

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OZALIN 2 mg/ml solución oral en envase unidosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de OZALIN contiene 2 mg de midazolam.

Cada ampolla de 5 ml de OZALIN contiene 10 mg de midazolam.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol (menos de 100 mg por ampolla), sodio (menos de 1 mmol (23 mg) por ampolla), ciclodextrina (400 mg por ampolla y menos de la exposición diaria permitida de 20 mg/kg/día en la dosis recomendada).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral en envase unidosis.

Solución transparente a ligeramente opalescente, de color amarillo pálido a ligeramente marrón, con un pH entre 3,6 y 4,2.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

OZALIN está indicado en lactantes, niños y adolescentes de 6 meses a 17 años de edad para la sedación moderada antes de un procedimiento diagnóstico o terapéutico para aliviar la ansiedad, el sufrimiento y la agitación relacionados con el procedimiento o como medicación preanestésica

.

4.2. Posología y forma de administración

OZALIN solución oral se debe administrar únicamente por profesionales sanitarios.

Se deben seguir las directrices generales de ayuno antes de la sedación.

Posología

La dosis se debe adaptar para el peso del paciente.

OZALIN se debe utilizar por vía oral en una dosis única de 0,25 mg/kg en población pediátrica a partir de seis meses de edad. No se recomienda una dosis inmediatamente posterior (ver sección 5.2).

La dosis máxima no debe superar los 20 mg de midazolam (correspondiente a 2 ampollas), incluso para los niños y adolescentes que pesen más de 80 kg.

Ozalin está indicado para la administración de una única dosis y no hay datos disponibles sobre la administración repetida de Ozalin.

En niños y adolescentes obesos, la dosis debe administrarse de acuerdo con el peso corporal real, hasta el límite de 20 mg.

La dosis se debe adaptar para el peso del paciente. El aplicador para uso oral está graduado **en kilogramos, de 3 kg a 40 kg de peso corporal (ver sección 6.6, n.º 6)**, con tres tipos de marcas de graduación:

- Una marca de graduación pequeña correspondiente a 1 kg, *es decir*, 0,25 mg de midazolam;
- Una marca de graduación intermedia correspondiente a 5 kg, *es decir*, 1,25 mg de midazolam;
- Una marca de graduación grande correspondiente a 10 kg, *es decir*, 2,5 mg de midazolam

Para pacientes de más de 40 kg, se necesitan 2 ampollas. La dosis mínima que se debe obtener de una ampolla debe corresponder a una dosis de 3 kg. Para pacientes que pesen 41 y 42 kg que necesiten más de una ampolla, se debe tomar una dosis inferior que la correspondiente para 40 kg en la primera ampolla y el suplemento a la dosis en la segunda ampolla, ver ejemplos a continuación:

- Para un paciente de 41 kg, se recomienda tomar una dosis para 30 kg en la primera ampolla y 11 kg en la segunda ampolla.
- Para un paciente de 42 kg, tomar una dosis correspondiente a 30 kg en la primera ampolla y 12 kg en la segunda ampolla.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

OZALIN debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, puesto que la eliminación de midazolam puede retrasarse y prolongarse sus efectos.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento de midazolam, lo que aumenta la semivida terminal (para la eliminación) así como la biodisponibilidad. La supervisión cuidadosa de estos efectos y de las constantes vitales es necesaria después de la administración de midazolam en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OZALIN en niños menores de 6 meses. No hay datos disponibles

Forma de administración

OZALIN es solo para vía oral y debe administrarse con su correspondiente aplicador para uso oral graduado en kg.

OZALIN debe administrarse de media 30 minutos antes del procedimiento o de la anestesia.

El aplicador para uso oral y el tubo con filtro son dispositivos de obtención de muestras y administración de un solo uso.

Después de su uso, la ampolla, el aplicador para uso oral y el tubo con filtro deben desecharse.

