (så hurtigt som muligt, og under alle omstændigheder inden for en time efter den orale indføring af midazolam, såfremt patienten er ved bevidsthed. Er patienten ikke ved bevidsthed skal der foretages udpumpning, mens luftvejene beskyttes. Hvis udpumpning ikke virker, skal der gives aktivt kul for at reducere absorption.

Ved alvorlig forgiftning ledsaget af respirationssvigt eller koma skal der administreres flumazenil, en benzodiazepinantagonist. Denne behandling må kun udføres under nøje supervision. Halveringstiden for flumazenil er kort (omkring en time), hvilket betyder, at

overvågning kræves, når virkningen af dette produkt er aftaget. Ekstrem forsigtighed kræves ved brug af flumazeil i tilfælde af overdosis efter en sideløbende indtagelse af forskellige præparater hos patienten og hos patienter med epilepsi, der allerede behandles med benzodiazepiner. Flumazenil må kun bruges med ekstrem forsigtighed på patienter, som behandles med tricykliske antidepressiver eller epileptogeneriske præparater og på patienter med EKG-anomalier (QRS- eller QT-forlængelse).

#### 4.10 Udlevering

A

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

#### 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N05CD08 – benzodiazepiner

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

##### Virkningsmekanisme

Midazolam er et afledt produkt af gruppen af imidazobenzodiazepiner. De farmakologiske virkninger af benzodiazepiner er et resultat af reversible interaktioner med benzodiazepinernes  $\gamma$ -aminosmørsyrereceptor (GABA) i centralnervesystemet, den primært hæmmende neurotransmitter i centralnervesystemet.

##### Farmakodynamisk virkning

De farmakodynamiske egenskaber for midazolam og dets metaboliter, som svarer til dem for andre benzodiazepiner, inkluderer bedøvende, anxiolytiske, amnestiske (anterograd amnesi), søvnfremkaldende, muskelafslappende og krampestillende virkninger.

Den farmakologiske virkning af midazolam karakteres som en kortvarig indvirkning på grund af den hurtige metaboliske transformation. Indvirkningen af midazolam kan let tilbagesendes af den benzodiazepin receptor-antagonist: flumazenil.

##### Klinisk virkning og sikkerhed

Dataene fra offentliggjorte rapporter af undersøgelser ved pædiatriske patienter viser klart, at oral midazolam virker bedøvende og anxiolytisk forud for et kirurgisk indgreb, der kræver anæstesi, ligesom ved andre indgreb, der kræver sedering uden anæstesi.

Der er foretaget adskillige undersøgelser med hundreder af børn, hvor moderat sedering har været påkrævet inden anæstetisk præmedicinering eller medicinsk indgreb. Disse børn har modtaget en enkelt dosis oral midazolam (uden kombination med andre præparater, som undertrykker centralnervesystemet). Maksimal sedering blev generelt opnået inden for 30 til 45 minutter efter indtagelse af midazolam ved en dosis midazolam på mellem 0,25 og 1,0 mg/kg. Tilsvarende data er fremkommet for den anxiolytiske virkning. De bedøvende virkninger blev opnået for plasma-midazolamkoncentration på mellem 30 og 160 ng/ml og EC<sub>50</sub> mellem 18 og 171 ng/ml, afhængigt af den metode, som blev brugt til evaluering af sederingen (pædiatriske data og voksendata).

Et studie med midazolam er blevet udført på pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 17 år, hvor anæstetisk præmedicinering var påkrævet. Resultaterne fra dette studie



stemmer overens med andre studier i litteraturen. Bedøvende og anxiolytiske virkninger blev observeret inden for 30 minutter efter oral indtagelse af en enkelt dosis Ozalin på gennemsnitligt 0,269 mg/kg en plasma-midazolamkoncentration på mellem 15 og 65 ng/ml. En  $EC_{50}$ -værdi på 53,82 ng/ml blev observeret efter oral indtagelse af Ozalin i en dosis på 15 mg (gennemsnitligt 0,245 mg/kg) ved sunde, voksne forsøgspersoner. Der foreligger ingen data for ikke-fastende børn og unge i alderen 6 måneder til 17 år, som har modtaget en enkelt oral dosis Ozalin.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Midazolam absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral indtagelse.

