Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NASOLAM 2,5 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
NASOLAM 3,75 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
NASOLAM 5 mg Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält Midazolamhydrochlorid, entsprechend 50 mg Midazolam.

NASOLAM 2,5 mg
Jedes Einzeldosisbehältnis enthält in einem Volumen von 50 Mikroliter eine Dosis von 2,5 mg Midazolam (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 7,8 mg Propylenglycol (E 1520).

NASOLAM 3,75 mg
Jedes Einzeldosisbehältnis enthält in einem Volumen von 75 Mikroliter eine Dosis von 3,75 mg Midazolam (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 11,7 mg Propylenglycol (E 1520).

NASOLAM 5 mg
Jedes Einzeldosisbehältnis enthält in einem Volumen von 100 Mikroliter eine Dosis von 5 mg Midazolam (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 15,6 mg Propylenglycol (E 1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung in Einzeldosisbehältnis

Klare, leicht gelbliche Lösung
pH-Wert 3,3–3,8

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

NASOLAM ist ein kurzwirkendes schlafinduzierendes und krampflösendes Arzneimittel, das angewendet wird zur:

- Wachsedierung vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie

- Prämedikation vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie
  NASOLAM darf zur Wachsedierung oder Prämedikation nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.
- Behandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle
  NASOLAM darf von Eltern/Betreuern nur dann angewendet werden, wenn bei dem Patienten Epilepsie diagnostiziert wurde.

NASOLAM ist bei Erwachsenen und Kindern ≥ 12 kg Körpergewicht und ab einem Alter von 2 Jahren indiziert.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Standarddosierungen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 nachstehend angegeben. Der Text im Anschluss an die Tabelle enthält weitere Einzelheiten.

Tabelle 1

Altersgruppe/Körpergewichtsbereich	**Erste Dosis**	**Zweite Dosis** Frühestens 10 Min. nach der ersten Dosis
Wachsedierung und Prämedikation		
12 kg bis 43 kg	2,5 mg	2,5 mg
≥ 44 kg und < 60 Jahre	5 mg	2,5 mg oder 5 mg*
≥ 60 Jahre	2,5 mg	2,5 mg

*abhängig von der gewünschten Tiefe und Dauer der Sedierung

Dosierung für Wachsedierung und Prämedikation
- NASOLAM darf zur Wachsedierung oder Prämedikation nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Eine angemessene Beobachtung des Patienten nach der Anwendung ist obligatorisch.
- NASOLAM kann in jeder Position, auch bei liegenden oder sitzenden Patienten, gegeben werden.
- Die in Tabelle 1 angegebene Dosis sollte 5–10 Minuten vor Beginn des Eingriffs in ein Nasenloch gesprüht werden.
- Die Wirkung setzt ca. 4–8 Minuten nach der nasalen Anwendung der ersten Dosis ein. Der Beginn der Sedierung kann je nach körperlichem Zustand des Patienten variieren.
- Falls erforderlich kann in Abhängigkeit vom individuellen Bedarf frühestens 10 Minuten nach der Anfangsdosis eine weitere Dosis nasal in das andere Nasenloch gesprüht werden.
- Die maximale Dosis für die Wachsedierung oder die Prämedikation beträgt 10 mg.
- Wenn nach Anwendung der empfohlenen Midazolam-Dosen (siehe Tabelle 1) der Sedierungsgrad nicht ausreichend ist, sollten keine weiteren nasalen Midazolam-Dosen angewendet werden. Andere Midazolam-Optionen sollten in Betracht gezogen werden.

- Kinder und Jugendliche < 12 kg Körpergewicht:
  Die Sicherheit und Wirksamkeit von NASOLAM bei diesen Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. NASOLAM sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.
- Die Anwendung einer zweiten Dosis NASOLAM kann zu einer verlängerten Sedierung führen.

- Bei Kindern und Jugendlichen von 12 kg Körpergewicht bis 43 kg Körpergewicht, die geschwächt oder chronisch krank sind und eine Wachsedierung oder Prämedikation benötigen, sollte NASOLAM nur in einer Umgebung mit speziellen Gerätschaften zur Überwachung- und Unterstützung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Patienten ≥ 44 kg Körpergewicht und < 60 Jahre, die geschwächt oder chronisch krank sind: Eine weitere Dosis von 2,5 mg kann frühestens 10 Minuten nach der ersten Dosis in das andere Nasenloch als die erste Dosis gesprüht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten ≥ 60 Jahren, die geschwächt oder chronisch krank sind und eine Wachsedierung oder Prämedikation benötigen, sollte NASOLAM nur in einer Umgebung mit speziellen Gerätschaften zur Überwachung und Unterstützung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Die Prämedikation mit Midazolam, die kurz vor einem Eingriff gegeben wird, führt zu Sedierung (Induktion von Schläfrigkeit oder Benommenheit und Reduzierung von Ängsten) und präoperativer Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens. Eine engmaschige und kontinuierliche Überwachung der Patienten ist nach Anwendung der Prämedikation zwingend erforderlich, da die interindividuelle Empfindlichkeit variiert und Symptome einer Überdosierung auftreten können

