

 17. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Midazolam "Aguettant", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

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

33398

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Midazolam "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 1 mg midazolam.

Hver fyldt injektionssprøjte med 5 ml indeholder 5 mg midazolam.

Hver fyldt injektionssprøjte med 10 ml indeholder 10 mg midazolam.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte med 10 ml indeholder 33,00 mg, svarende til 1,40 mmol, natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (injektionsvæske)

Klar og farveløs opløsning

pH: 3,0-3,6

Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Midazolam "Aguettant" er et korttidsvirkende søvninducerende lægemiddel, som er indiceret:

Til voksne

* SEDATION MED BEVARET BEVIDSTHED før og under diagnostiske eller terapeutiske procedurer med eller uden lokalanæstesi.
* ANÆSTESI
	+ Præmedikation før induktion af anæstesi
	+ Induktion af anæstesi
	+ Som sedativ komponent ved kombinationsanæstesi
* SEDATION PÅ INTENSIVAFDELINGER

Til børn på 12 år og derover

* SEDATION MED BEVARET BEVIDSTHED før og under diagnostiske eller terapeutiske procedurer med eller uden lokalanæstesi.
* ANÆSTESI
	+ Præmedikation før induktion af anæstesi
* SEDATION PÅ INTENSIVAFDELINGER

**4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel er anbefalet til brug hos voksne og børn på 12 år og derover.

Standarddosering

Midazolam er et potent, sedativt stof, som kræver dosistitrering og langsom administration. Det anbefales på det kraftigste at titrere dosis for at opnå den ønskede sedationsgrad på en sikker måde i henhold til klinisk behov, fysisk status, alder og ledsagende medicin. Hos voksne over 60 år og hos svækkede eller kronisk syge patienter og pædiatriske patienter (på 12 år og derover) skal dosis bestemmes med forsigtighed, og den enkelte patients risikofaktorer skal tages i betragtning. Standarddoseringen fremgår af tabellen nedenfor. Yderligere oplysninger fremgår af teksten efter tabellen.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Indikation | Voksne < 60 år | Voksne ≥ 60 år/svækkede eller kronisk syge patienter | Børn (på 12 år og derover) |
| Sedation med bevaret bevidsthed | **i.v.**Initialdosis: 2-2,5 mgTitreringsdoser: 1 mg**Totaldosis: 3,5-7,5 mg** | **i.v.**Initialdosis: 0,5-1 mgTitreringsdoser:0,5-1 mgTotaldosis: < 3,5 mg | **i.v.**Samme som hos voksne**i.m.** 0,5-0,15 mg/kg |
| Præmedikation før anæstesi | **i.v.**1-2 mg gentaget **i.m**.0,07-0,1 mg/kg | **i.v.**Initialdosis: 0,5 mgLangsom optitrering efter behov **i.m.**0,025-0,05 mg/kg | **i.m. 12-15 år**0,07-0,1 mg/kg |
| Induktion af anæstesi | **i.v**.0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 uden præmedikation) | **i.v.**0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 uden præmedikation) |  |
| Sedativ komponent ved kombinations-anæstesi | **i.v.** intermitterende doser à 0,03-0,1 mg/kg  | **i.v.**lavere doser endanbefalet til voksne <60 år |  |
| Sedation på intensivafdeling | **i.v.**Initialdosis: 0,03-0,3 mg/kg i trinvise øgninger på 1-2,5 mgVedligeholdelsesdosis: 0,03-0,2 mg/kg/time | **i.v.**Initialdosis: 0,05-0,2 mg/kgVedligeholdelsesdosis: 0,03-0,12 mg/kg/time |

* DOSERING VED SEDATION MED BEVARET BEVIDSTHED

Til sedation med bevaret bevidsthed før diagnostisk eller kirurgisk intervention administreres midazolam intravenøst. Dosis skal individualiseres og titreres og må ikke gives som en hurtig injektion eller som en enkelt bolusinjektion.

Indtræden af sedation kan variere individuelt, afhængigt af patientens fysiske status og omstændighederne ved behandlingen (fx administrationshastighed, dosisstørrelse). Om nødvendigt kan der gives flere doser efter individuelt behov. Virkningen indtræder ca. 2 minutter efter injektionen. Maksimal virkning opnås efter ca. 5 til 10 minutter.

*Voksne*

Intravenøs injektion af midazolam skal gives langsomt med en hastighed på ca. 1 mg pr. 30 sekunder.

Hos voksne under 60 år erinitialdosis 2 til 2,5 mg administreret 5 til 10 minutter før, proceduren begynder. Om nødvendigt kan der gives flere doser på 1 mg. Den gennemsnitlige totaldosis har varieret fra 3,5 til 7,5 mg. Normalt er det ikke nødvendigt med en totaldosis over 5 mg.

Hos voksne over 60 år samt svækkede og kronisk syge patienter skal initialdosis reduceres til 0,5-1,0 mg og administreres 5-10 minutter før, proceduren begynder. Om nødvendigt kan der gives flere doser på 0,5 til 1 mg. Da maksimal virkning kan opnås mindre hurtigt hos disse patienter, bør yderligere midazolam titreres meget langsomt og forsigtigt. Normalt er det ikke nødvendigt med en totaldosis over 3,5 mg.

*Børn (i alderen 12 år og derover)*

Intravenøs administration: Midazolam skal titreres langsomt, indtil den ønskede kliniske virkning er opnået. Den initiale dosis af midazolam skal administreres over 2 til 3 minutter. Før en procedure påbegyndes, eller en dosis gentages, skal man vente yderligere 2 til 5 minutter for at kunne bedømme den sedative virkning fuldt ud. Hvis det bliver nødvendigt med yderligere sedation, fortsættes med titrering med små trinvise øgninger, indtil det ønskede sedationsniveau er nået.