#### *Data fra litteraturen*

Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) opnås efter 30 til 60 minutter ( $T_{max}$ ) efter oral indtagelse af midazolam. Der er rapporteret en  $C_{max}$  på mellem 70 og 154 ng/ml efter indtagelse af en dosis på 15 mg i sunde voksne personer. Der er rapporteret en  $C_{max}$  på mellem 30 og 200 ng/ml i henhold til den dosis, der er givet (fra 0,25 til 1,0 mg/kg) i henhold til barnets alder (fra 6 måneder til 17 måneder).

Biotilgængeligheden varierer mellem 30 % og 50 % afhængigt af undersøgelsen og den anvendte, orale formulering.

#### *Data om Ozalin*

Efter oral indtagelse af en enkelt dosis Ozalin, blev  $C_{max}$  opnået efter 35 til 45 minutter (median  $T_{max}$ ) hos voksne hhv. unge personer. Ifølge den populationsfarmakokinetiske (Pop-PK) analyse, som inkluderer voksen- og pædiatriske data, absorberes det meste midazolam inden for 30 minutter efter indtagelse af Ozalin.

Efter en oral dosis Ozalin på 15 mg (gennemsnitligt 0,245 mg/kg), blev  $C_{max}$  på 113 ng/ml observeret hos voksne, sunde personer. Med en Ozalin-dosis på 0,12 til 0,30 mg/kg, blev en middelværdi for  $C_{max}$  på 40,8 ng/ml opnået hos børn.

Den absolutte biotilgængelighed for oralt administreret midazolam er 39,4 % hos voksne, som fik én dosis Ozalin på 15 mg.

### Fordeling

Vævsfordelingen af oral midazolam er meget hurtig, og i de fleste tilfælde er fordelingsfasen ikke synlig, eller i det væsentlige fuldført inden for 1 til 2 timer efter oral administration. Midazolam er meget lipofilt og har udtalt fordeling. Midazolam er i høj grad bundet til plasmaproteiner (omkring 96-98 %), og primært til albumin.

Passagen af midazolam ind i cerebrospinalvæsken er langsom og ubetydelig. På mennesker krydser midazolam placentamembranen og trænger langsom ind i den føtale cirkulation. Små mængder af midazolam er fundet i brystmælk.

#### *Data fra litteraturen*

Fordelingsvolumen er i steady-state mellem 1,0 og 2,5 l/kg og op til 6,6 l/kg.

#### *Data om Ozalin*

Fordelingsvolumen af midazolam er 4,7 l/kg hos sunde, voksne personer.

Ud fra Pop-PK-analysen, blev fordelingsvolumen og fordelings perifer volumen vurderet til 27,9 l hhv. 413 l hos typiske personer på 34 kg.

#### Biotransformation

Midazolam elimineres næsten fuldstændigt ved biotransformation. Midazolam hydroxyleres af CYP3A4-enzymet, og den primære urin- og plasmametabolit er  $\alpha$ -hydroxymidazolam. Plasmakoncentrationerne af  $\alpha$ -hydroxymidazolam udgør 30 til 50 % af grundmolekylet.  $\alpha$ -hydroxymidazolam er farmakologisk aktivt og bidrager væsentligt (over 34 %) til virkningerne af oral midazolam.

#### *Data fra litteraturen*

Efter oral indtagelse forventes en hepatiske førstestepassage-metabolisme på omkring 30 til 60 %.

Efter oral indtagelse til børn varierer arealet under kurven (AUC) for  $\alpha$ -hydroxymidazolam og midazolam mellem 0,38 og 0,75.

#### *Data om Ozalin*

Omkring 40 % af  $\alpha$ -hydroxymidazolam-eksponeringen skyldes den hepatiske førstestepassage-effekt.

Det metaboliske forhold er 0,504, 0,364 og 0,313 hos børn, unge hhv. voksne.