Tabelle 2

Altersgruppe/Körpergewichtsbereich	**Dosis**
Behandlung länger anhaltender, akuter epileptischer Krampfanfälle	
12 kg bis 18 kg	2,5 mg
19 kg bis 39 kg	3,75 mg
≥ 40 kg oder ≥ 12 Jahre	5 mg

Dosierung zur Behandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle
- NASOLAM darf von Eltern/Betreuern nur dann angewendet werden, wenn bei dem Patienten Epilepsie diagnostiziert wurde.
- Ärzte/Ärztinnen, die NASOLAM verordnen, müssen vor dem Beginn der Behandlung folgende Aspekte berücksichtigen:
  1. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Atemdepression durch Benzodiazepine sollte vor Beginn der Behandlung mit NASOLAM die Gabe von NASOLAM unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in Erwägung gezogen werden. Diese Gabe kann stattfinden, ohne dass ein Krampfanfall vorliegt.
  2. Vor Beginn der Behandlung sollte das medizinische Fachpersonal den Patienten/die Patientin und seine unmittelbaren Bezugspersonen (z. B. Eltern, Betreuer) über Folgendes informieren:
     - woran (Krampf-)Anfälle erkennbar sind
     - wie NASOLAM richtig angewendet wird
     - das Risiko der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden/Alkohol/ZNS-dämpfenden Arzneimitteln/anderen Benzodiazepinen;
     - das Risiko einer Atemdepression, ihre Symptome und was zu tun ist, wenn sie auftritt
     - wie man den Patienten in die stabile Seitenlage bringt, wobei der Mund zum Boden hin geöffnet und der Kopf leicht nach hinten geneigt ist, um eine Atemwegsobstruktion zu vermeiden
- NASOLAM kann in jeder Position, auch bei liegenden oder sitzenden Patienten, gegeben werden

- Die in Tabelle 2 angegebene erste Dosis sollte in ein Nasenloch gesprüht werden.
- Betreuer dürfen nur eine Einzeldosis Midazolam geben.
- Wenn der Krampfanfall nicht innerhalb von 10 Minuten nach der Midazolamgabe aufgehört hat, ist notfallmedizinische Hilfe zwingend erforderlich, und das leere Einzeldosisbehältnis muss dem medizinischen Fachpersonal übergeben werden, um dieses zu informieren, welche Dosis der Patient/die Patientin erhalten hat.
- Sollten Krampfanfälle anhalten oder erneut auftreten, nachdem zunächst ein Ansprechen stattgefunden hat, darf eine zweite Dosis oder eine Wiederholungsdosis nicht ohne ärztliche Anweisung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).
- Die maximale Dosis zur Behandlung eines anhaltenden akuten Krampfanfalls beträgt 10 mg.
- Nach der Verabreichung von Midazolam sollten die Patienten unter der Aufsicht einer Aufsichtsperson stehen, die bei ihnen bleibt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kann die pharmakologische Wirkung von Midazolam erhöht und die Wirkdauer verlängert sein, möglicherweise mit klinisch relevanter Unterdrückung des kardiorespiratorischen Systems.
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch sollte NASOLAM bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da die Elimination von Midazolam verzögert und die klinische Wirkung von Midazolam verlängert sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Eine eingeschränkte Leberfunktion reduziert die Clearance von Midazolam mit einer Erhöhung der terminalen Halbwertszeit in der Folge. Die klinische Wirkung kann verlängert sein, und es sollte eine ordnungsgemäße Überwachung der klinischen Wirkungen und der Vitalzeichen sichergestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).
NASOLAM ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Kinder < 12 kg Körpergewicht:
NASOLAM sollte nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von NASOLAM bei diesen Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Siehe oben und Abschnitt 4.4.

Kinder ≥ 12 kg Körpergewicht: NASOLAM sollte entsprechend der Angaben in Tabelle 1 und Tabelle 2 angewendet werden. Siehe auch den Text nach Tabelle 1 und Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung
NASOLAM ist nur zur nasalen Anwendung bestimmt. Jedes Einzeldosisbehältnis enthält nur eine Dosis und ist zur einmaligen Anwendung in einem Nasenloch bestimmt.
Bei kleinen Kindern passt der Sprühkopf evtl. nicht ins Nasenloch. In diesem Fall ist vor der Anwendung sicherzustellen, dass der Sprühkopf das Nasenloch fest verschließt.
Das Einzeldosisbehältnis darf vor der Anwendung nicht getestet werden, da jedes Einzeldosisbehältnis nur eine Dosis enthält.

Wenn eine zweite Dosis für Wachsedierung und Prämedikation benötigt wird, ist ein neues Einzeldosisbehältnis zu verwenden und die zweite Dosis in das andere Nasenloch als die erste Dosis zu sprühen. Siehe auch Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere respiratorische Insuffizienz oder akute Atemdepression,
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- Myasthenia gravis oder Schlafapnoe-Syndrom,
- akutes Engwinkelglaukom; Benzodiazepine können bei Offenwinkelglaukom nur dann angewendet werden, wenn sie in der geeigneten Dosis angewendet werden,
- angeborene zyanotische Herzfehler,
- schwere Sepsis.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Respiratorische Insuffizienz
Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion geboten, da Midazolam die Atmung weiter dämpfen kann.