* + Pædiatriske patienter i alderen 12 til 16 år: samme dosis som voksne.

Intramuskulær administration: De anvendte doser spænder fra 0,05 til 0,15 mg/kg. Normalt er det ikke nødvendigt med en totaldosis over 10,0 mg. Denne administrationsvej bør kun bruges i undtagelsestilfælde.

* DOSERING VED ANÆSTESI
	+ Præmedikation

Præmedikation med midazolam kort før en procedure forårsager sedation (induktion af søvnighed eller døsighed og mindskelse af graden af ængstelse) og præoperativ svækkelse af hukommelsen. Midazolam kan også gives i kombination med antikolinergika. Til denne indikation bør midazolam administreres i.v eller i.m., dybt i en stor muskelmasse, 20 til 60 minutter før induktion af anæstesi. Det er nødvendigt med tæt og kontinuerlig observation af patienten efter administration af præmedikation, da den interindividuelle følsomhed varierer, og der kan indtræffe symptomer på overdosering.

*Voksne*

Til præoperativ sedation og til svækkelse af hukommelsen om præoperative hændelser er den anbefalede dosis til voksne med ASA Physical Status I & II og under 60 år 1-2 mg i.v. gentaget om nødvendigt eller 0,07 til 0,1 mg/kg administreret i.m. Dosis skal nedsættes og individualiseres, når midazolam gives til voksne over 60 år eller til svækkede eller kronisk syge patienter. Den anbefalede i.v. initialdosis er 0,5 mg og bør optitreres langsomt efter behov. Der anbefales en dosis på 0,025 til 0,05 mg/kg, administreret i.m. Ved samtidig administration af narkotika skal midazolam dosis reduceres. Den sædvanlige dosis er 2 til 3 mg.

*Børn på 12 år og derover*

Intramuskulær administration: Da i.m. injektion er smertefuld, bør denne administrationsvej kun anvendes i undtagelsestilfælde. En dosis fra 0,07 til 0,1 mg/kg midazolam administreret i.m. har vist sig at være effektiv og sikker.

* + Induktion

Voksne

Hvis midazolam anvendes til induktion af anæstesi, før der er givet andre anæstetika, varierer det individuelle respons. Dosis skal titreres til den ønskede virkning i henhold til patientens alder og kliniske status. Hvis midazolam anvendes før eller i kombination med andre intravenøse eller inhalerede stoffer til induktion af anæstesi, skal initialdosis af alle stoffer nedsættes væsentligt, til tider til så lavt som 25 % af den sædvanlige initialdosis af det enkelte stof.

Det ønskede anæstesiniveau nås ved trinvis titrering. Den intravenøse induktionsdosis af midazolam skal gives langsomt med trinvise øgninger. Hver trinvise øgning på højst 5 mg skal injiceres over 20 til 30 sekunder med 2 minutters mellemrum mellem successive trinvise øgninger.

* + Til præmedicinerede voksne under 60 år er en i.v. dosis på 0,15 til 0,2 mg/kg normalt tilstrækkelig.
	+ Til ikke præmedicinerede voksne under 60 år skal dosis måske være højere (0,3 til 0,35 mg/kg i.v.). Om nødvendigt kan der anvendes trinvise øgninger på ca. 25 % af patientens initialdosis for at fuldende induktionen. I stedet for kan induktionen fuldføres med inhalationsanæstetika. I resistente tilfælde kan der anvendes en totaldosis på op til 0,6 mg/kg til induktion, men så store doser kan forsinke restitutionen.
	+ Til præmedicinerede voksne over 60 år og til svækkede eller kronisk syge patienter bør dosis reduceres signifikant, fx ned til 0,05-0,15 mg/kg administreret i.v. over 20-30 sekunder, hvor der ventes 2 minutter for fuld virkning.
	+ Ikke præmedicinerede voksne over 60 år behøver normalt mere midazolam til induktion. Der anbefales en initialdosis på 0,15 til 0,3 mg/kg. Ikke præmedicinerede patienter med svære systemiske sygdomme eller anden svækkelse behøver normalt mindre midazolam til induktion. En initialdosis på 0,15 til 0,25 mg/kg er normalt tilstrækkelig.
	+ Sedativ komponent ved kombinationsanæstesi

*Voksne*

Midazolam kan gives som sedativ komponent i kombinationsanæstesi via intermitterende små i.v. doser (mellem 0,03 og 0,1 mg/kg), typisk i kombination med analgetika. Dosis og dosisintervallet varierer afhængigt af patienternes individuelle reaktion.

Til voksne over 60 år og svækkede eller kronisk syge patienter kræves der lavere vedligeholdelsesdoser.

* SEDATION PÅ INTENSIVAFDELINGER

Det ønskede sedationsniveau nås ved trinvis titrering af midazolam, efterfulgt af intermitterende bolus, afhængigt af klinisk behov, fysisk status, alder og ledsagende medicin (se pkt. 4.5).

Voksne

i.v. initialdosis: Der skal gives 0,03 til 0,3 mg/kg langsomt i trinvise øgninger. Hver trinvise øgning på 1 til 2,5 mg skal injiceres over 20 til 30 sekunder med 2 minutters interval mellem to successive trinvise øgninger. Hos hypovolæmiske, karkontraherede eller hypotermiske patienter skal initialdosis reduceres eller udelades.

Hvis midazolam gives sammen med potente analgetika, skal de sidstnævnte administreres først, så den sedative virkning af midazolam kan titreres sikkert oveni den sedation, som skyldes analgetika.

i.v. vedligeholdelsesdosis: Kan variere fra 0,03 til 0,2 mg/kg/time. Hos hypovolæmiske, karkontraherede eller hypotermiske patienter skal vedligeholdelsesdosis reduceres. Sedationsniveauet skal bedømmes regelmæssigt. Efter lang tids sedation kan der udvikles tolerans, og det kan blive nødvendigt at øge dosis.

