SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OZALIN 2 mg/ml drank in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml OZALIN bevat 2 mg midazolam.

Elke ampul van 5 ml OZALIN bevat 10 mg midazolam.

Hulpstoffen met bekend effect: ethanol (minder dan 100 mg per ampul), natrium (minder dan 1 mmol (23 mg) per ampul), gammadex (400 mg per ampul en minder dan de toegestane dagelijkse dosis van 20 mg/kg/dag bij de aanbevolen dosis).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank in verpakking voor eenmalig gebruik.

Heldere tot bijna doorschijnende oplossing, lichtgeel tot lichtbruin, met een pH-waarde tussen 3,6 en 4,2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

OZALIN is geïndiceerd voor milde sedatie van zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar voorafgaand aan een therapeutische of diagnostische ingreep, om angst, onrust en agitatie in verband met de behandeling of het onderzoek te verminderen of als premedicatie voor anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

OZALIN drank mag uitsluitend worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Algemene richtlijnen voor nuchterheid moeten voorafgaand aan sedatie worden gevolgd.

Dosering

De dosering moet worden aangepast aan het lichaamsgewicht van de patiënt.

Pediatrische patiënten die ouder zijn dan 6 maanden moeten een enkelvoudige dosis OZALIN van 0,25 mg/kg innemen. Een onmiddellijk daaropvolgende dosis wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

De maximale dosis is 20 mg midazolam (oftewel 2 ampullen), zelfs voor kinderen en adolescenten die meer dan 80 kg wegen.

Ozalin is geïndiceerd voor toediening in een enkelvoudige dosis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over herhaalde toediening van Ozalin.

In zwaarlijvige kinderen en adolescenten dient de dosis overeenkomstig het werkelijke lichaamsgewicht tot maximaal 20 mg te worden toegediend.

De dosering moet worden aangepast aan het lichaamsgewicht van de patiënt. De orale applicator is voorzien van een schaalverdeling **in kilogram lichaamsgewicht van 3 kg tot 40 kg**, (zie rubriek 6.6, afbeelding 6), met drie soorten merktekens:

- Het kleinste merkteken komt overeen met 1 kg, *d.w.z.:* 0,25 mg midazolam.
- Het middelste merkteken komt overeen met 5 kg, *d.w.z.:* 1,25 mg midazolam.
- Het grootste merkteken komt overeen met 10 kg, *d.w.z.:* 2,5 mg midazolam.

Voor patiënten boven de 40 kg zijn 2 ampullen nodig. De minimale dosis voor monstername vanuit een ampul dient overeen te komen met een dosis van 3 kg. Patiënten die 41 en 42 kg wegen en daardoor meer dan één ampul nodig hebben, moeten een dosis voor minder dan 40 kg uit de eerste ampul toegediend krijgen, en een aanvulling voor de dosis uit de tweede ampul. Zie de voorbeelden hieronder.

- Voor een patiënt van 41 kg wordt een dosis voor 30 kg uit de eerste ampul aangeraden en 11 kg uit de tweede ampul.
- Voor een patiënt van 42 kg wordt een dosis voor 30 kg uit de eerste ampul aangeraden en 12 kg uit de tweede ampul.

Speciale patiëntgroepen

Nierinsufficiëntie

Er moet zorg worden betracht bij het gebruik van OZALIN bij patiënten met chronisch nierfalen, omdat de eliminatie van midazolam kan worden vertraagd en de effecten kunnen worden verlengd.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie beperkt de klaring van midazolam, waardoor de terminale halfwaardetijd (voor eliminatie) en de biologische beschikbaarheid worden verhoogd. Na de toediening van midazolam bij deze patiënten is nauwlettende monitoring van deze effecten en van de vitale waarden nodig (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van OZALIN bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

OZALIN is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik en dient te worden toegediend met de speciaal hiervoor bestemde orale applicator met een schaalverdeling in kg.

OZALIN moet gemiddeld 30 minuten voorafgaand aan de ingreep of anesthesie worden toegediend.