Länger anhaltende, akute Krampfanfälle
Alle Patienten, denen NASOLAM verordnet wird, müssen sorgfältig unterwiesen werden, damit sie die Indikation für die Anwendung und die richtige Art der Anwendung verstehen (siehe Abschnitt 4.2). Es wird dringend empfohlen, auch die unmittelbaren Bezugspersonen des Patienten (z. B. Eltern, Betreuer) in die korrekte Anwendung von NASOLAM einzuweisen, falls Unterstützung in einer Notfallsituation erforderlich ist.

Wachsedierung oder Prämedikation bei Hochrisikopatienten
Bei der Anwendung von Midazolam bei Hochrisikopatienten ist besondere Vorsicht geboten:
- Erwachsene im Alter von ≥ 60 Jahren;
- chronisch kranke oder geschwächte Patienten ≥ 44 kg/Körpergewicht oder von 12 bis < 60 Jahren, z. B.:
  - Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz, da Midazolam die Atmung weiter dämpfen kann
  - Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz
  - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
  - Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Diese Hochrisikopatienten benötigen niedrigere Dosierungen (siehe Abschnitt 4.2) und sollten kontinuierlich auf frühe Anzeichen von Veränderungen der Vitalfunktionen überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Midazolam bei Kindern und Jugendlichen von 12 kg/Körpergewicht bis 43 kg/Körpergewicht, die chronisch krank oder geschwächt sind, und bei Patienten > 60 Jahren, die chronisch krank oder geschwächt sind, z. B. Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder mit eingeschränkter Leber- oder Herzfunktion, die eine Wachsedierung oder Prämedikation benötigen. Bei diesen Hochrisikopatienten sollte NASOLAM nur in einer Umgebung angewendet werden, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgestattet ist, und von Personen, die speziell auf die Erkennung und Behandlung erwarteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschließlich der respiratorischen und kardiologischen Wiederbelebung geschult sind.

Ältere Patienten
Patienten > 60 Jahre sollten sich bewusst sein, dass die Anwendung von NASOLAM zu einer längeren Sedierung führen kann.

Amnesie

Anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosen auftreten, mit einem erhöhten Risiko bei höheren Dosen (häufig ist diese Wirkung in Situationen wie vor und während der chirurgischen und diagnostischen Verfahren sehr wünschenswert). Die Dauer hängt direkt von der angewendeten Dosis ab. Eine längere Amnesie kann Probleme bei ambulanten Patienten verursachen, die nach dem Eingriff entlassen werden sollen.

Entlassungskriterien nach einer Wachsedierung
Nach der Anwendung von Midazolam dürfen Patienten nur dann aus dem Krankenhaus oder dem Sprechzimmer entlassen werden, wenn dies vom behandelnden Arzt empfohlen wird. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung bei der Rückkehr nach Hause begleitet wird.

Veränderte Elimination von Midazolam
Midazolam sollte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, eingeschränkter Leber- oder Herzfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Die Midazolam-Elimination kann bei Patienten verändert sein, die Substanzen erhalten, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, und die Dosis von Midazolam muss möglicherweise entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).
Die Midazolam-Elimination kann auch bei Patienten mit hepatischer Dysfunktion, niedriger Herzleistung und chronischer Niereninsuffizienz verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2). Midazolam kann sich bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion akkumulieren, während es bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion zu einer verminderten Clearance von Midazolam kommen kann.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von NASOLAM und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie NASOLAM zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von NASOLAM zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol / zentral dämpfenden Substanzen
Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Alkohol oder zentral dämpfenden Substanzen ist zu vermeiden. Durch die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen kann die klinische Wirkung von Midazolam verstärkt werden, sodass es zu einer vertieften Sedierung oder klinisch relevanten Atemdepression kommt (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Benzodiazepinen
Geschwächte Patienten sind gegenüber den ZNS-Wirkungen von Benzodiazepinen anfälliger, so dass unter Umstaenden niedrigere Dosen erforderlich sind.

Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese
Die Anwendung von Midazolam sollte bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch vermieden werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 7,8 mg (NASOLAM 2,5 mg), 11,7 mg (NASOLAM 3,75 mg) oder 15,6 mg (NASOLAM 5 mg) Propylenglycol (E 1520) pro Einzeldosisbehältnis.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Midazolam wird durch Cytochrom P450 (CYP3A4, CYP3A5) metabolisiert. Inhibitoren und Induktoren von CYP3A haben das Potenzial, die Plasmakonzentrationen und damit die Wirkung von Midazolam zu erhöhen bzw. zu verringern und erfordern somit eine entsprechende Dosisanpassung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind bei der Oralen im Vergleich zur intravenösen oder nasalen Anwendung von Midazolam ausgeprägter (insbesondere da CYP3A4 auch im oberen Magen-Darm-Trakt vorliegt). Dies liegt daran, dass bei oraler Anwendung sowohl die systemische Clearance als auch die Verfügbarkeit verändert wird, während bei parenteraler und nasaler Anwendung nur die Veränderung der systemischen Clearance wirksam wird. Nach einer intravenösen oder nasalen Einzeldosis Midazolam sind die Auswirkungen einer CYP3A4-Hemmung auf die maximale klinische Wirkung gering, aber die Wirkungsdauer kann verlängert sein. Nach längerer Dosierung von Midazolam werden jedoch sowohl die Stärke als auch die Wirkdauer in Gegenwart von CYP3A4-Hemmung erhöht.