Børn i alderen 12 år og derover

Til intuberede og ventilerede børn bør der gives en initialdosis på 0,05 til 0,2 mg/kg, administreret langsomt i.v. over mindst 2 til 3 minutter indtil den ønskede kliniske virkning. Midazolam bør ikke gives som en hurtig intravenøs dosis. Initialdosis efterfølges af en i.v. vedligeholdelsesdosis på 0,06 til 0,12 mg/kg/time (1 til 2 μg/kg/min). Infusionshastigheden kan øges eller nedsættes efter behov (almindeligvis med 25 % af den initiale eller efterfølgende infusionshastighed), eller der kan gives supplerende i.v. doser af midazolam for at øge eller opretholde den ønskede virkning.

Hvis en injektion med midazolam påbegyndes hos hæmodynamisk kompromitterede patienter, bør den sædvanlige initialdosis titreres med små trinvise øgninger, og patienten bør monitoreres for hæmodynamisk instabilitet, fx hypotension. Disse patienter er også følsomme over for den respirationshæmmende virkning af midazolam og kræver omhyggelig monitorering af respirationsfrekvens og iltmætning.

Brug hos særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) kan midazolam ledsages af mere udtalt og langvarig sedation, eventuelt inklusive klinisk relevant respirationsdepression og kardiovaskulær depression.

Midazolam bør derfor doseres omhyggeligt hos denne patientpopulation og titreres til den ønskede virkning (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Nedsat leverfunktion reducerer clearance af i.v. midazolam med en efterfølgende stigning i terminal halveringstid. Den kliniske virkning hos patienter med nedsat leverfunktion kan derfor være stærkere og forlænget. Den påkrævede midazolamdosis skal muligvis reduceres, og der bør etableres omhyggelig monitorering af vitale tegn (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Midazolam "Aguettant" bør ikke gives til børn under 12 år, da den fyldte injektionssprøjte ikke har målangivelser til nøjagtig dosering af lægemidlet i denne aldersgruppe. Midazolam fås imidlertid i andre formuleringer, der kan anvendes i denne population.

Hvis det er nødvendigt at justere den mængde lægemiddel, der skal indgives, på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes de fyldte injektionssprøjter med målestreger til at opnå den nødvendige dosis ved at fjerne den overskydende mængde inden injektionen i tilfælde af i.v. eller i.m. bolusinjektion.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Sedation med bevaret bevidsthed hos patienter med svært respirationssvigt eller akut respirationsdepression.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Midazolam bør kun administreres af erfarne læger i omgivelser, der er fuldt udstyret til monitorering og støtte af de respiratoriske og kardiovaskulære funktioner, og af personale, der er specifikt uddannet i genkendelse og håndtering af forventede bivirkninger, herunder hjertelungeredning.

Der er indberettet svære kardiorespiratoriske bivirkninger. De har inkluderet respiratorisk depression, apnø, respirationsstop og/eller hjertestop. Der er større risiko for disse livstruende hændelser, hvis injektionen gives for hurtigt, eller hvis der anvendes for høj dosis (se pkt. 4.8).

Benzodiazepiner frarådes til den primære behandling af psykotisk sygdom.

Der skal udvises særlig forsigtighed ved indikationen sedation med bevaret bevidsthed hos patienter med nedsat respiratorisk funktion.

Når midazolam anvendes til præmedikation er det obligatorisk at observere patienten omhyggeligt efter administrationen, da den interindividuelle følsomhed varierer, og der kan forekomme overdoseringssymptomer.

Der bør udvises særlig forsigtighed, når midazolam administreres til højrisikopatienter:

* voksne over 60 år
* kronisk syge eller svækkede patienter, f.eks.
* patienter med kronisk respirationsinsufficiens
* patienter med kronisk nyresvigt
* patienter med nedsat leverfunktion (benzodiazepiner kan fremskynde eller forværre encefalopati hos patienter med svær leverinsufficiens)
* patienter med nedsat hjertefunktion
* pædiatriske patienter, især hvis de har ustabil hjerte-karfunktion.

Disse højrisikopatienter skal have lavere doser (se pkt. 4.2), og de bør monitoreres kontinuerligt for tidlige tegn på ændringer af vitale funktioner.

Som for alle stoffer med CNS-deprimerende og/eller muskelrelakserende egenskaber skal der udvises særlig forsigtighed, når midazolam administreres til patienter med myasthenia gravis.

Tolerans

Der er rapporteret om tab af virkning, når midazolam blev anvendt til langtidssedation på intensivafdelinger.

Afhængighed

Når midazolam anvendes til langtidssedation på intensivafdelinger bør det erindres, at der kan udvikles fysisk afhængighed af midazolam. Risikoen for afhængighed tiltager med dosis og behandlingsvarighed. Den er også større hos patienter med alkohol- og/eller stofmisbrug i anamnesen (se pkt. 4.8).

Abstinenssymptomer

Under langvarig behandling med midazolam på intensivafdelinger kan der udvikles fysisk afhængighed. Derfor vil pludselig afbrydelse af behandlingen blive ledsaget af abstinenssymptomer. Følgende symptomer kan forekomme: hovedpine, diarré, muskelsmerter, ekstrem angst, spænding, rastløshed, konfusion, irritabilitet, søvnforstyrrelser, humørsvingninger, hallucinationer og kramper. I svære tilfælde kan følgende symptomer forekomme: depersonalisation, følelsesløshed og prikken i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt. Da risikoen for abstinenssymptomer er større efter pludselig seponering af behandlingen, anbefales det at nedsætte dosis gradvist.