De orale applicator en het filterrietje zijn monstername- en toedieningshulpmiddelen voor eenmalig gebruik.

Gooi de ampul, de orale applicator en het filterrietje na gebruik weg.

Voor volledige instructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- overgevoeligheid voor benzodiazepinen,
- myasthenia gravis,
- ernstig respiratoir falen,
- een anatomische afwijking van de luchtwegen of longziekte,
- slaapapneu,
- ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Midazolam mag uitsluitend worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in een omgeving die volledig is uitgerust voor de bewaking en ondersteuning van de ademhalingsfunctie en de cardiovasculaire functie, en door personen die een specifieke training hebben gevolgd voor het herkennen en behandelen van verwachte bijwerkingen, waaronder reanimatie bij hart- of ademhalingsstilstand. Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn gemeld. Tot deze behoren onder meer ademhalingsdepressie, apneu, ademhalingsstilstand en/of hartstilstand. Deze levensbedreigende bijwerkingen hebben een grotere kans om op te treden bij toediening van een hoge dosis.

Toediening bij patiënten met hoog risico
Er moet zorg worden betracht bij het gebruik van midazolam bij patiënten met chronisch respiratoir falen, aangezien ademhalingsdepressie kan verergeren.

Er moet zorg worden betracht bij het gebruik van midazolam bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie, hartfalen of chronisch nierfalen. Midazolam of de metaboliet ervan kan zich opstapelen bij patiënten met chronisch nierfalen of leverfalen en de klaring van midazolam kan worden beperkt bij patiënten met hartfalen.

Er moet zorg worden betracht bij het gebruik van orale midazolam bij patiënten met een slechte algemene gezondheid, aangezien deze patiënten gevoeliger zijn voor de effecten van benzodiazepinen op het centrale zenuwstelsel.

Wijziging van midazolam-eliminatie
Er moet zorg worden betracht bij het gebruik van orale midazolam bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat die CYP3A4 remmen of stimuleren (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van alcohol/CZS-depressiva
Gelijktijdig gebruik van midazolam en alcohol en/of CZS-depressiva moet worden vermeden. Een dergelijke combinatie leidt waarschijnlijk tot sterkere klinische effecten van midazolam, waardoor diepe sedatie of klinisch significante ademhalingsdepressie kunnen worden veroorzaakt (zie rubriek 4.5).

Voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsverslaving
Het gebruik van midazolam moet, net als dat van andere benzodiazepinen, worden vermeden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsverslaving.

Amnesie
Midazolam veroorzaakt anterograde amnesie.

Voorwaarden voor ontslag

Patiënten die midazolam hebben gekregen, moeten na ontslag naar huis worden begeleid door een volwassene. De patiënt mag de behandelruimte en ziekenhuisomgeving alleen verlaten na volledig te zijn hersteld van de sedatieve effecten en na autorisatie van de arts.

Hulpstoffen:
In de aanbevolen enkelvoudige dosis van 0,25 mg/kg (met een maximale enkelvoudige dosis van 20 mg) bedraagt de hoeveelheid gammadex 10 mg/kg (met een maximale enkelvoudige dosis van 800 mg). Deze hoeveelheid gammadex ligt onder de toegestane dagelijkse dosis (200 mg/kg/dag en 20 mg/kg/dag voor kinderen jonger dan 2 jaar). Zelfs als OZALIN per ongeluk met een dosis van 0,5 mg/kg wordt ingenomen, ligt de hoeveelheid gammadex derhalve onder de toegestane dagelijkse dosis.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
Dit middel bevat 17,4 mg alcohol (ethanol) per doseringseenheid, ampul van 5 ml, overeenkomend met 3,5 mg/ml (ethanol/oplossing) of 0,32% w/v.
De hoeveelheid ethanol per 1 ampul van 5 ml (17,4 mg) komt overeen met 0,2 ml wijn. De hoeveelheid ethanol per 2 ampullen van 5 ml (34,8 mg) komt overeen met 0,4 ml wijn, bij de maximale dosering van 20 mg midazolam.
Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties
Aangezien midazolam primair wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4-enzym, kunnen CYP3A4-remmers en -inductoren de plasmaconcentraties respectievelijk verhogen en verlagen, waardoor de klinische effecten van midazolam kunnen worden vergroot of beperkt en de duur van de werking kan worden verlengd of verkort. Nauwlettende monitoring van de klinische effecten en de vitale waarden van de patiënt na de toediening van midazolam met een CYP3A4-remmer wordt daarom geadviseerd, zelfs na slechts één dosis.