#### Elimination

Hos sunde, voksne forsøgspersoner er plasma-clearance mellem 300 og 500 ml/min (eller mellem 4 og 13 ml/min/kg). Midazolam elimineres primært ved renal ekskretion. 60 til 80 % af den indtagne dosis udskilles inden for 24 timer fra indtagelsen, og gendannes i form af glucuronideret  $\alpha$ -hydroxymidazolam. Mindre end 1 % af den indtagne dosis er uforandret i urinen. Eliminationshalveringstiden for midazolam er cirka 3 timer, og for  $\alpha$ -hydroxymidazolam er den cirka 2 timer.

#### *Data fra litteraturen*

Hos børn kan halveringstiden variere meget fra 0,5 til 7 timer, afhængigt af studiet, og uafhængigt af barnets alder og doseringen af midazolam. Plasmaclearance er estimeret til at være mellem 1,5 og 3,6 l/h/kg.

#### *Data om Ozalin*

Halveringstiden er vurderet til 3,6 timer hos unge. Ud fra Pop-PK-analysen er midazolam-clearance blevet estimeret til 34,7 l/h, og  $\alpha$ -hydroxymidazolamfiltreringsraten til 40,6 l/h, for en typisk person på 34 kg.

#### Farmakokinetik i særlige populationer

##### *Nyfødte og børn*

Ozalin er ikke blevet undersøgt hos pædiatrisk patienter på under 6 måneder.

##### *Overvægtige patienter*

Middelhalveringstiden for midazolam er længere hos overvægtige patienter end hos ikke-overvægtige patienter (5,9 timer kontra 2,3 timer). Det skyldes en 50 % forøget fordelingsvolumen, korrigeret for den totale kropsvægt. Der er ikke nogen signifikant forskel i plasmaclearance for overvægtige og ikke-overvægtige personer. Længerevarende overvågning af overvægtige patienter efter indgrebet kan være påkrævet.

#### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Ved patienter med levercirrhose kan eliminationshalveringstiden være længere og clearance lavere end ved sunde personer på grund af risikoen for ophobning af  $\alpha$ -hydroxymidazolam (se pkt. 4.2 og 4.3).

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Eliminationshalveringstiden hos patienter med kronisk nyresvigt svarer til den hos raske personer. Oral midazolam skal imidlertid bruges med forsigtighed ved patienter med nedsat nyrefunktion.

#### *Patienter med hjertefejl*

Eliminationshalveringstiden er længere hos patienter med kronisk hjertesvigt end hos raske personer (se pkt. 4.4).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ved rottefertilitetsforsøg, hvor dyrene modtog op til ti gange den kliniske dosis, blev der ikke set uønsket effekt på fertiliteten.

Der foreligger ingen relevante prækliniske data til den ordinerende læge ud over dem, som allerede er inkluderet i andre afsnit af produktresuméet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Citronsyremonohydrat

Gammadex

Sucralose

Appelsinsmag (indeholder primært 70-80 % ethanol)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

Før åbning: 36 måneder.

Efter åbning: Produktet skal anvendes straks efter åbning og derefter bortskaffes.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Skal opbevares i originalemballagen for at undgå lys.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

5 ml ravgul glasampul (type I-glas), ét filtersugerør og én oral applikator sammenpakket i en enkelt blisterpakning.

Æske med 1 ampul, 1 filtersugerør og 1 oral applikator.  
Æske med 5 ampuller, 5 filtersugerør og 5 orale applikatorer.  
Æske med 10 ampuller, 10 filtersugerør og 10 orale applikatorer.