Se proporcionan instrucciones completas en la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

En pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- miastenia grave;
- insuficiencia respiratoria grave;
- una anomalía anatómica de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar;
- síndrome de apnea del sueño;
- insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Midazolam se debe administrar únicamente por profesionales sanitarios en un entorno totalmente equipado para la supervisión y la asistencia respiratoria y cardiovascular, y por personas con formación específica en el reconocimiento y el control de acontecimientos adversos esperados, incluida la reanimación respiratoria y cardíaca. Se han notificado acontecimientos adversos cardiorrespiratorios graves. Estos incluyen depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria o parada cardíaca. Estos incidentes potencialmente mortales es más probable que ocurran cuando se administra una dosis elevada.

Administración a pacientes de alto riesgo

Midazolam debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, ya que puede empeorar la depresión respiratoria.

Midazolam debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica. Midazolam o su metabolito puede acumularse en los pacientes con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia hepática, y el aclaramiento de midazolam puede disminuir en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Midazolam por vía oral debe utilizarse con precaución en pacientes en mal estado general de salud y que son más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central.

Modificación de la eliminación de midazolam

Midazolam por vía oral debe utilizarse con precaución en los pacientes tratados con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4 (ver sección 4.5).

Uso concomitante de alcohol/depresores del sistema nervioso central

El uso combinado de midazolam y alcohol o depresores del sistema nervioso central debe evitarse. Esta combinación es probable que aumente los efectos clínicos de midazolam, que puede provocar sedación profunda o depresión respiratoria clínicamente significativa (ver sección 4.5).

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

Al igual que otras benzodiazepinas, midazolam debe evitarse en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Amnesia

Midazolam causa amnesia anterógrada.

Condiciones para el alta

Los pacientes que han recibido midazolam deben estar acompañados por un adulto en el momento del alta y deben salir de la sala de tratamiento solo después de recibir la autorización del médico.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ampolla; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 17,4 mg de alcohol (etanol) en cada unidad de dosis, ampolla de 5 ml, que equivale a 3,5 mg/ml (etanol/solución) o 0,32 % p/v.

La cantidad de etanol en 1 ampolla de 5 ml de este medicamento (17,4 mg) es equivalente a 0,2 ml de vino.

La cantidad de etanol en 2 ampollas de 5 ml de este medicamento (34,8 mg) es equivalente a 0,4 ml de vino, a la dosis máxima de 20 mg de midazolam.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

En la dosis única recomendada de 0,25 mg/kg (con una dosis única máxima de 20 mg), la cantidad de ciclodextrina es de 10 mg/kg (con una dosis única máxima de 800 mg). Esta cantidad de ciclodextrina está por debajo de la exposición diaria permitida (200 mg/kg/día, y 20 mg/kg/día para los niños menores de 2 años de edad). Por lo tanto, incluso si OZALIN se utiliza accidentalmente con dosis de 0,5 mg/kg, la cantidad de ciclodextrina no superaría la exposición diaria permitida.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas farmacocinéticas

Debido a que midazolam se metaboliza principalmente mediante la enzima CYP3A4, los inhibidores e inductores de la CYP3A4 pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, los efectos clínicos de midazolam pueden aumentarse o reducirse y su duración de acción prolongarse o acortarse. Por lo tanto, se recomienda la supervisión estrecha de los efectos clínicos y de las constantes vitales del paciente después de administrar midazolam con un inhibidor del CYP3A4, incluso después de una dosis única.

En el caso de la inhibición de la CYP3A4 o la inhibición irreversible, el efecto en la farmacocinética de midazolam puede persistir durante varios días o varias semanas después de la administración del modulador de la CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, verapamilo, diltiazem, atorvastatina, aprepitant).

Durante la administración conjunta con etinilestradiol y norgestrel utilizados como anticonceptivo oral, la exposición a midazolam no se ve alterada de forma significativa.