In het geval van CYP3A4-remming of onomkeerbare remming kan het effect op de farmacokinetiek van midazolam enkele dagen tot enkele weken aanhouden na de toediening van de CYP3A4-modulator (zoals claritromycine, erytromycine, hiv-proteaseremmers, verapamil, diltiazem, atorvastatine, aprepitant).

Bij gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol en norgestrel als oraal anticonceptiemiddel wordt de blootstelling aan midazolam niet significant gewijzigd.

CYP3A4-remmers:
- Schimmelwerende azolen: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol.
- Hiv-proteaseremmers: saquinavir en andere proteaseremmers, met inbegrip van combinaties met ritonavir.
- Antibiotische macroliden: claritromycine, erytromycine, telitromycine, roxitromycine; roxitromycine verlengt de terminale halfwaardetijd van oraal in tabletvorm toegediende midazolam met 30%.
- Calciumkanaalblokkers: diltiazem, verapamil; verapamil en diltiazem vermenigvuldigen de plasmaconcentraties van orale midazolam met respectievelijk 3 en 4 en verlengen de terminale halfwaardetijd met respectievelijk 41% en 49%.
- Substance P-antagonisten: aprepitant; aprepitant veroorzaakt een dosisafhankelijke stijging van de plasmaconcentraties orale midazolam; de plasmaconcentratie wordt met 3,3 vermenigvuldigd na 80 mg/dag aprepitant en de terminale halfwaardetijd met circa 2.
- H2-antagonisten: cimetidine, ranitidine.
- Selectieve serotonineheropnameremmers: fluvoxamine.

- Anticholinergica: propiverine.
- Overige geneesmiddelen (atorvastatine, nefazodon, aprepitant, ivacaftor).
- Plantaardige producten: grapefruitsap, *Echinacea purpurea*, geelwortel.

CYP3A4-inductoren:
- Rifamycine antibiotica: rifampicine; rifampicine beperkt de plasmaconcentratie van orale midazolam met 96% bij gezonde proefpersonen met een nagenoeg volledige verdwijning van de psychomotorische effecten van midazolam tot gevolg.
- Anti-epileptica: carbamazepine, fenytoïne; door herhaalde toediening van carbamazepine of fenytoïne wordt de plasmaconcentratie van orale midazolam verlaagd met maar liefst 90% en wordt de terminale halfwaardetijd met 60% verlaagd.
- Reverse-transcriptaseremmers: efavirenz; de verhouding van α-hydroxymidazolam (metaboliet die wordt gegenereerd door CYP3A4) stijgt met een factor vijf in vergelijking met midazolam, waarmee het inductie-effect van efavirenz op CYP3A4 is bevestigd.
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Van midazolam is niet bekend dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen wijzigt.

Farmacodynamische geneesmiddelinteracties
Door gelijktijdige toediening van midazolam en andere sedatieve/hypnotische middelen en CZS-depressiva worden sedatie en ademhalingsdepressie waarschijnlijk verergerd.

Tot deze sedatieve/hypnotische middelen behoren alcohol (met inbegrip van geneesmiddelen met alcohol), opiaten/opioïden (bij gebruik als analgetica, antitussiva of substitutietherapieën), antipsychotica, overige benzodiazepinen die worden gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat, sedatieve antidepressiva, antihistamines, anti-epileptica en centraal werkende antihypertensiva. Midazolam verlaagt de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatieanesthetica.