Amnesi

Der kan forekomme anterograd amnesi med terapeutiske doser, hvis varighed er direkte relateret til den administrerede dosis (ofte er denne virkning meget ønskelig i situationer som før og under kirurgiske og diagnostiske procedurer). Denne risiko forøges ved højere dosering. Forlænget amnesi kan give problemer for ambulante patienter, som udskrives efter intervention. Patienter, som har fået midazolam parenteralt, bør kun forlade sygehuset eller konsultationen, hvis de ledsages af en person.

Paradokse reaktioner

Det er rapporteret, at paradokse reaktioner som rastløshed, agitation, irritation, ufrivillige bevægelser (inklusive toniske/kloniske kramper og muskeltremor), hyperaktivitet, fjendtlighed, vrangforestillinger, vrede, aggressivitet, angst, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd og andre negative adfærdspåvirkninger, paroksysmal excitation og voldsomhed kan forekomme med midazolam. Disse reaktioner kan forekomme efter høje doser, og/eller når injektionen gives hurtigt. Reaktionerne er rapporteret hyppigst hos børn og ældre. I tilfælde af disse reaktioner skal seponering af lægemidlet overvejes.

Ændret elimination af midazolam

Eliminationen af midazolam kan ændre sig hos patienter, som får stoffer, som hæmmer eller inducerer CYP3A4, og midazolamdosis skal muligvis justeres herefter (se pkt. 4.5).

Eliminationen af midazolam kan også forsinkes hos patienter med nedsat leverfunktion og lavt minutvolumen (se pkt. 5.2).

Søvnapnø

Midazolam skal bruges med ekstrem forsigtighed hos patienter med søvnapnø-syndrom, og patienter skal overvåges regelmæssigt.

Samtidig brug af alkohol/CNS-deprimerende stoffer

Samtidig brug af midazolam og alkohol og/eller CNS-deprimerende stoffer bør undgås. Ved en sådan samtidig brug risikeres en forstærkning af midazolams kliniske virkning, herunder svær sedation, der kan medføre koma eller død, eller klinisk relevant respirationsdepression (se pkt. 4.5).

Alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen

Midazolam bør, som andre benzodiazepiner, ikke anvendes til patienter med alkohol- og/eller stofmisbrug i anamnesen.

Udskrivningskriterier

Patienter, som har fået midazolam, bør kun forlade sygehuset eller konsultationen, hvis det anbefales af den behandlende læge, og hvis de ledsages af en person. Det anbefales, at patienten ledsages ved hjemkomsten efter udskrivning.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder natrium.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte med 5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 33,00 mg natrium pr. fyldt injektionssprøjte med 10 ml, svarende til 1,7 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Farmakokinetiske interaktioner

Midazolam metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5.

Hæmmere og inducere af CYP3A kan potentielt henholdsvis øge og nedsætte plasmakoncentrationen og dermed virkningen af midazolam, som derfor kræver dosisjustering.

Farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-hæmmere eller -inducere er mere udtalte med peroralt midazolam end med intravenøst midazolam, i særdeleshed fordi CYP3A4 også findes i den øvre mave-tarm-kanal. Det skyldes, at både den systemiske clearance og tilgængeligheden vil være ændret for den perorale rute, mens det kun vil være ændringen i den systemiske clearance, der gør sig gældende for den parenterale rute.

Efter en enkelt dosis i.v. midazolam vil konsekvensen på den maksimale kliniske virkning pga. CYP3A4-hæmningen være mindre, mens virkningens varighed kan være forlænget. Men efter længerevarende dosering af midazolam vil både styrken og varigheden af virkningen være forhøjet ved forekomst af CYP3A4-hæmning.

Der findes ingen tilgængelige undersøgelser om CYP3A4-modulering af farmakokinetikken for midazolam efter intramuskulær administration. Virkningen af CYP3A4-modulation efter i.m. administration bør ikke være væsentligt anderledes end den, der ses med i.v. midazolam.

Ved samtidig administration af en CYP3A4-hæmmer kan midazolams kliniske virkninger være stærkere og vare længere, og en lavere dosis kan være påkrævet. Administration af høje doser eller langvarige infusioner af midazolam til patienter, der får stærke CYP3A4-hæmmere, fx på intensivafdelinger, kan især resultere i langvarig hypnotisk virkning, forsinket restitution og respiratorisk depression, og derfor kræve dosisjustering. Midazolams virkning kan være svagere og vare i kortere tid ved samtidig administration af en CYP3A4-inducer, og en højere dosis kan være påkrævet.

Med hensyn til induktion skal det tages med i overvejelserne, at induktionsprocessen kræver adskillige

dage for at nå den maksimale virkning og spredning. I modsætning til en behandling over flere dage med en inducer forventes en kortvarig behandling at resultere i mindre udtalt lægemiddelinteraktion med midazolam. For stærke inducere kan en relevant induktion alligevel ikke udelukkes efter kortvarig behandling.

Midazolam vides ikke at ændre andre lægemidlers farmakokinetik.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4

*Azolantimykotika*

* Ketoconazol og voriconazol forøger plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam hhv. 5 gange og 3-4 gange, mens den terminale halveringstid forøges ca. 3 gange. Hvis parenteral midazolam gives samtidigt med disse stærke CYP3A-hæmmere, skal det gøres på en intensivafdeling eller lignende, hvor der kan foretages omhyggelig klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Forskudt dosering og dosisjustering skal overvejes, især hvis der gives mere end en enkelt i.v. dosis midazolam. Den samme anbefaling kan også gøre sig gældende for andre azolantimykotika (se yderligere), da der er rapporteret om forøget sedativ virkning af i.v. midazolam, selvom det er i mindre omfang.
* Fluconazol og itraconazol forøger begge plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam 2-3 gange i forbindelse med en stigning i den terminale halveringstid på 2,4 gange for itraconazol og 1,5 gange for fluconazol.
* Posaconazol forøger plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam ca. 2 gange.