Es liegen keine Studien zum Einfluss einer CYP3A4-Modulation auf die Pharmakokinetik von Midazolam nach rektaler, intramuskulärer oder nasaler Anwendung vor. Es wird erwartet, dass sich die Wirkung der CYP3A4-Modulation nicht wesentlich von der Wirkung unterscheidet, die unter intravenösem Midazolam beobachtet wird.

Es wird daher empfohlen, die klinische Wirkung und die Vitalzeichen während der Anwendung von Midazolam sorgfältig zu überwachen, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie nach der gleichzeitigen Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors stärker sein und länger anhalten können, auch wenn nur eine einmalige Gabe erfolgt.

In Bezug auf die Induktion von CYP3A4 ist zu berücksichtigen, dass der induzierende Prozess mehrere Tage braucht, um seine maximale Wirkung zu erreichen, und ebenso mehrere Tage, um abzuklingen. Im Gegensatz zu einer mehrtägigen Behandlung mit einem Induktor wird erwartet, dass eine kurzfristige Behandlung zu weniger deutlichen Wechselwirkungen mit Midazolam führt. Bei starken Induktoren kann jedoch eine relevante Induktion auch nach einer kurzfristigen Behandlung nicht ausgeschlossen werden.

Arzneimittel, die CYP3A hemmen
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann zu ähnlichen Erhöhungen der Midazolam-Konzentration führen, wie sie nach der Anwendung von intravenösem Midazolam beobachtet wird, und kann daher die pharmakologische Aktivität von nasal angewendetem Midazolam verlängern.

Azol-Antimykotika
- Ketoconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das 5-Fache, während die terminale Halbwertszeit um das 3-Fache anstieg. Wenn parenterales Midazolam zusammen mit dem starken CYP3A-Inhibitor Ketoconazol angewendet wird, sollte dies auf einer Intensivstation (ICU) oder in einem ähnlichen Umfeld erfolgen, um eine engmaschige klinische Überwachung und ein angemessenes medizinisches Management im Falle einer Atemdepression und/oder einer längeren Sedierung zu gewährleisten. Eine gestaffelte Dosierung und Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn mehr als eine intravenöse Einzeldosis von Midazolam angewendet wird. Die gleiche Empfehlung ist gilt ggf. auch für andere Azol-Antimykotika (siehe unten), da über eine erhöhte sedierende Wirkung von i. v. Midazolam berichtet wird, wenn auch in geringerem Ausmaß.
- Voriconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das 3-Fache, und Eliminationshalbwertszeit ebenfalls um das 3-Fache.
- Sowohl Fluconazol als auch Itraconazol erhöhten die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das 2 - 3-Fache, was mit einer Erhöhung der terminalen Halbwertszeit um das 2,4-Fache unter Itraconazol bzw. das 1,5-Fache unter Fluconazol einherging.
- Posaconazol erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das 2-Fache.

Es ist zu beachten, dass die Midazolam-Exposition bei oraler Anwendung deutlich höher ist als oben angegeben, insbesondere bei der Anwendung mit Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol.

Makrolid-Antibiotika
- Erythromycin führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von intravenösem Midazolam um etwa das 1,6–2-Fache, verbunden mit einer Erhöhung der terminalen Halbwertszeit von Midazolam um das 1,5–1,8-Fache.
- Clarithromycin erhöhte die Plasmakonzentrationen von Midazolam um das bis zu 2,5-Fache, was mit einer Erhöhung der terminalen Halbwertszeit um das 1,5–2-Fache einherging.

Intravenöse Anästhetika
- Die Disposition von intravenösem Midazolam wurde durch intravenöses Propofol verändert (AUC und Halbwertszeit um das 1,6-Fache erhöht).

Proteaseinhibitoren
- Saquinavir und andere HIV-Protease-Inhibitoren: Die gleichzeitige Gabe mit Protease-Inhibitoren kann zu einer starken Erhöhung der Midazolam-Konzentration führen. Bei gleichzeitiger Gabe von mit Ritonavir verstärktem Lopinavir erhöhte sich die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um das 5,4-Fache, was mit einer ähnlichen Erhöhung der terminalen Halbwertszeit einherging. Wenn parenterales Midazolam zusammen mit HIV-Protease-Inhibitoren angewendet wird, sollte das Behandlungsumfeld der Beschreibung im obigen Abschnitt für Azol-Antimykotika, Ketoconazol entsprechen.
- HCV-Protease-Inhibitoren: Boceprevir und Telaprevir reduzieren die Midazolam-Clearance. Diese Wirkung führte zu einer 3,4-fachen Erhöhung des Midazolam AUC nach der i.v. Anwendung und verlängerte seine Eliminationshalbwertszeit 4-fach.