Het gecombineerde effect van alcohol en midazolam moet streng worden vermeden. Tijdens de toediening van midazolam mag geen alcohol worden geconsumeerd (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.9).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid van het middel tijdens de zwangerschap te beoordelen. Uit onderzoeken met dieren is geen teratogeen effect aangetoond, maar er is foetotoxiciteit waargenomen zoals bij andere benzodiazepinen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de eerste twee trimesters van zwangerschap.

Er is gemeld dat de toediening van hoge doses midazolam in het laatste trimester van de zwangerschap, tijdens de bevalling of bij gebruik als inductiemiddel voor anesthesie bij een keizersnede, nadelige gevolgen voor de moeder of de foetus veroorzaakt (inhalatierisico bij de moeder, onregelmatige foetale hartslag, hypotonie, slecht zuigen, hypothermie en ademhalingsdepressie bij de pasgeborene).

Bovendien kunnen zuigelingen van moeders die tijdens de laatste fase van de zwangerschap chronisch benzodiazepinen hebben toegediend gekregen, fysieke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en een zeker risico lopen op ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode.

Bijgevolg kan midazolam tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is, maar het verdient de voorkeur midazolam niet te gebruiken voor een keizersnede.
Bij de toediening van midazolam om chirurgische redenen aan het einde van de zwangerschap moet rekening gehouden worden met het risico voor de pasgeborene.

Borstvoeding
Midazolam komt in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Moeders die borstvoeding geven, moet worden geadviseerd
de borstvoeding te staken gedurende 24 uur na de toediening van midazolam.

Vruchtbaarheid
Uit onderzoeken met dieren is geen afname van de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

OZALIN heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Sedatie, anterograde amnesie, beperkte oplettendheid en beperkte spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden. De patiënt moet voorafgaand aan de toediening van OZALIN worden verteld dat hij/zij geen auto mag rijden en geen machines mag bedienen voordat hij/zij volledig is hersteld. De arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten weer mogen worden uitgevoerd. Patiënten wordt geadviseerd zich door een volwassene naar huis te laten begeleiden na ontslag.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de toediening van midazolam zijn de volgende bijwerkingen gemeld met een onbekende frequentie, die niet kan worden geschat op basis van de beschikbare gegevens:

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking van geneesmiddel -** frequentie onbekend
Hartaandoeningen	Tachycardie, bradycardie. **Kounis-syndroom***
Psychische stoornissen	Paradoxale reacties (agitatie, excitatie, hallucinaties, agressiviteit, ongeremdheid, dysforie, ongewenst gedrag, angst), slaapstoornissen, onwillekeurige bewegingen, acathisie, instabiliteit bij het lopen, tremor.
Zenuwstelselaandoeningen	Langdurige/overmatige sedatie, slaperigheid, somnolentie, duizeligheid, ataxie, draaiduizeligheid, dysartrie, droge mond, salivatie, enuresis, hoofdpijn, anterograde amnesie.
Oogaandoeningen	(Meestal gering) Wazig zien, diplopie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hypoxemie, tijdelijke desaturatie, laryngospasme, ademhalingsdepressie, luchtwegobstructie, reutelende/zware ademhaling, hikken, dyspneu.
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken, misselijkheid.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, netelroos, huiduitslag.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Beperkte spiercontrole.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ongebruikelijke vermoeidheid, gevoel van zwakte.
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, angio-oedeem.

*** in het bijzonder na parenterale toediening**

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Zoals alle benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Overdosering van midazolam is zelden levensbedreigend als het product alleen wordt ingenomen, maar een overdosis kan areflexie, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen coma veroorzaken. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met ademhalingsstoornissen of hartziekten of als de geneesmiddelen worden toegediend in combinatie met andere CZS-depressiva, met inbegrip van alcohol.

Behandeling
In de meeste gevallen is monitoring van de vitale waarden vereist.

In het geval van overdosering moet extra aandacht worden besteed aan respiratoire en cardiovasculaire functies op de intensive care.