Hvis midazolam gives oralt, skal der tages højde for, at eksponeringen vil være markant højere end ovenfor nævnte niveauer, især med ketoconazol, itraconazol, voriconazol.

**Midazolam er ikke indiceret til oral administration.**

*Makrolidantibiotika*

* Erythromycin førte til en forøgelse af plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam på ca. 1,6-2 gange i forbindelse med en forøgelse af den terminale halveringstid af midazolam på 1,5-1,8 gange.
* Clarithromycin forøgede plasmakoncentrationerne af midazolam op til 2,5 gange i forbindelse med en forøgelse af den terminale halveringstid på 1,5-2 gange.

Yderligere oplysninger fra peroralt midazolam

* Telithromycin forøger plasmakoncentrationerne af peroralt midazolam 6 gange.
* Roxithromycin: Omend der ikke foreligger oplysninger om roxithromycin med i.v. midazolam, tyder den milde virkning på den orale midazolamtablets terminale halveringstid, som stiger med 30 %, at virkningen af roxithromycin på intravenøs midazolam er mild.

*Intravenøse anæstetika*

* Intravenøst propofol ændrede også dispositionen af intravenøst midazolam (AUC og halveringstid steg 1,6 gange).

*Proteasehæmmere*

* Saquinavir og andre HIV-proteasehæmmere: Samtidig indgift af proteasehæmmere kan medføre en stor øgning i koncentrationen af midazolam. Efter samtidig indgift af ritonavir-boosteren lopinavir øgedes plasmakoncentrationerne af intravenøs midazolam 5,4 gange og var associeret med en lignende øgning i den terminale halveringstid. Hvis parenteral midazolam indgives samtidigt med hiv-proteasehæmmere, skal behandlingen følge beskrivelsen i ovenstående afsnit om azolantimykotika, ketoconazol.
* Hepatitis C-virus (HCV)-proteasehæmmere: Boceprevir og telaprevir reducerer midazolam-clearance. Denne virkning resulterede i en 3,4 gange stigning i midazolam AUC efter i.v.-administration og forlængede dets eliminationshalveringstid 4 gange.

Yderligere oplysninger fra peroralt midazolam

* På baggrund af data vedrørende andre CYP3A4-hæmmere forventes plasmakoncentrationen af midazolam at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Derfor bør proteasehæmmere ikke administreres samtidig med oralt administreret midazolam.

*Calciumantagonister*

* Diltiazem: En enkelt dosis diltiazem, der blev givet til patienter, som gennemgik bypassoperation, øgede plasmakoncentrationerne af intravenøst midazolam med ca. 25%, og den terminale halveringstid blev forlænget med 43 %. Dette var mindre end den 4-foldige stigning, der blev set efter oral administration af midazolam.

Yderligere oplysninger fra peroralt midazolam

* Verapamil øgede plasmakoncentrationerne af peroralt midazolam 3 gange. Den terminale halveringstid for midazolam blev øget med 41 %.

*Forskellige lægemidler/naturlægemidler*

* Atorvastatin forøger plasmakoncentrationerne af i.v. midazolam 1,4 gange sammenlignet med kontrolgruppen.
* Intravenøs fentanyl er en svag hæmmer af eliminering af midazolam: AUC og halveringstid for i.v. midazolam blev forøget 1,5 gange ved tilstedeværelse af fentanyl.

Yderligere oplysninger fra peroralt midazolam

* Nefazodon forøgede plasmakoncentrationen af peroralt midazolam 4,6 gange med en øgning af den terminale halveringstid på 1,6 gange.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4

* Rifampicin nedsatte plasmakoncentrationen af intravenøst midazolam med ca. 60 % efter 7 dage med rifampicin 600 mg én gang dagligt. Den terminale halveringstid var formindsket ca. 50-60 %.
* Ticagrelor er en svag CYP3A-inducer og har kun små virkninger på eksponeringen for intravenøst administreret midazolam (-12 %) og 4-hydroxymidazolam (-23 %).

Yderligere oplysninger fra peroralt midazolam

* Rifampicin nedsatte plasmakoncentrationen af peroralt midazolam med 96 % hos raske individer, og dets psykomotoriske virkning gik næsten helt tabt.
* Carbamazepin/phenytoin: Gentagne doser carbamazepin eller phenytoin førte til en reducering i plasmakoncentrationen af peroralt midazolam på op til 90 % og en forkortelse af den terminale halveringstid på 60 %.
* Den meget stærke CYP3A4-induktion, der blev set efter mitotan eller enzalutamid, resulterede i et markant og langvarigt fald i midazolam-niveauer hos kræftpatienter. AUC for peroralt administreret midazolam blev reduceret til hhv. 5 % og 14 % af de normale værdier.
* Clobazam og efavirenz er svage inducere af midazolam-metabolisme og reducerer AUC for moderstoffet med ca. 30 %. Der er en deraf følgende stigning på 4-5 gange i forholdet mellem den aktive metabolit (1'-hydroxymidazolam) og moderstoffet, men den kliniske betydning heraf er ukendt.
* Vemurafenib modulerer CYP-isozymer og inducerer CYP3A4 i mild grad: Administration af gentagne doser resulterede i et gennemsnitligt fald i peroralt midazolam-eksponering på 39 % (op til 80 % hos enkeltindivider).

Naturlægemidler og fødevarer

* Perikon nedsatte plasmakoncentration af midazolam ca. 20-40 %, i forbindelse med en nedsættelse af den terminale halveringstid på ca. 15-17 %. Den CYP3A4-inducerende virkning kan variere afhængigt af det specifikke perikonekstrakt.

Yderligere oplysninger fra peroralt midazolam

* Quercetin (også en bestanddel i ginkgo biloba) og panax ginseng har begge svage enzyminducerende virkninger og reducerer eksponeringen for midazolam efter peroral administration med ca. 20-30 %.

Akut proteindisplacering

Valproinsyre: Øgede koncentrationer af frit midazolam som følge af displacering fra plasmaproteinbindingssteder forårsaget af valproinsyre kan ikke udelukkes, men den kliniske relevans af en sådan interaktion er ikke klarlagt.

Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner

Samtidig administration af midazolam med andre sedativa/hypnotika og CNS-deprimerende stoffer, herunder alkohol, vil sandsynligvis føre til forstærket sedation og kardiorespiratorisk depression.

Det kan omfatte opioider (når de anvendes som analgetika, hostemidler eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner anvendt som anxiolytika eller hypnotika, barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedative antidepressiva, ikke nye H1-antihistaminer og centralt virkende antihypertensiva.

Alkohol kan forstærke midazolams sedative virkning markant. Indtagelse af alkohol bør undgås ved administration af midazolam (se pkt. 4.4).

Midazolam nedsætter den minimale alveolære koncentration (MAC) af inhalationsanæstetika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om midazolam til at bedømme dets sikkerhed under graviditet. Dyreforsøg tyder ikke på en teratogen virkning, men som for andre benzodiazepiner er der set føtotoksicitet.

Der er rapporteret om medfødte misdannelser hos kvinder, der havde taget benzodiazepiner, herunder midazolam, i graviditetens første trimester. Årsagen til disse indberettede misdannelser er ikke klarlagt.

Det er rapporteret, at administration af høje midazolamdoser i graviditetens sidste trimester, under fødslen eller til induktion af anæstesi ved kejsersnit medførte bivirkninger hos moderen eller fostret (inhalationsrisiko hos moderen, uregelmæssig hjertefrekvens hos fostret samt hypotoni, dårlig sutteevne, hypotermi og respirationsdepression hos den nyfødte).

Der kan endvidere være risiko for, at børn født af mødre, som har fået langvarig behandling med benzodiazepiner i det sene stadium af graviditeten, kan have udviklet fysisk afhængighed og dermed have en vis risiko for at få abstinenssymptomer i den postnatale periode.

Følgelig kan midazolam anvendes under graviditet, hvis det er klart nødvendigt, men det bør undgås i forbindelse med kejsersnit.

Risikoen for nyfødte skal tages i betragtning i tilfælde af administration af midazolam i forbindelse med kirurgi tæt på terminen.

Amning

Midazolam udskilles i brystmælken i små mængder. Ammende mødre skal rådes til at afbryde amningen i 24 timer efter administration af midazolam.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Midazolam "Aguettant" påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Sedation, amnesi, nedsat opmærksomhed og nedsat muskelfunktion kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Før brug af midazolam skal patienten advares om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før der er opnået fuldstændig restitution. Lægen skal tage stilling til, hvornår disse aktiviteter kan genoptages. Det anbefales, at patienterne har en ledsager, når de skal hjem efter udskrivning.

Hvis der forekommer utilstrækkelig søvn, eller hvis der indtages alkohol, kan sandsynligheden for nedsat årvågenhed øges (se pkt. 4.5).

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er blevet indberettet (hyppighed ikke kendt; kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) ved injektion af midazolam.

Bivirkningstabel

Hyppighedskategorierne er som følger:

Meget almindelig: ≥ 1/10

Almindelig: ≥ 1/100 til < 1/10

Ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til < 1/100

Sjælden: ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

Meget sjælden: < 1/10.000

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| *Immunsystemet* |  |
| hyppighed ikke kendt | Overfølsomhed, angioødem, anafylaktisk shock |
| *Psykiske forstyrrelser* |  |
| hyppighed ikke kendt | Konfusion, desorientering, følelsesmæssige og humørmæssige forstyrrelser, ændringer i libidoFysisk lægemiddelafhængighed og abstinenssyndrom Misbrug |
| *Nervesystemet* |  |
| hyppighed ikke kendt | Ufrivillige bevægelser (inklusive toniske/kloniske bevægelser og muskeltremor)\*, hyperaktivitet\*Sedation (forlænget og postoperativ), nedsat årvågenhed, døsighed, hovedpine, svimmelhed, ataksi, anterograd amnesi\*\*, hvis varighed er direkte relateret til den administrerede dosis Abstinenskramper |
| *Hjerte* |  |
| hyppighed ikke kendt | Hjertestop, bradykardi, Kounis syndrom\*\*\*\* |
| *Vaskulære sygdomme* |  |
| hyppighed ikke kendt | Hypotension, vasodilatation, tromboflebitis, trombose |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  |  |
| hyppighed ikke kendt | Respirationsdepression, apnø, respirationsophør, dyspnø og laryngospasme, hikke |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |
| hyppighed ikke kendt | Kvalme, opkastning, obstipation, mundtørhed |
| *Hud og subkutane væv* |  |
| hyppighed ikke kendt | Hududslæt, urticaria, pruritus |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  |
| hyppighed ikke kendt | Træthed, erytem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer* |  |
| hyppighed ikke kendt | Fald, frakturer\*\*\* |
| *Sociale forhold* |  |
| hyppighed ikke kendt | Voldsomhed\* |

\* Sådanne paradoksale lægemiddelreaktioner er især indberettet hos børn og ældre (se pkt. 4.4).

\*\* Der kan stadig være anterograd amnesi til stede efter proceduren, og der er rapporteret nogle få tilfælde af forlænget amnesi (se pkt. 4.4).

\*\*\* Der er rapporteret fald og frakturer hos brugere af benzodiazepin. Risikoen for fald og frakturer er øget hos patienter, der samtidig tager sedativa (inklusive alkoholiske drikke), og hos ældre patienter.

\*\*\*\* Navnlig efter parenteral administration

Afhængighed: Brug af midazolam – selv i terapeutiske doser – kan medføre udvikling af fysisk afhængighed. Efter langvarig i.v. administration kan afbrydelse, især pludselig afbrydelse af lægemidlet, være ledsaget af abstinenssymptomer, inklusive abstinenskramper (se pkt. 4.4). Der er rapporteret tilfælde af misbrug.

Der er indberettet svære kardiorespiratoriske bivirkninger. Der er større risiko for livstruende hændelser hos voksne over 60 år og hos patienter med allerede tilstedeværende respirationsinsufficiens eller nedsat hjertefunktion, specielt når injektionen gives for hurtigt, eller når der gives en høj dosis (se pkt. 4.4).

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 via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Ligesom andre benzodiazepiner forårsager midazolam almindeligvis døsighed, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering af midazolam er sjældent livstruende, hvis lægemidlet tages alene, men kan føre til arefleksi, apnø, hypotension, kardiorespiratorisk depression og i sjældne tilfælde til koma. Hvis koma forekommer, varer det normalt i få timer, men kan være mere langvarigt og cyklisk, særligt hos ældre patienter. Benzodiazepiners respirationsdeprimerende virkning er mere alvorlig hos patienter med respiratorisk sygdom.

Benzodiazepiner øger virkningen af andre hæmmere af centralnervesystemet, herunder alkohol.

Håndtering

Overvåg patientens vitalfunktioner, og udfør understøttende behandling ifølge patientens kliniske tilstand. Patienterne kan især have behov for symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske virkninger eller virkninger på centralnervesystemet.

Hvis det er indtaget peroralt, bør yderligere absorption forhindres ved brug af en hensigtsmæssig metode, fx behandling med aktivt kul inden for 1-2 timer. Hvis der anvendes aktivt kul, er beskyttelse af luftvejene nødvendig hos døsige patienter. I tilfælde af samtidig indtagelse af andre midler kan ventrikelskylning overvejes, men bør ikke foretages rutinemæssigt.

I tilfælde af svær CNS-depression kan det overvejes at anvende flumazenil, som er en benzodiazepinantagonist. Den må kun administreres under nøje monitorerede forhold. Den har en kort halveringstid (ca. en time), og patienter, der har fået flumazenil, skal derfor overvåges, efter virkningen er aftaget. Flumazenil skal anvendes med ekstrem forsigtighed i nærvær af lægemidler, der reducerer krampetærsklen (fx tricykliske antidepressiva).

Se yderligere information om korrekt brug af lægemidlet i ordinationsoplysningerne for flumazenil.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotika og sedativa (benzodiazepin-derivater), ATC-kode: N05CD08.

Midazolam har hypnotiske og sedative virkninger, der er kendetegnet ved, at de sætter hurtigt ind og varer i kort tid. Det har også anxiolytisk, antikonvulsiv og muskelafslappende virkning. Midazolam forringer den psykomotoriske funktion efter enkelte og/eller flere doser, men forårsager minimale hæmodynamiske ændringer.

Benzodiazepiners centrale virkninger medieres gennem en forøgelse af den GABAerge neurotransmission ved inhiberende synapser. Ved tilstedeværelsen af benzodiazepiner forbedres GABA-receptorens affinitet for neurotransmitteren gennem positiv allosterisk modulation, hvilket resulterer i en forøget virkning af frigivet GABA på den postsynaptiske strøm af transmembrane chloridioner.

Kemisk midazolam er et derivat af imidazobenzodiazepingruppen. Selvom den frie base er et lipofilt stof med lav opløselighed i vand, gør det basiske nitrogen i position 2 i imidazobenzodiazepinringen det aktive stof i midazolam i stand til at danne vandopløselige salte med syrer. Saltene danner en stabil og veltolereret opløsning til injektion. Dette kombineret med hurtig metabolisk transformation udgør årsagerne til den hurtigt indsættende og kortvarige virkning. Som følge af den lave toksicitet har midazolam et bredt terapeutisk interval.

Efter intramuskulær eller intravenøs administration optræder der anterograd amnesi af kort varighed (patienten husker ikke hændelser, der indtraf under stoffets maksimale virkning).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intramuskulær administration absorberes midazolam hurtigt og fuldstændigt fra muskelvæv. Maksimale plasmakoncentrationer nås i løbet af 30 minutter. Den absolutte biotilgængelighed efter intramuskulær injektion er over 90 %.

Fordeling

Når midazolam injiceres intravenøst, viser plasmakoncentrations-tidskurven en eller to distinkte dispositionsfaser. Fordelingsvolumenet ved steady state er 0,7-1,2 l/kg. Midazolam har en plasmaproteinbindingsgrad på 96-98 %. Det primære bindingsprotein er albumin. Der er en langsom og insignifikant passage af midazolam over i cerebrospinalvæsken. Det er vist, at midazolam langsomt passerer placenta hos mennesker og går ind i den føtale cirkulation. Der findes små mængder midazolam i human mælk. Midazolam er ikke et substrat for lægemiddeltransportører.

Biotransformation

Midazolam elimineres næsten fuldstændigt ved biotransformation. Den del af dosis, som elimineres af leveren, er beregnet til 30-60 %. Midazolam hydroxyleres af cytokrom P450 CYP3A4- og CYP3A5-isoenzymer, og hovedmetabolitten i urin og plasma er 1'-hydroxymidazolam (også kendt som alfa-hydroxymidazolam). Plasmakoncentrationerne af 1'-hydroxymidazolam er 12 % af moderstoffets. 1'-hydroxymidazolam er farmakologisk aktivt, men bidrager kun minimalt (ca.10 %) til virkningerne af intravenøst midazolam.

Elimination

Hos unge raske frivillige varierer midazolams eliminationshalveringstid fra 1,5 til 2,5 time. Eliminationshalveringstiden af metabolitten er under 1 time. Efter administration af midazolam falder koncentrationen af moderstoffet og hovedmetabolitten derfor parallelt. Midazolams plasmaclearance ligger i intervallet 300-500 ml/min. Midazolams metabolitter udskilles hovedsageligt renalt (60-80 % af den injicerede dosis) og genfindes som glucurokonjugeret 1'-hydroxymidazolam. Mindre end 1 % af dosis genfindes i urinen som uomdannet lægemiddel. Eliminationshalveringstiden for alfa-hydroxymidazolam er under 1 time. Gentagne indgivelser af midazolam inducerer ikke lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Farmakokinetik i særlige populationer

*Ældre*

Hos voksne over 60 år kan eliminationshalveringstiden være op til 4 gange længere.

*Børn*

Eliminationshalveringstiden efter i.v. administration er kortere hos børn i alderen 3-10 år (1-1,5 time) end hos voksne. Forskellen er forenelig med øget metabolisk clearance hos børn.

*Adipøse patienter*

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er længere hos adipøse patienter end hos ikke-adipøse patienter (5,9 vs. 2,3 timer). Det skyldes en stigning på ca. 50 % i fordelingsvoluminet, korrigeret for total legemsvægt. Der er ingen signifikante forskelle i clearance hos adipøse og ikke-adipøse patienter.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Clearance hos cirrotiske patienter kan være nedsat, og eliminationen kan være længere sammenlignet med raske frivillige (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken for ubundet midazolam ændres ikke hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Midazolams farmakologisk mildt aktive hovedmetabolit, 1'-hydroxymidazolamglucuronid, som udskilles gennem nyrerne, akkumuleres hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Denne akkumulering frembringer langvarig sedation. Midazolam bør derfor administreres forsigtigt og titreres til den ønskede virkning (se pkt. 4.4).

*Kritisk syge patienter*

Midazolams eliminationshalveringstid er op til seks gange længere hos kritisk syge patienter.

*Patienter med hjerteinsufficiens*

Eliminationshalveringstiden er længere hos patienter med kongestiv hjertesygdom, sammenlignet med raske frivillige (se pkt. 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der findes ikke andre non-kliniske data af relevans for den ordinerende læge, end dem der allerede er nævnt i andre afsnit af dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (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**

30 måneder.

Efter anbrud skal lægemidlet anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ubrudte blisterpakning, indtil den skal bruges.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml eller 10 ml fyldt injektionssprøjte (polypropylen) med stempelprop (chlorbutyl), uden kanyle, med en selvklæbende gennemsigtig mærkat med målestreger (underinddelinger for hver 0,2 ml fra 0 til 5 ml eller 10 ml). Sprøjtespidsen er beskyttet af en endehætte (polypropylen).

Hver fyldt injektionssprøjte er pakket individuelt i en blisterpakning.

Pakningsstørrelser: Kartonæske med 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brugsvejledning

*Sprøjten skal klargøres med omhu, som følger:*

Den fyldte injektionssprøjte må kun anvendes til én patient. Sprøjten skal bortskaffes efter brug. Må ikke genanvendes.

Indholdet i en uåbnet og intakt blisterpakning er sterilt, og blisterpakningen må ikke åbnes, før sprøjten skal anvendes.

Produktet bør gennemses for partikler og misfarvning før administration. Anvend kun opløsningen, hvis den er klar, farveløs og uden partikler og bundfald.

Produktet må ikke anvendes, hvis plomberingen på injektionssprøjten er brudt.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning.

Sprøjtens yderside er steril, indtil blisterpakningen bliver åbnet. Blisterpakningen må ikke åbnes, før sprøjten skal bruges.

Hvis lægemidlet håndteres ved hjælp af en aseptisk metode, kan det anbringes på et sterilt område, når det er taget ud af blisterpakningen.

Det volumen, der skal administreres, skal beregnes i forhold til den passende dosering.

1) Tag den fyldte injektionssprøjte ud af den sterile blisterpakning.

|  |  |
| --- | --- |
|  | 2) Tryk på stemplet for at frigøre proppen. Steriliseringsprocessen kan have medført, at proppen klæber til den fyldte injektionssprøjte. |
|  | 3) Drej endehætten af for at bryde plomberingen. Undlad at røre ved den blotlagte luerforbindelse for at undgå kontaminering. |
|  | 4) Kontrollér, at plomberingen ved sprøjtespidsen er helt fjernet. Hvis den ikke er det, skal du sætte hætten på og dreje den igen. |
|  | 5) Tryk forsigtigt på stemplet for at fjerne luft. |

6) Slut sprøjten til den vaskulære adgang ved hjælp af et Luer Lock-system. Tryk langsomt på stemplet for at injicere det påkrævede volumen. Administrer produktet i henhold til den velegnede administrationsvej.

Den fyldte injektionssprøjte er et brugsklart produkt. Den fyldte injektionssprøjte er ikke velegnet til sprøjtepumper.

Kanylen må ikke anvendes, hvis den er beskadiget eller er blevet håndteret uden overholdelse af sterilitetskravene.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69302

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-