Kalziumkanalblocker
- Diltiazem: Eine Einzeldosis Diltiazem bei Patienten, bei denen eine koronare Bypass-Transplantation durchgeführt wurde, erhöhte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam um etwa 25 % und die terminale Halbwertszeit wurde um 43 % verlängert.

Verschiedene Arzneimittel
- Atorvastatin zeigte einen 1,4-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von i.v. Midazolam im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Intravenöses Fentanyl ist ein schwacher Inhibitor der Midazolam-Elimination: AUC und die Halbwertszeit von intravenösem Midazolam wurden unter Fentanyl um das 1,5-Fache erhöht.

Arzneimittel, die CYP3A induzieren
- Rifampicin reduzierte die Plasmakonzentration von intravenösem Midazolam nach 7 Tagen Rifampicin 600 mg einmal täglich um etwa 60 %. Die terminale Halbwertszeit sank um etwa 50–60 %.
- Ticagrelor ist ein schwacher CYP3A-Induktor und hat nur geringe Auswirkungen auf intravenös angewendetes Midazolam (-12 %) und 4-Hydroxymidazolam (-23 %).

Pflanzliche Arzneimittel und Lebensmittel
- Johanniskraut verringerte die Plasmakonzentration von Midazolam um etwa 20–40 %, was mit einer Abnahme der terminalen Halbwertszeit von etwa 15–17 % verbunden war. Abhängig vom spezifischen Johanniskrautextrakt kann der CYP3A4-induzierende Effekt variieren.

Verdrängung aus der Proteinbindung
- Eine erhöhte Konzentration an freiem Midazolam könnte das Ergebnis einer Verdrängung aus der Proteinbindung durch Valproinsäure Anwendung sein. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

Pharmakodynamische Arzneimittel-Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und anderen Sedativa/Hypnotika und zentral dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, kann zu einer erhöhten Sedierung und Atemdepression führen.

Beispiele sind Opiat-Derivate (wie Analgetika, Antitussiva oder Arzneimittel zur Substitution), Antipsychotika, andere Benzodiazepine, die als Anxiolytika oder Hypnotika angewendet werden, Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat; sedierende Antidepressiva, ältere H1-Antihistaminika und zentral wirksame Antihypertensiva.

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Midazolam deutlich verstärken. Unter Midazolam-Therapie ist Alkoholkonsum unbedingt zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam verringert die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Midazolam während der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Daten vor.

Tierexperimentelle Studien ergeben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Wie bei anderen Benzodiazepinen wurde eine Fetotoxizität beobachtet. Für die beiden ersten Trimester der Schwangerschaft liegen keine Daten zu exponierten Schwangerschaften vor.
Es gibt Hinweise darauf, dass die Anwendung von Benzodiazepinen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden ist.

Bei Anwendung hoher Dosen von Midazolam im letzten Trimenon der Schwangerschaft oder während der Geburt oder bei Anwendung zur Einleitung der Anästhesie bei einem Kaiserschnitt wurde über unerwünschte Wirkungen bei Mutter und Fetus berichtet (Aspirationsgefahr bei der Mutter, Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, Hypotonie, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen).

Darüber hinaus können Säuglinge, deren Mütter während der letzten Schwangerschaftsphase längerfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, eine körperliche Abhängigkeit entwickelt haben und ein gewisses Risiko aufweisen, in der postnatalen Zeit Entzugserscheinungen zu entwickeln.
Folglich kann Midazolam während der Schwangerschaft bei zwingender Indikation angewendet werden. Es ist jedoch vorzuziehen, die Anwendung bei einem Kaiserschnitt zu vermeiden.

Bei Anwendung von Midazolam im Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff in zeitlicher Nähe zum Geburtstermin sollte das Risiko für das Neugeborene berücksichtigt werden.

Stillzeit
Midazolam wird in geringen Mengen (0,6 %) in die Muttermilch ausgeschieden. Daher muss nach Gabe von einer oder zwei Dosen Midazolam unter Umständen nicht abgestillt werden.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Midazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Aufmerksamkeit und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen, Fahrrad zu fahren und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Bevor ein Patient Midazolam erhält, sollte er darauf hingewiesen werden, dass er kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat.

Bei Wachsedierung: Der Arzt sollte entscheiden, wann diese Aktivitäten wieder aufgenommen werden können. Es wird empfohlen, dass der Patient nach der Entlassung bei der Rückkehr nach Hause begleitet wird.