In geval van overdosering moet braken worden opgewekt (zo snel mogelijk en ten minste binnen één uur na de orale toediening van midazolam) indien de patiënt bij bewustzijn is. Indien de patiënt niet bij bewustzijn is, moet een maagspoeling worden uitgevoerd, waarbij de luchtwegen worden beschermd. Indien de maagspoeling niet effectief is, moet geactiveerd houtskool worden toegediend om de absorptie te verminderen.

Flumazenil, een benzodiazepineantagonist, wordt geïndiceerd in geval van ernstige intoxicatie die samengaat met ademhalingsdepressie of een coma. Deze behandeling mag alleen onder nauwlettend toezicht worden toegediend. De halfwaardetijd van flumazenil is kort (circa één uur), wat betekent dat monitoring is vereist nadat het effect van dit product is verdwenen. Extreme voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flumazenil in het geval van een overdosis na gelijktijdige toediening van verschillende geneesmiddelen bij een patiënt en bij patiënten met epilepsie die al worden behandeld met benzodiazepinen. Flumazenil dient uitsluitend met extreme voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met tricyclische antidepressiva of epileptogene geneesmiddelen en bij patiënten met ECG-afwijkingen (QRS of QT-verlenging).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinen, ATC-code: N05CD08

Werkingsmechanisme
Midazolam is een derivaat van de imidazobenzodiazepinen. De farmacologische effecten van benzodiazepinen zijn het gevolg van omkeerbare interacties met de gamma-aminoboterzuurreceptor (GABA-receptor) van de benzodiazepinen in het centrale zenuwstelsel, de primaire remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische eigenschappen van midazolam en de metabolieten ervan, die vergelijkbaar zijn met die van andere benzodiazepinen, omvatten sedatieve, anxiolytische, amnestische (anterograde amnesie), hypnotische, spierontspannende en anticonvulserende effecten.

De farmacologische werking van midazolam wordt gekenmerkt door de korte werkingsduur als gevolg van de snelle metabolische transformatie. De werking van midazolam kan eenvoudig worden omgekeerd door de benzodiazepinereceptorantagonist flumazenil.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Uit de gegevens van gepubliceerde rapporten van onderzoeken met pediatrische patiënten is duidelijk gebleken dat orale midazolam als sedatief en anxiolytisch middel werkt voorafgaand aan een chirurgische ingreep waarvoor anesthesie is vereist en bij andere medische ingrepen waarvoor sedatie zonder anesthesie is vereist.

Er zijn meerdere onderzoeken uitgevoerd met honderden kinderen bij wie matige sedatie nodig was voorafgaand aan anesthetische premedicatie of een medische ingreep. Deze kinderen kregen een enkele dosis orale midazolam (zonder een ander CZS-depressivum). Doorgaans werd maximale sedatie bereikt binnen 30 tot 45 minuten na de toediening van midazolam bij een dosis midazolam tussen 0,25 en 1,0 mg/kg. Voor het anxiolytische effect werden gelijkwaardige gegevens verkregen. De sedatieve effecten werden verkregen voor midazolamconcentraties in het plasma tussen 30 en 160 ng/ml en een EC_{50} tussen 18 en 171 ng/ml, afhankelijk van de gebruikte methode voor het evalueren van de sedatie (gegevens van pediatrische en volwassen patiënten).

Er is een onderzoek met OZALIN uitgevoerd met pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar die anesthetische premedicatie nodig hadden. De bevindingen van dit onderzoek komen overeen met die uit de literatuur. Er werden sedatieve en anxiolytische effecten waargenomen binnen 30 minuten na de orale toediening van een enkele dosis OZALIN van gemiddeld 0,269 mg/kg en een midazolamconcentratie in het plasma tussen 15 en 65 ng/ml. Er werd een EC_{50} van 53,82 ng/ml waargenomen na de orale toediening van een dosis OZALIN van 15 mg (gemiddeld 0,245 mg/kg) bij gezonde, volwassen proefpersonen. Er zijn geen gegevens van niet-nuchtere kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar die een enkele orale dosis OZALIN kregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Midazolam wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening.