Inhibidores de la CYP3A4:

- Antifúngicos azoles: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol.
- Inhibidores de la proteasa del VIH: saquinavir y otros inhibidores de la proteasa, incluidas las combinaciones con ritonavir.
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, eritromicina, telitromicina, roxitromicina; la roxitromicina aumenta la semivida terminal de midazolam administrado por vía oral en forma de comprimido en un 30 %.
- Bloqueantes de los canales de calcio: diltiazem, verapamilo; el verapamilo y diltiazem multiplican las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral por 3 y por 4, respectivamente, y aumentan su semivida terminal en un 41 % y 49 %, respectivamente.
- Antagonistas de la sustancia P: aprepitant; aprepitant provoca un aumento dependiente de la dosis en las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral, la concentración de plasma se multiplica por 3,3 después de 80 mg/día de aprepitant y su semivida terminal es 2 aproximadamente.
- Antagonistas de H2: cimetidina, ranitidina.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluvoxamina.
- Anticolinérgicos: propiverina.
- Otros fármacos (atorvastatina, nefazodona, aprepitant, ivacaftor).
- Productos vegetales: zumo de pomelo, *Equinácea purpurea*, rizoma de cúrcuma.

Inductores de la CYP3A4:

- Antibióticos con rifampicina: rifampicina; la rifampicina reduce la concentración plasmática de midazolam por vía oral en un 96 % en sujetos sanos con la casi total desaparición de los efectos psicomotores de midazolam.
- Antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína; la administración repetida de carbamazepina o fenitoína reduce la concentración plasmática de midazolam por vía oral hasta un 90 % y disminuye la semivida terminal en un 60 %.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa: efavirenz; la proporción de α -hidroximidazolam (metabolito generado por la CYP3A4) aumenta en un factor de cinco en comparación con midazolam, lo que confirma el efecto de inducción de efavirenz en la CYP3A4.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Se desconoce si midazolam altera la farmacocinética de otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas farmacodinámicas

Es probable que la administración concomitante de midazolam con otros agentes sedantes/hipnóticos y depresores del sistema nervioso central aumente la sedación y depresión respiratoria.

Dichos sedantes/hipnóticos incluyen el consumo de alcohol (incluidos medicamentos que contengan alcohol), opiáceos/opioides (cuando se utilizan como analgésicos, antitusígenos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato, antidepressivos sedantes, antihistamínicos, antiepilépticos y antihipertensivos de acción central. Midazolam reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos.

El efecto combinado del alcohol y midazolam debe evitarse, y el consumo de alcohol debe evitarse estrictamente cuando se administra midazolam (ver sección 4.4 y sección 4.9).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre midazolam para evaluar su seguridad durante el embarazo. Los estudios en animales no indican un efecto teratógeno, pero se ha observado fetotoxicidad, como con otras benzodiazepinas. No se dispone de datos de embarazos con exposición en los dos primeros trimestres.

Se ha observado que la administración de dosis elevadas de midazolam en el último trimestre de embarazo, durante el parto o utilizado como anestésico de inducción para la cesárea produce efectos adversos maternos o fetales (riesgo de inhalación en la madre, irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, succión deficiente, hipotermia y depresión respiratoria en el recién nacido).

Además, los lactantes nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas de manera crónica durante la última etapa del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y presentar cierto riesgo de síntomas de abstinencia en el período posnatal.

En consecuencia, midazolam puede usarse en el embarazo si es claramente necesario, pero es preferible evitarlo para la cesárea.

En caso de administración de midazolam para cualquier intervención quirúrgica cerca del final del embarazo, es necesario tener en cuenta el riesgo para los recién nacidos.

Lactancia

Midazolam pasa en cantidades bajas a la leche materna. Se debe aconsejar a las madres en período de lactancia que interrumpen la lactancia durante 24 horas después de la administración de midazolam.

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado una disminución de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OZALIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

La sedación, la amnesia anterógrada, la falta de atención y el deterioro de la función muscular pueden afectar momentáneamente a la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. Antes de la administración de OZALIN, se debe advertir al paciente de que no conduzca ni utilice una máquina hasta que esté completamente recuperado. El médico debe decidir cuándo se pueden reanudar estas actividades. Se recomienda que el paciente esté acompañado por un adulto cuando vuelva a su casa después del alta.