Den orale applikator og filtersugerøret er til engangsbrug. Den orale applikator har en **skala for kropsvægt i kg: fra 3 kg til 40 kg, med trin for hver 2 kg.**

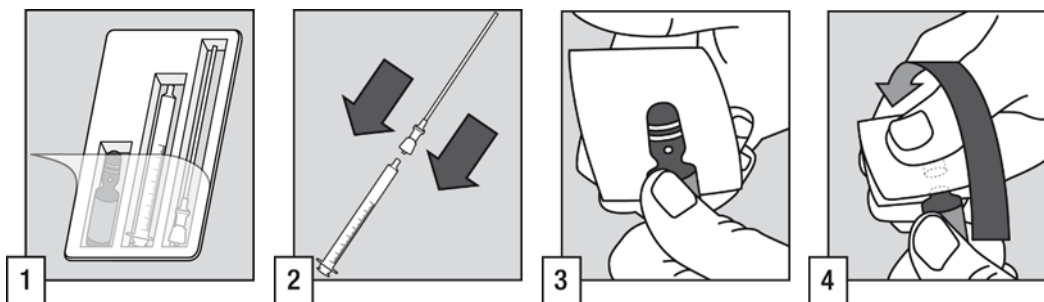
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

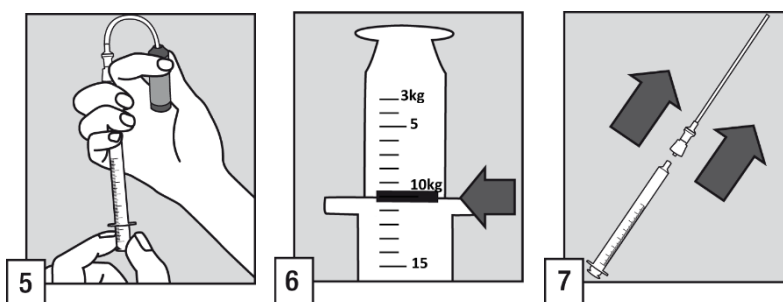
### Brug i den pædiatriske population

Ozalin er kun til oral brug.

*Instruktioner for sikker brug af Ozalin-ampul, den orale applikator og filtersugerøret findes på blisterpakningen. Ozalin må kun administreres med den medfølgende orale applikator med **doseringsmærker i kg**:*

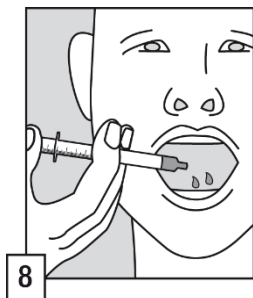


- (1) For at give patienten medicinen kræves både ampullen, filtersugerøret og den orale applikator.
- (2) Forbind filtersugerøret med den orale applikator's endestykke.
- (3) Prik forsigtigt på toppen af ampullen for at sikre, at væsken flyder til bunds. Dæk ampullens top med et stykke bandage, og anbring den ene tommelfinger på den hvide prik.
- (4) Hold ampullen fast, så den hvide prik peger opad og mod dig. Tryk tilbage på ampullens hals, hvorved den let åbnes.

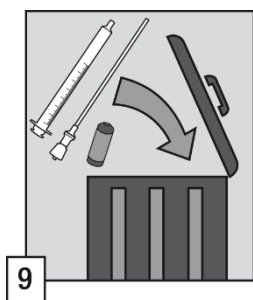


- (5) Indsæt filtersugerøret i ampullen. Inden doseringen justeres, og for at eliminere luft i filtersugerøret, anbefales det, at opløsningen i ampullen kort pumpes med den orale applikator (fyld og tøm).

- (6) Hold ampullen lodret, og fyld den orale applikator til det doseringsmærke, som svarer til **patientens vægt i kilo (kg)**. Stregen skal flugte med toppen af kanten for at opnå den korrekte dosering.
- (7) Fjern filtersugerøret fra den orale applikator's endestykke.



- (8) Tøm den orale applikator's indhold i patientens mund. Opløsningen skal sluges øjeblikkeligt.



- (9) Efter brugen bortskaffes ampullen, filtersugerøret, den orale applikator og overskydende indhold i en beholder til dette formål i henhold til lokale bestemmelser om kontrollerede stoffer og farmaceutisk tilbehør.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Primex Pharmaceuticals OY  
Mannerheimintie 12 B  
00100 Helsinki  
Finland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58457

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26 januar 2022