Gegevens uit de literatuur
De maximale concentratie in het plasma (C_{max}) wordt bereikt binnen 30 tot 60 minuten (T_{max}) na de orale toediening van midazolam. Na de toediening van een dosis van 15 mg bij gezonde volwassenen is een C_{max} tussen 70 en 154 ng/ml gemeld. Er is een C_{max} van 30 tot 200 ng/ml gemeld op basis van de toegediende dosis (van 0,25 tot 1,0 mg/kg) en de leeftijd van het kind (van 6 maanden tot 17 jaar).
Biologische beschikbaarheid varieert van 30 tot 50%, afhankelijk van het onderzoek en de gebruikte orale formulering.

Gegevens over OZALIN
Na de orale toediening van een enkele dosis OZALIN werd een C_{max} bereikt binnen 35 tot 45 minuten (mediaan T_{max}) bij respectievelijk volwassen en jongvolwassen proefpersonen. Uit de farmacokinetische patiëntenanalyse (Pop-PK) met gegevens van volwassen en pediatrische patiënten is gebleken dat de meerderheid van midazolam binnen 30 minuten na de toediening van OZALIN wordt geabsorbeerd.

Na een orale dosis OZALIN van 15 mg (gemiddeld 0,245 mg/kg) werd een C_{max} van 113 ng/ml verkregen bij gezonde, volwassen proefpersonen. Na een dosis OZALIN van 0,12 tot 0,30 mg/kg werd een gemiddelde C_{max} van 40,8 ng/ml bereikt bij kinderen.

De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediende midazolam is 39,4% bij volwassenen die één dosis OZALIN van 15 mg kregen.

Distributie
De weefseldistributie van orale midazolam vindt zeer snel plaats en in de meeste gevallen is de distributiefase niet duidelijk of wezenlijk voltooid binnen 1 of 2 uur na de orale toediening. Midazolam is sterk lipofiel en wordt uitgebreid gedistribueerd. Midazolam is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (96-98%) en primair aan albumine.

De overgang van midazolam in het hersenvocht is langzaam en insignificant. Bij mensen trekt midazolam door de placentabarrière en komt het middel langzaam in de bloedstroom van de foetus terecht. Er zijn kleine hoeveelheden midazolam aanwezig in de moedermelk.

Gegevens uit de literatuur
Het stabiele distributievolume ligt tussen 1,0 en 2,5 l/kg en maximaal 6,6 l/kg.

Gegevens over OZALIN
Het distributievolume van midazolam is 4,7 l/kg bij gezonde, volwassen proefpersonen.
Op basis van de Pop PK-analyse werden het centrale distributievolume en het perifere distributievolume geschat op respectievelijk 27,9 l bij 413 l voor een typische proefpersoon van 34 kg.

Biotransformatie
Midazolam wordt nagenoeg volledig geëlimineerd door biotransformatie. Midazolam wordt gehydroxyleerd door het enzym CYP3A4 en de belangrijkste urine- en plasmametaboliet is alfa-hydroxymidazolam. Plasmaconcentraties van alfa-hydroxymidazolam zijn 30 tot 50% van die van de bovenliggende molecuul. Alfa-hydroxymidazolam is farmacologisch actief en draagt significant bij (circa 34%) aan de effecten van orale midazolam.

Gegevens uit de literatuur
Na orale toediening wordt de eerste leverpassage (first-pass) geschat op circa 30 tot 60%.
Na orale toediening bij kinderen varieert de verhouding van het gebied onder de curve (AUC) van alfa-hydroxymidazolam tot midazolam van 0,38 tot 0,75.

Gegevens over OZALIN
Circa 40% van de blootstelling aan alfa-hydroxymidazolam is het gevolg van het first-pass-effect.

De metabolische verhouding is 0,504; 0,364 en 0,313 bij respectievelijk kinderen, jongvolwassenen en volwassenen.