4.8 Reacciones adversas

Durante la administración de midazolam se han notificado las siguientes reacciones adversas en una frecuencia desconocida, que no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa al fármaco: frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia, bradicardia. Síndrome de Kounis*
Trastornos psiquiátricos	Reacciones paradójicas (agitación, excitación, alucinaciones, agresividad, desinhibición, disforia, comportamiento adversos, ansiedad), trastornos del sueño, movimientos involuntarios, acatisia, inestabilidad al caminar, temblores.
Trastornos del sistema nervioso	Sedación prolongada/sobresedación, sueño, somnolencia, mareos, ataxia, vértigo, disartria, sequedad de la boca, salivación, enuresis, dolor de cabeza, amnesia anterógrada.
Trastornos oculares	(Por lo general de pequeña importancia) Visión borrosa, diplopía.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipoxemia, desaturación transitoria, laringoespasma, depresión respiratoria, obstrucción de las vías respiratorias, respiración ruidosa/ronca, hipo, disnea.
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, reacción de urticaria, erupción de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Deterioro del control muscular.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de fatiga, sensación de debilidad.
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, angioedema.
*especialmente tras la administración parenteral	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Al igual que todas las benzodiazepinas, midazolam suele causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de midazolam rara vez es potencialmente mortal si el producto se toma solo, pero una sobredosis puede causar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y, en casos aislados, coma. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en los pacientes con enfermedad respiratoria o cardíaca o si el fármaco se combina con otros depresores del sistema nervioso central, incluido alcohol.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, es necesaria la supervisión de las constantes vitales.

En caso de sobredosis, debe prestarse atención especial a las funciones respiratorias y cardiovasculares en cuidados intensivos.

En caso de sobredosis, debe inducirse el vómito (tan pronto como sea posible y en ningún caso en el plazo de una hora tras la administración por vía oral de midazolam) si el paciente está consciente, o hacer un lavado gástrico a la vez que se protegen las vías respiratorias si el paciente está inconsciente. Si el lavado gástrico no es eficaz, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción.

Flumazenil, un antagonista de benzodiazepina, está indicado en caso de intoxicación grave acompañada de depresión respiratoria o coma. Este tratamiento solo se debe administrar bajo una estrecha supervisión. La semivida de flumazenil es corta (aproximadamente una hora), lo que significa que es necesaria la supervisión después de que el efecto de este producto haya desaparecido. Se debe extremar la precaución al usar flumazenil en caso de sobredosis después de una administración concomitante de fármacos diferentes en un paciente y en pacientes con epilepsia ya tratados con benzodiazepinas. Flumazenil solo debe utilizarse con extrema precaución en los pacientes tratados con fármacos antidepresivos tricíclicos o epileptógenos y en pacientes con anomalías del ECG (prolongación del intervalo QT o QRS).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: benzodiazepinas, código ATC: N05CD08

Mecanismo de acción

Midazolam es un derivado del grupo de la imidazobenzodiazepina. Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas son consecuencia de las interacciones reversibles con el receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA) de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central, el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central.

Efectos farmacodinámicos

Las propiedades farmacodinámicas de midazolam y sus metabolitos, que son similares a los de otras benzodiazepinas, incluyen efectos sedantes, ansiolíticos, amnésicos (amnesia anterógrada), hipnóticos, relajantes musculares y anticonvulsivos.

La acción farmacológica de midazolam se caracteriza por una acción de corta duración debido a la rápida transformación metabólica. La acción de midazolam se revierte fácilmente por el antagonista del receptor de benzodiazepina: flumazenil.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de los informes publicados de estudios en pacientes pediátricos demuestran claramente que midazolam por vía oral actúa como un sedante y un ansiolítico antes de un procedimiento quirúrgico que requiere anestesia, así como en otros procedimientos médicos que requieren sedación sin anestesia.

Se han llevado a cabo varios estudios en los que participaban cientos de niños que requerían sedación moderada antes de la premedicación anestésica o el procedimiento médico. Estos niños recibieron una dosis única de midazolam por vía oral (sin combinar con otro fármaco depresor del sistema nervioso central). El máximo de sedación se alcanzó generalmente al cabo de 30 a 45 minutos después de la administración de midazolam para una dosis de midazolam de entre 0,25 y 1,0 mg/kg. Se obtuvieron datos similares para el efecto ansiolítico. Los efectos sedantes se obtuvieron para las concentraciones plasmáticas de midazolam de entre 30 y 160 ng/ml y un CE_{50} que oscila entre 18 y 171 ng/ml en función del método utilizado para evaluar la sedación (datos en pacientes pediátricos y adultos).

Se ha realizado un estudio con OZALIN en pacientes pediátricos de entre 6 meses y 17 años de edad que requerían medicación preanestésica. Los resultados de este estudio son coherentes con los de las publicaciones. Se observaron efectos sedantes y ansiolíticos al cabo de 30 minutos tras la administración por vía oral de una dosis única de OZALIN de 0,269 mg/kg de media y una concentración plasmática de midazolam de entre 15 y 65 ng/ml. Se observó una CE_{50} de 53,82 ng/ml después de la administración oral de OZALIN a una dosis de 15 mg (0,245 mg/kg de media) en sujetos adultos sanos. No hay datos en los niños y adolescentes sin ayunar de 6 meses a 17 años de edad que recibieron una dosis oral única de OZALIN.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Midazolam se absorbe rápida y completamente tras la administración por vía oral.

Datos de publicaciones

La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) se logró entre 30 a 60 minutos ($T_{máx}$) tras la administración por vía oral de midazolam. Se ha notificado una $C_{máx}$ de entre 70 y 154 ng/ml después de la administración de una dosis de 15 mg en adultos sanos. Se ha notificado una $C_{máx}$ que oscila entre 30 a 200 ng/ml dependiendo de la dosis administrada (de 0,25 a 1,0 mg/kg) y de la edad del niño (de 6 meses a 17 años de edad).

La biodisponibilidad varía entre un 30 % y un 50 % en función del estudio y la formulación oral utilizada.

Datos de OZALIN

Después de la administración de una dosis única de OZALIN por vía oral, la $C_{máx}$ se logró en 35 a 45 minutos (mediana de $T_{máx}$) en adultos y adolescentes, respectivamente. A partir de los análisis de farmacocinética en la población (FC-Pob) que incluyen datos en adultos y pediátricos, la mayoría del midazolam se absorbe en un plazo de 30 minutos tras la administración de OZALIN.

Después de una dosis oral de 15 mg (0,245 mg/kg de media) de OZALIN, se obtuvo una $C_{máx}$ de 113 ng/ml en sujetos adultos sanos. Con una dosis de OZALIN de 0,12 a 0,30 mg/kg, se alcanzó una $C_{máx}$ media de 40,8 ng/ml en los niños.

La biodisponibilidad absoluta de midazolam administrado por vía oral es del 39,4 % en adultos que recibieron una dosis de 15 mg de OZALIN.

Distribución

La distribución en el tejido de midazolam por vía oral es muy rápida y, en la mayoría de los casos, la fase de distribución no es aparente o se completó esencialmente en el plazo de 1 a 2 horas tras la administración oral. Midazolam es muy lipófilo y se distribuye ampliamente. Midazolam tiene una alta tasa de unión a las proteínas plasmáticas (en la región de 96-98 %) y principalmente a la albúmina.

El paso de midazolam al líquido cefalorraquídeo es lento e insignificante. En los humanos, midazolam atraviesa la barrera placentaria y entra lentamente en circulación fetal. Se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam en la leche materna.

Datos de publicaciones

El volumen de distribución en estado estacionario es de entre 1,0 y 2,5 l/kg y hasta 6,6 l/kg.

Datos de OZALIN

El volumen de distribución de midazolam es 4,7 l/kg en sujetos adultos sanos.

A partir del análisis de la FC-Pob, el volumen central de distribución y el volumen periférico de distribución se calculó en 27.9 l a 413 l, respectivamente, para un sujeto típico de 34 kg.