Bei Behandlung anhaltender akuter epileptischer Anfälle Nachdem ein Patient Midazolam erhalten hat, sollte er darauf hingewiesen werden, dass er kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen darf, bis er sich vollständig erholt hat.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei der Injektion von Midazolam wurden folgende Nebenwirkungen gemeldet (Häufigkeit nicht bekannt, auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird folgendermaßen klassifiziert:
Sehr häufig: ≥1/10;
Häufig: ≥1/100 bis <1/10;
Gelegentlich: ≥1/1000 bis <1/100
Selten: ≥1/10 000 bis <1/1000
Sehr selten: < 1/10 000
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit, Angioödem, anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	
Nicht bekannt	Desorientiertheit, emotionale und Stimmungsstörungen, Veränderungen der Libido, Erregung*, körperliche Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssyndrom, Missbrauch.
Sehr selten	Agitiertheit*, Feindseligkeit*, Aggression*, Wut*, Verwirrtheitszustand, euphorische Stimmung, Halluzinationen.
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Verminderte Aufmerksamkeit, reduzierter Bewusstseinszustand, Sedierung (verlängert und postoperativ), Somnolenz.
Sehr selten	Unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonischer/klonischer Bewegungen und Muskelzittern)*, Hyperaktivität*, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, paradoxe Reaktionen, anterograde Amnesie**, deren Dauer in direktem Zusammenhang mit der angewendeten Dosis steht. Krämpfe aufgrund von Arzneimittelentzug.
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Diplopie, verschwommenes Sehen, übermäßiges Blinzeln

Herzerkrankungen	
Sehr selten	Herzstillstand, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Hypotonie, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig Sehr selten	Niesen, Husten, juckende Nase, verstopfte Nase, Nasentrockenheit, laufende Nase, Gähnen, Atemdepression Apnoe, Atemstillstand, Dyspnoe, Laryngospasmus, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig Sehr selten	Übelkeit, Erbrechen Obstipation, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr selten	Müdigkeit
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt	Stürze, Frakturen***
Soziale Umstände	
Sehr selten	Tätlichkeiten*

*Solche paradoxen Reaktionen wurden vor allem bei Kindern und älteren Personen nach der intravenösen Anwendung von Midazolam beobachtet; dies könnte für die nasale Anwendung von Relevanz sein.
**Die anterograde Amnesie kann bis zum Ende des Eingriffs fortdauern, in Einzelfällen wurde eine prolongierte Amnesie nach der Anwendung von Midazolam beschrieben.
***Das Risiko für Stürze und Frakturen ist erhöht bei älteren Menschen sowie bei Patienten, die gleichzeitig Sedativa (einschließlich alkoholischer Getränke) einnehmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhaeltnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Symptome

Eine Midazolam-Überdosierung kann bei Patienten mit vorbestehender respiratorischer oder kardialer Insuffizienz oder in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln (einschließlich Alkohol) lebensbedrohlich sein.

Wie andere Benzodiazepine verursacht Midazolam häufig Schläfrigkeit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Midazolam ist selten lebensbedrohlich, wenn der Wirkstoff allein eingenommen wird, kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, kardiorespiratorischer Depression und in seltenen Fällen zum Koma führen. Falls ein Koma auftritt, hält es in der Regel einige Stunden an, kann aber insbesondere bei älteren Patienten auch protrahiert und zyklisch verlaufen. Bei Patienten mit Atemwegserkrankungen sind die atemdepressorischen Auswirkungen von Benzodiazepin schwerwiegender. Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentraldämpfender Substanzen, einschließlich Alkohol.

Behandlung
Überwachung der Vitalfunktionen des Patienten und Einleitung unterstützender Maßnahmen, die aufgrund des klinischen Zustands des Patienten angezeigt sind. Insbesondere können Patienten eine symptomatische Behandlung aufgrund der kardiorespiratorischen Wirkung oder der Wirkung auf das zentrale Nervensystem erfordern.
Bei oraler Anwendung sollte eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen verhindert werden, z. B. innerhalb von 1–2 Stunden nach der Aufnahme durch Aktivkohle. Bei Anwendung von Aktivkohle ist ein Schutz der Atemwege für schläfrige Patienten unerlässlich. Bei Mischintoxikationen kann eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden, allerdings nicht als Routinemaßnahme.

Bei schwerwiegender ZNS-Depression ist die Anwendung von Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, in Erwägung zu ziehen. Flumazenil sollte nur unter engmaschiger Überwachung angewendet werden. Es hat eine kurze Halbwertszeit (etwa eine Stunde). Aus diesem Grund ist es erforderlich, Patienten, die Flumazenil erhalten haben, zu überwachen, nachdem seine Wirkung abgeklungen ist. Flumazenil ist mit äußerster Vorsicht bei Präsenz von Arzneimitteln anzuwenden, die die Krampfschwelle senken (z. B. trizyklische Antidepressiva). Weitere Informationen zur korrekten Anwendung dieses Arzneimittels sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Flumazenil zu entnehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05CD08.

Wirkmechanismus
Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Gruppe. Die freie Base ist eine lipophile Substanz mit geringer Wasserlöslichkeit. Der basische Stickstoff an Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Ringsystems ermöglicht Midazolam, mit Säuren wasserlösliche Salze zu bilden. Dieses ergibt eine stabile Lösung, die für die nasale Anwendung geeignet ist.