Eliminatie
Bij gezonde, volwassen proefpersonen is de plasmaklaring tussen 300 en 500 ml/min (of tussen 4 en 13 ml/min/kg). Midazolam wordt primair geëlimineerd door renale uitscheiding; 60 tot 80% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur na de toediening uitgescheiden en wordt teruggevonden in de vorm van geglucuronideerde alfa-hydroxymidazolam. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt onveranderd teruggevonden in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd van midazolam is circa 3 uur en die van alfa-hydroxymidazolam is circa 2 uur.

Gegevens uit de literatuur

Bij kinderen kan de halfwaardetijd sterk variëren, van 0,5 tot 7 uur, afhankelijk van het onderzoek, ongeacht de leeftijd van het kind en de dosis midazolam. Plasmaklaring wordt geschat op tussen 1,5 en 3,6 l/uur/kg.

Gegevens over OZALIN
De halfwaardetijd wordt geschat op 3,6 uur bij jongvolwassenen. Op basis van de Pop-PK-analyse wordt de midazolamklaring geschat op 34,7 l/uur en de alfa-hydroxymidazolamklaring op 40,6 l/uur voor een typische proefpersoon van 34 kg.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiëntengroepen

Pasgeborenen en baby's
OZALIN is niet onderzocht bij pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden.

Zwaarlijvige patiënten
De mediane halfwaardetijd van midazolam is bij zwaarlijvige patiënten groter dan bij niet-zwaarlijvige patiënten (5,9 uur versus 2,3 uur). De oorzaak hiervan is een stijging van ongeveer 50% in het distributievolume, gecorrigeerd voor het totale lichaamsgewicht. Er is geen significant verschil in de plasmaklaring tussen zwaarlijvige en niet-zwaarlijvige proefpersonen. Mogelijk moeten zwaarlijvige patiënten langer worden gemonitord na de ingreep.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Bij patiënten met cirrose kan de eliminatiehalfwaardetijd langer zijn en de klaring lager dan is waargenomen bij gezonde proefpersonen vanwege het risico op de opstapeling van alfa-hydroxymidazolam (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie
De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met chronisch nierfalen is gelijk aan die bij gezonde proefpersonen. Er dient echter zorg te worden betracht bij het gebruik van midazolam bij patiënten met een beperkte nierfunctie.

Patiënten met hartfalen
De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen is langer dan bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een vruchtbaarheidsonderzoek met ratten, waarin de dieren tot tien keer de klinische dosis kregen, werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

Er zijn geen relevante preklinische gegevens voor de voorschrijver behalve de gegevens die zijn opgenomen in andere rubrieken van deze SmPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat, gammadex, sucralose, sinaasappelsmaakstof (bevat met name 70-80% ethanol), natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Voorafgaand aan het openen: 3 jaar.
Na het openen: het product moet onmiddellijk na het openen worden gebruikt en daarna worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul van amberkleurig glas van 5 ml (glas type I), één filterrietje en één orale applicator, samen verpakt in een afzonderlijke kartonnen doos.

Doos met 1 ampul, 1 filterrietje en 1 orale applicator.
Doos met 5 ampullen, 5 filterrietjes en 5 orale applicators.
Doos met 10 ampullen, 10 filterrietjes en 10 orale applicators.

De orale applicator en het filterrietje zijn bestemd voor eenmalig gebruik. De orale applicator is voorzien **van een schaalverdeling in kg lichaamsgewicht: van 3 kg tot 40 kg, in stappen van 1 kg.**

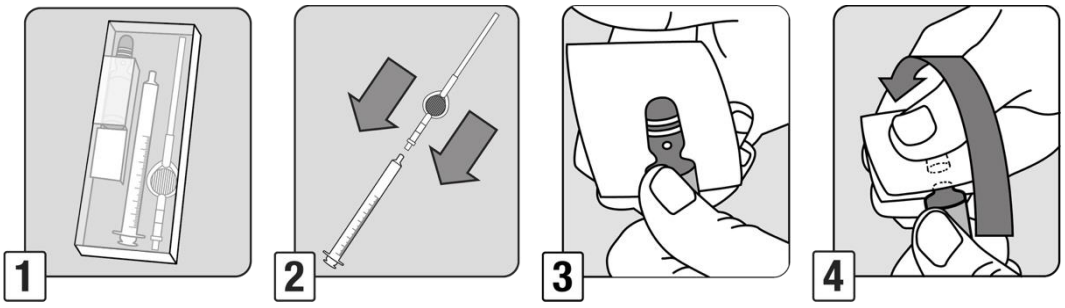
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik bij pediatrische patiënten

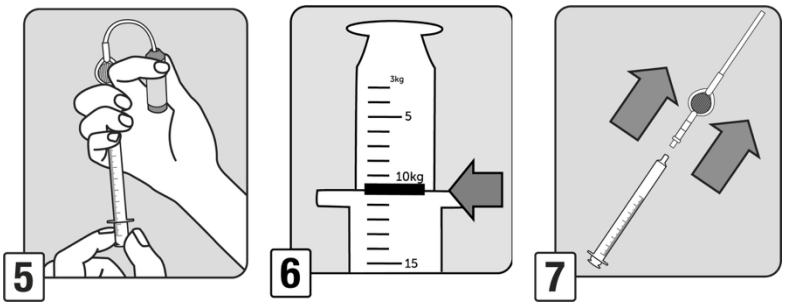
OZALIN is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik.

Instructies voor veilig gebruik van de ampul met OZALIN, de orale applicator en het filterrietje in deindividuele kartonnen doos: OZALIN moet uitsluitend worden toegediend met behulp van de bijbehorende, speciaal hiervoor bestemde orale applicator met een ***schaalverdeling in kg****:*

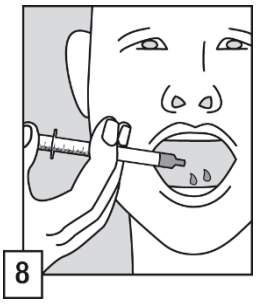


(1) Gebruik de ampul, de orale applicator en het filterrietje als u het geneesmiddel bij de patiënt toedient.
(2) Sluit het filterrietje op het uiteinde van de orale applicator aan.

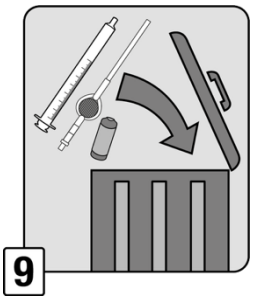
(3) Tik op de bovenkant van de ampul om ervoor te zorgen dat alle vloeistof naar de bodem zakt. Dek de bovenkant van de ampul met een kompres af en plaats een van uw duimen op de witte stip.
(4) Houd de ampul stevig vast met de witte stip naar boven en naar u toe gericht. Duw het bovenste gedeelte (de hals) van de ampul weg. De ampul zal gemakkelijk openen.



(5) Plaats het filterrietje in de ampul. U wordt geadviseerd kort met de applicator in de oplossing in de ampul te pompen (vullen en legen) voordat u de dosering aanpast en om eventuele lucht uit het filterrietje te verwijderen.
(6) Houd de ampul rechtop en vul de orale applicator tot het merkteken in overeenstemming **met het gewicht van de patiënt in kilogram (kg)**. Lijn voor de juiste dosis de streepmarkering uit met de bovenkant van de flens.
(7) Verwijder het filterrietje van het uiteinde van de orale applicator.



(8) Leeg de inhoud van de orale applicator in de mond van de patiënt. De oplossing moet onmiddellijk worden doorgeslikt.



(9) Gooi de ampul, het filterrietje, de orale applicator en eventuele ongebruikte inhoud na gebruik weg in een geschikte container overeenkomstig de lokale voorschriften voor gecontroleerde stoffen en farmaceutische accessoires.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ISTITUTO GENTILI S.R.L.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milaan
ITALIË

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 119990

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018
Datum van laatste verlenging: 8 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.5 en 6.6: 25 maart 2026.