Biotransformación

Midazolam se elimina prácticamente en su totalidad por biotransformación. La hidroxilación de midazolam es mediante la enzima CYP3A4 y el principal metabolito urinario y plasmático es α -hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas de α -hidroximidazolam son 30 % a 50 % de los de la molécula original. Alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, y contribuye de forma significativa (aproximadamente el 34 %) en los efectos de midazolam por vía oral.

Datos de publicaciones

Tras la administración oral, se calcula que el metabolismo hepático de primer paso es de aproximadamente el 30 % al 60 %.

Tras la administración por vía oral en los niños, la proporción del área bajo la curva (AUC) de α -hidroximidazolam a midazolam varía de 0,38 a 0,75.

Datos de OZALIN

Aproximadamente un 40 % de la exposición a α -hidroximidazolam se debe al efecto de primer paso hepático.

El índice metabólico es 0,504, 0,364 y 0,313 en niños, adolescentes y adultos, respectivamente.

Eliminación

En sujetos adultos sanos, el aclaramiento plasmático es de entre 300 y 500 ml/min (o entre 4 y 13 ml/min/kg). Midazolam se elimina principalmente por excreción renal; entre el 60 % y el 80 % de la dosis administrada se excreta en un plazo de 24 horas tras la administración y se recupera en forma de α -hidroximidazolam glucurónico. Menos del 1 % de la dosis administrada se recuperó intacta en la orina. La semivida de eliminación de midazolam es de aproximadamente 3 horas, y la de α -hidroximidazolam es de unas 2 horas.

Datos de publicaciones

En los niños, la semivida puede variar mucho, desde 0,5 a 7 horas dependiendo del estudio, independientemente de la edad del niño y la dosis de midazolam. Se calcula que el aclaramiento plasmático es de entre 1,5 y 3,6 l/h/kg.

Datos de OZALIN

Se calcula que la semivida es de 3,6 horas en adolescentes. A partir del análisis de FC-Pob, se calcula que el aclaramiento de midazolam es de 34,7 l/h y el aclaramiento de α -hidroximidazolam es de 40,6 l/h para un sujeto típico de 34 kg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Recién nacidos y bebés

OZALIN no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad.

Pacientes obesos

La semivida media de midazolam es mayor en los pacientes obesos que en los pacientes no obesos (5,9 horas frente a 2,3 horas). Esto es debido a un incremento del 50 % en el volumen de distribución corregido por el peso corporal total. No hay diferencias significativas en el aclaramiento plasmático entre los sujetos, ya fueran obesos o no. Puede ser necesaria mayor supervisión de los pacientes obesos tras el procedimiento.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis, la semivida de eliminación puede ser más larga y el aclaramiento inferior a los observados en sujetos sanos, debido al riesgo de acumulación α -hidroximidazolam (ver secciones 4.2 y 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

La semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia renal crónica es similar a la de los sujetos sanos. Sin embargo, midazolam por vía oral debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La semivida de eliminación es más larga en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que en los sujetos sanos (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de fertilidad en ratas, durante el cual los animales recibieron un máximo de diez veces la dosis clínica, no se observaron efectos adversos en la fertilidad.

No hay datos preclínicos de relevancia para el médico distintos a los que ya se incluyen en otras secciones de la ficha técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato, gammadex, sucralosa, sabor naranja (contiene principalmente etanol al 70-80 %), hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Antes de abrir: 36 meses.

Tras su apertura: el producto debe utilizarse de inmediato tras su apertura y desecharse posteriormente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No refrigerar o congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio ámbar de 5 ml (vidrio de tipo I), un tubo con filtro y un aplicador para uso oral empaquetados en un blíster individual.

Caja de 1 ampolla, 1 tubo con filtro y 1 aplicador para uso oral.

Caja de 5 ampollas, 5 tubos con filtro y 5 aplicadores para uso oral.

Caja de 10 ampollas, 10 tubos con filtro y 10 aplicadores para uso oral.

El aplicador para uso oral y el tubo con filtro son para un solo uso. El aplicador oral se presenta con **graduaciones en kg de peso corporal: de 3 a 40 kg, con incrementos en un kg.**

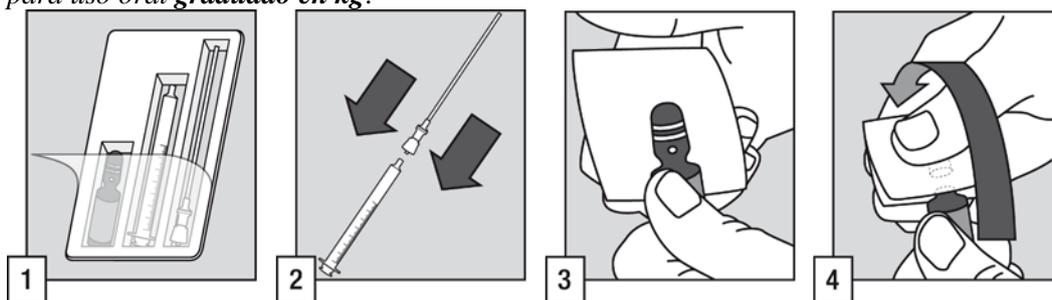
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

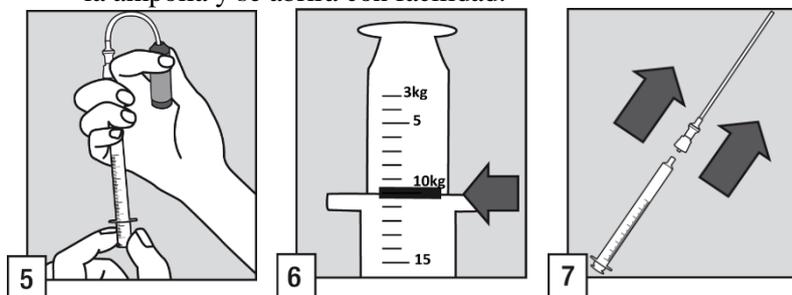
Uso en la población pediátrica

OZALIN es para uso por vía oral únicamente.

*Las instrucciones para el uso seguro de la ampolla de OZALIN, el aplicador para uso oral y el tubo con filtro se proporcionan en el blíster. OZALIN solo debe administrarse con su correspondiente aplicador para uso oral **graduado en kg**:*



- (1) La administración al paciente requiere el uso de la ampolla, el tubo con filtro y el aplicador para uso oral.
- (2) Conecte el tubo con filtro al extremo del aplicador para uso oral.
- (3) Toque la parte superior de la ampolla para asegurarse de que todo el líquido ha fluido a la parte inferior. Cubra la parte superior de la ampolla con una compresa y coloque un pulgar en el punto blanco.
- (4) Sostenga la ampolla firmemente con el punto blanco hacia arriba y hacia usted. Presione el cuello de la ampolla y se abrirá con facilidad.

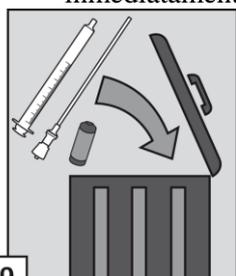


- (5) Inserte el tubo con filtro en la ampolla. Antes de ajustar la dosis y para eliminar el posible aire en el tubo con filtro, se recomienda un breve bombeo con el aplicador (llenar y vaciar) de la solución dentro de la ampolla.
- (6) Mientras sostiene la ampolla en posición vertical, llene el aplicador para uso oral hasta la marca de graduación correspondiente al **peso del paciente en kilogramos (kg)**. Alinee la marca de línea con la parte superior de la pestaña para tomar la dosis correcta.
- (7) Extraiga el tubo con filtro del extremo del aplicador para uso oral.



8

- (8) Vacíe el contenido del aplicador para uso oral en la boca del paciente. La solución debe tragarse inmediatamente.



9

- (9) Después del uso, deseche la ampolla, el tubo con filtro, el aplicador para uso oral y cualquier contenido no utilizado en un contenedor preparado para este fin de acuerdo con los requisitos locales para las sustancias controladas y los accesorios farmacéutica.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ISTITUTO GENTILI S.R.L.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milán
ITALIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022