Pharmakodynamische Wirkungen
Die pharmakologische Wirkung von Midazolam ist aufgrund rascher Verstoffwechselung durch eine kurze Dauer gekennzeichnet. Midazolam hat eine ausgeprägte sedierende und schlaffördernde Wirkung. Darüber hinaus wirkt es anxiolytisch, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Nach der Anwendung von Midazolam kommt es zu einer anterograden Amnesie von kurzer Dauer (der Patient erinnert sich nicht an Ereignisse, die während der maximalen Aktivität des Wirkstoffs aufgetreten sind).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Daten aus veröffentlichten Studien an pädiatrischen und erwachsenen Patienten zeigen, dass nasal angewendetes Midazolam vor einem eine Anästhesie erfordernden chirurgischen Eingriff sowie bei anderen medizinischen Eingriffen, die eine Sedierung ohne Anästhesie erfordern, als Sedativum und Anxiolytikum wirkt. Eine Studie mit gesunden Erwachsenen zeigte einen schnellen Wirkeintritt von nasal angewendeten Midazolam. Die Sedierung setzte im Durchschnitt 7 Minuten nach Anwendung einer Dosis von 2,5 mg und 4 Minuten nach Anwendung einer Dosis von 5 mg ein. Die maximale Sedierung wurde im Allgemeinen 15–40 Minuten nach nasaler Anwendung von Midazolam erreicht. Die sedierende Wirkung trat bei Midazolam-Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 20 bis 80 ng/ml auf.

Die Daten aus veröffentlichten Studien mit pädiatrischen und erwachsenen Patienten zeigen, dass nasal angewendetes Midazolam wirksam bei der Behandlung länger anhaltender, akuter epileptischer Krampfanfälle bei Kindern (>2 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen ist. Eine Studie mit gesunden Erwachsenen zeigte einen raschen Anstieg der Midazolam-Konzentration nach der Anwendung von NASOLAM. Nach der Anwendung von NASOLAM erhöhte sich die Midazolam-Konzentration innerhalb von 5 Minuten auf einen klinisch relevanten Wert und erreichte nach 11 Minuten bei einer Dosis von 2,5 mg eine maximale Konzentration von 31 ng/ml und nach 14 Minuten bei einer Dosis von 5 mg eine maximale Konzentration von 66 ng/ml.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NASOLAM wurde bei Erwachsenen und auf der Grundlage von *in-silico*-Simulationen und bibliographischen Daten zur Sicherheit von Midazolam bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren bewertet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von nasal angewendeten Midazolam wurde bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht. Daher wird die nasale Anwendung von Midazolam für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Studie simulierte pharmakokinetische Parameter für die empfohlene Dosierung sind nachstehend in tabellarischer Form dargestellt:

Resorption nach nasaler Anwendung
Nach nasaler Anwendung von NASOLAM wird Midazolam schnell resorbiert. Die maximale Midazolam-Plasmakonzentration wird innerhalb von 11 Minuten nach Anwendung von 2,5 mg NASOLAM und 14 Minuten nach Anwendung von 5 mg NASOLAM bei Erwachsenen erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von NASOLAM bei Erwachsenen beträgt etwa 75 %.

Verteilung
Midazolam ist hochlipophil und verteilt sich extensiv. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 0,7–1,2 l/kg. Circa 96–98 % des Midazolam ist an Plasmaproteine gebunden. Der Hauptanteil der Plasmaproteinbindung geht auf Albumin zurück. Midazolam geht langsam und in unbedeutenden Mengen in den Liquor cerebrospinalis über. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Midazolam die Plazenta langsam passiert und in den fetalen Kreislauf gelangt. In der menschlichen Muttermilch werden geringe Midazolam-Mengen gefunden.

Biotransformation
Midazolam wird fast vollständig durch Biotransformation eliminiert. Der Anteil der Dosis, der über die Leber eliminiert wird, wurde auf 30–60 % geschätzt. Midazolam wird durch das Cytochrom P450 3A4-Isoenzym hydroxyliert, und der Hauptmetabolit im Urin und Plasma ist Alpha-Hydroxy-Midazolam. Die Plasmakonzentration von alpha-Hydroxymidazolam nach der Anwendung von NASOLAM bei gesunden Erwachsenen beträgt 17 % der Konzentration der Ausgangssubstanz. Alpha-Hydroxymidazolam ist pharmakologisch aktiv, trägt aber nur minimal (ca. 10 %) zu der Wirkung von intravenös angewendetem Midazolam bei.

Elimination
Bei gesunden Probanden liegt die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam nach intravenöser Anwendung zwischen 1,5–2,5 Stunden. Nach nasaler Anwendung beträgt sie 3–6 Stunden. Die Plasmaclearance liegt im Bereich von 300–500 ml/Minute. Midazolam wird vorwiegend renal

ausgeschieden (60–80 % einer injizierten Dosis) und als Glucuronid-konjugiertes Alpha-Hydroxy-Midazolam wiedergefunden. Weniger als 1 % der Dosis findet sich als unveränderte Substanz im Urin wieder.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Eliminationshalbwertszeit kann bei Patienten über 60 Jahren bis auf das Vierfache verlängert sein.

Kinder
Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser und rektaler Anwendung ist bei Kindern im Alter von 3–10 Jahren kürzer (1–1,5 Stunden) als bei Erwachsenen. Der Unterschied kann durch die erhöhte metabolische Clearance bei Kindern dieser Altersgruppe erklärt werden.

Adipöse Patienten
Bei adipösen Patienten ist die mittlere Halbwertszeit länger als bei nicht-adipösen Patienten (5,9 gegenüber 2,3 Stunden). Zurückzuführen ist dies auf eine etwa 50 %ige Zunahme des um das Körpergesamtgewicht korrigierten Verteilungsvolumens. Die Clearance ist bei adipösen und nicht-adipösen Patienten nicht nennenswert verschieden.
Bei übergewichtigen Patienten führt die nasale Anwendung von Midazolam in einer Dosis von 2,5 mg, 3,75 mg oder 5 mg zu einer langsameren Abnahme der Midazolam-Konzentration auf subklinische Werte. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Verlängerung auf subklinischer Ebene zu einer Verlängerung der pharmakologischen Wirkung bei übergewichtigen Patienten im Vergleich zu nicht übergewichtigen Patienten führt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die Clearance geringer sein als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Die Pharmakokinetik von ungebundenem Midazolam ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz unverändert. Der pharmakologisch schwach aktive Hauptmetabolit von Midazolam (1'-Hydroxyl-Midazolam-Glucuronid), der über die Niere ausgeschieden wird, akkumuliert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Diese Akkumulierung kann die Sedierung verlängern. Midazolam sollte mit Vorsicht angewendet werden.

Schwerkranke Patienten
Bei Schwerkranken ist die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam bis um das Sechsfache verlängert.

Patienten mit Herzinsuffizienz
Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz länger als bei gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.4).

Exposition nach einer zweiten Dosis zur Wachsedierung, Prämedikation oder zur Behandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle
Da die Pharmakokinetik von Midazolam für den angegebenen Dosisbereich linear ist, erhöht die Anwendung einer zweiten Dosis die Gesamt-AUC um 100 %. Die Anwendung einer zweiten Dosis 10, 30 und 60 Minuten nach der ersten Dosis führt zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Cmax zwischen dem 1,7–1,9-Fachen. Die Anwendung einer zweiten Dosis nach 30 oder 60 Minuten führt gemäß *in-silico*-Simulationen zu einer Erhöhung der Cmax um das 1,3–1,6 bzw. das 1,2–1,5-Fache (siehe Abschnitt 4.2).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer bei Ratten durchgeführten Fertilitätsstudie wurden bei Tieren, denen das bis zu Zehnfache der klinischen Dosis verabreicht wurde, keine negativen Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

In tierexperimentellen Studien zur lokalen Verträglichkeit wurde NASOLAM nach nasaler Anwendung gut vertragen.

Über die in anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführten Informationen hinaus gibt es keine für den verordnenden Arzt relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E 1520)
Ethanol 96%
Gereinigtes Wasser

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnis bestehend aus einer Klarglas-Durchstechflasche mit Gummi-Stopfen, integriert in ein Polypropylen-Sprühbehältnis, das in einer Blisterpackung verpackt ist.

Packungen mit 4 Einzeldosisbehältnissen.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält nur eine Dosis.
Das Einzeldosisbehältnis darf vor der Anwendung nicht getestet werden.
Epileptiker sollten immer mindestens 2 Einzeldosisbehältnisse für die Anwendung zur Verfügung haben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anwendung
1. Das Einzeldosisbehältnis aus der Blisterpackung nehmen.
2. Das Einzeldosisbehältnis mit dem Daumen auf dem Kolben und dem Zeige- und Mittelfinger auf beiden Seiten des Sprühkopfs halten.
3. Den Sprühkopf in ein Nasenloch einführen, bis die Finger auf dem Finger-Griff die Nase berühren.

Bei kleinen Kindern passt der Sprühkopf möglicherweise nicht ins Nasenloch. In diesem Fall das Ende des Sprühkopfs auf das Nasenloch setzen – aufgrund der kugelförmigen Spitze wird er immer bis zu einem gewissen Grad in das Nasenloch hineinreichen – und vor der Anwendung sicherstellen, dass der Sprühkopf das Nasenloch fest verschließt.

4. Den Kolben fest mit dem Daumen drücken.
5. Den Sprühkopf von der Nase entfernen.
6. Im Falle der Behandlung eines epileptischen Anfalls sollte der Patient nach Möglichkeit in die stabile Seitenlage gebracht werden, mit geöffnetem Mund und nach hinten geneigtem Kopf.
7. Falls für Wachsedierung und Prämedikation erforderlich, kann – frühestens 10 Minuten nach der ersten Dosis – eine weitere Dosis nasal in das andere Nasenloch als die erste Dosis gesprüht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2205962.00.00
2205963.00.00
2205964.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)
Datum der Erteilung der Zulassung: 26.10.2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig