

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flumazenil B. Braun 0,1 mg/ml Injektionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

- 1 ml enthält 0,1 mg Flumazenil.
- 1 Ampulle mit 5 ml enthält 0,5 mg Flumazenil
- 1 Ampulle mit 10 ml enthält 1 mg Flumazenil

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium 3,7 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Lösung
pH 3,9–5,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flumazenil ist bei Erwachsenen für die vollständige oder teilweise Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt. Es wird daher in der Anästhesie und Intensivmedizin bei folgenden Indikationen angewendet:

Anästhesie

- Aufhebung der hypnosedativen Wirkung im Rahmen einer Allgemeinanästhesie bei stationären Patienten, die durch Benzodiazepine induziert und/oder aufrechterhalten wird.
- Aufhebung der durch Benzodiazepine hervorgerufenen Sedierung bei kurzzeitigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei ambulanten und stationären Patienten

Intensivmedizin

- Spezifische Aufhebung der zentralen Wirkung von Benzodiazepinen zur Wiederherstellung der spontanen Atmung
- Diagnose und Behandlung von Intoxikationen oder Überdosierungen, die ausschließlich oder überwiegend durch Benzodiazepine bedingt sind.

Kinder und Jugendliche

Flumazenil ist bei Kindern im Alter von mehr als einem Jahr für die Aufhebung der Sedierung bei erhaltenem Bewusstsein durch Benzodiazepine angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Anästhesie

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,2 mg Flumazenil intravenös (i. v.), verabreicht innerhalb von 15 Sekunden. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden nach der ersten i. v. Verabreichung der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine zweite Dosis à 0,1 mg Flumazenil injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 1 mg Flumazenil wieder-

holen. Die übliche Dosis liegt im Bereich von 0,3 bis 0,6 mg Flumazenil. Je nach verabreichtem Benzodiazepin und den individuellen Gegebenheiten des Patienten kann der Bedarf jedoch im Einzelfall abweichen.

Intensivmedizin

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,3 mg Flumazenil i. v. verabreicht. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden nach der ersten i. v. Verabreichung der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine zweite Dosis à 0,1 mg Flumazenil injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 2 mg Flumazenil, bzw. bis der Patient wach ist, wiederholen.

Bei Wiederauftreten der Sedierung kann eine zweite Bolusinjektion Flumazenil verabreicht werden. Es kann eine Infusion mit 0,1–0,4 mg/Std. i. v. gegeben werden.

Die erforderliche Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit für das Erreichen des gewünschten Bewusstseinszustands sind individuell anzupassen.

Falls auch nach wiederholter Dosierung keine eindeutige Wirkung auf Bewusstseinsgrad und Atmung festgestellt werden kann, ist eine nicht auf Benzodiazepine zurückzuführende Intoxikation in Betracht zu ziehen.

Alle sechs Stunden ist die Infusion zu unterbrechen, um den Patienten auf eine eventuelle erneute Sedierung zu überprüfen.

Um Entzugssymptome nach Behandlungen mit hohen Dosen von Benzodiazepinen über einen langen Zeitraum auf der Intensivstation zu vermeiden, muss die Flumazenil-Dosis individuell angepasst und die Injektion langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Da keine Daten zur Anwendung von Flumazenil bei älteren Patienten vorliegen, muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass ältere Patienten in der Regel empfindlicher auf die Wirkungen von Arzneimitteln reagieren und mit der entsprechenden Vorsicht behandelt werden sollten.

Kinder und Jugendliche

Säuglinge und Kleinkinder, Kinder und Jugendliche (1 bis 17 Jahre)

Zur Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung beträgt die empfohlene Initialdosis bei Kindern ab 1 Jahr 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg), über 15 Sekunden langsam intravenös verabreicht. Wenn sich der gewünschte Effekt nach weiteren 45 Sekunden nicht einstellt, kann eine weitere Dosis von 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) verabreicht und bei Bedarf in 60-Sekunden-Intervallen wiederholt werden (bis zu einem Maximum von 4 zusätzlichen Dosen), bis eine maximale Gesamtdosis von 0,05 mg/kg bzw. 1 mg erreicht wird. Die Dosis ist individuell nach dem Ansprechen des Patienten festzulegen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer wiederholten Gabe von Flumazenil bei erneuter Sedierung bei Kindern vor.

Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder unter 1 Jahr

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr vor.

Aus diesem Grund ist Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil verlängern (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2); hier wird eine sorgfältige Titration der Dosis empfohlen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Flumazenil ist durch einen Anästhesisten oder erfahrenen Arzt intravenös zu verabreichen.

Flumazenil kann als Injektion oder Infusion gegeben werden (Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6).

Flumazenil kann auch in Verbindung mit anderen Maßnahmen zur Wiederbelebung (Reanimationsmaßnahmen) eingesetzt werden.

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es ist visuell zu überprüfen und nur zu verwenden, wenn es klar und praktisch frei von Partikeln ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, denen Benzodiazepine zur Beherrschung eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands verabreicht wurden (z. B. intrakranielle Druckregulierung oder Status epilepticus)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Flumazenil hebt spezifisch die Wirkung von Benzodiazepinen auf. Falls der Patient nach der Verabreichung von Flumazenil nicht aufwacht, ist eine andere Ursache in Betracht zu ziehen.
- Bei der Anwendung in der Anästhesie zum Ende einer Operation soll Flumazenil nicht injiziert werden, bevor die Wirkung peripherer Muskelrelaxanzien vollständig abgeklungen ist.
- Da Flumazenil in der Regel eine kürzere Wirkdauer besitzt als Benzodiazepine und eine erneute Sedierung möglich ist, ist der Patient nach Flumazenilgabe weiterhin engmaschig, wenn möglich auf einer Intensivstation, zu überwachen, bis die Wirkung von Flumazenil vermutlich abgeklungen ist.
- Bei Patienten mit erhöhtem Risiko sollten die Vorteile einer Sedierung mit Benzodiazepinen gegenüber dem Risiko eines raschen Aufwachens abgewogen werden. Bei einigen Patienten (z. B. mit Herzproblemen) kann die Aufrechterhaltung einer gewissen Sedierung der vollständigen Wachheit des Patienten vorzuziehen sein.
- Eine rasche Injektion von Flumazenil sollte vermieden werden. Bei Patienten mit Exposition hoher Dosis und/oder langfristiger Exposition gegenüber Benzodiazepinen, die irgendwann in der Woche, die der Flumazenil-Verabreichung vorausging, endete, führte eine rasche Injektion von Dosen gleich oder über 1 mg

- zu Entzugserscheinungen, einschließlich Palpitationen, Erregung, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrung und Sinnesverzerrungen.
- Bei Patienten mit Angst vor der Operation oder chronischen oder episodischen Angststörungen in der Vorgeschichte ist die Flumazenil-Dosis vorsichtig anzupassen.
 - Nach großen Operationen müssen postoperative Schmerzen berücksichtigt werden, möglicherweise ist es vorteilhaft, den Patienten leicht sediert zu halten.
 - Bei Patienten, die über einen langen Zeitraum mit Benzodiazepinen in hohen Dosen behandelt wurden, müssen die Vorteile einer Gabe von Flumazenil gegenüber den Risiken der Entzugssymptome abgewogen werden. Falls trotz einer vorsichtigen Dosierung Entzugssymptome auftreten, können 5 mg Diazepam oder 5 mg Midazolam in individuell angepasster Dosis langsam intravenös injiziert werden.
 - Die Anwendung des Antagonisten bei Epileptikern, die über einen längeren Zeitraum mit Benzodiazepinen behandelt wurden, ist nicht empfohlen. Trotz einer gewissen intrinsischen antiepileptischen Wirkung von Flumazenil kann die plötzliche antagonistische Wirkung bei Epileptikern Krampfanfälle auslösen.
 - Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (und/oder instabilem intrakraniell Druck) kann die Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung durch Flumazenil zu überschießendem Hirndruckanstieg führen.
 - Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kann die Elimination verzögert sein.
 - Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Flumazenil in Fällen von Überdosierung mit Kombinationen von Arzneimitteln geboten. Besonders im Fall einer Intoxikation mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva werden bestimmte toxische Wirkungen wie Krämpfe und Herzrhythmusstörungen, die durch diese Antidepressiva verursacht werden, die aber bei gleichzeitiger Verabreichung von Benzodiazepinen in geringerem Umfang auftreten, bei Verabreichung von Flumazenil verschlimmert.
 - Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung erhielten, sollten im Hinblick auf erneute Sedierung, Atemdepression oder andere Restwirkungen von Benzodiazepin über eine angemessene Zeitspanne hinweg, abhängig von der Dosis und der Wirkungs-dauer des verwendeten Benzodiazepins, überwacht werden. Patienten mit zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen müssen möglicherweise über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, da die Wirkung wie oben beschrieben verzögert eintreten kann.
 - Flumazenil wird weder zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit noch zur Steuerung eines protrahierten Benzodiazepin-Entzugssyndroms empfohlen.
 - Bei Patienten mit einer Panikstörung in der Vorgeschichte sind nach Anwendung von Flumazenil Panikattacken beobachtet worden.

- Aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Benzodiazepintoleranz und -abhängigkeit bei Alkohol- und sonstiger Drogenabhängigkeit sollte Flumazenil bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.
 - Flumazenil enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 g) pro ml, d. h. es ist praktisch „natriumfrei“.
- Kinder und Jugendliche
- Aufgrund der potenziellen Gefahr einer erneuten Sedierung und Atemdepression sind Kinder, die zuvor mit Midazolam sediert worden waren, nach der Gabe von Flumazenil mindestens 2 Stunden lang zu überwachen. Im Falle einer Sedierung mit anderen Benzodiazepinen muss die Dauer der Überwachung gemäß der jeweils erwarteten Wirkdauer angepasst werden.
 - Solange keine ausreichenden Daten vorliegen, ist Flumazenil bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder jünger nicht anzuwenden, es sei denn, die Risiken für den Patienten (vor allem im Falle einer versehentlichen Überdosierung) wurden sorgfältig gegenüber den Vorteilen der Behandlung abgewogen.
 - Die Anwendung bei Kindern für andere Indikationen als die Aufhebung einer Sedierung bei erhaltenem Bewusstsein kann aufgrund eines Mangels an kontrollierten Studien nicht empfohlen werden. Dasselbe gilt für Kinder unter 1 Jahr.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Flumazenil hebt die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen durch kompetitive Interaktion an den Rezeptoren auf. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepinagonisten – wie Zopiclon, Triazolopyridazine und andere – an den Benzodiazepinrezeptoren werden von Flumazenil ebenfalls aufgehoben. Die Wirkung von anderen Wirkstoffen, die nicht denselben Wirkmechanismus aufweisen, wird nicht beeinflusst. Wechselwirkungen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil bei versehentlicher Überdosierung eingesetzt wird, da toxische Effekte anderer, gleichzeitig eingenommener, psychotroper Arzneimittel (vor allem trizyklische Antidepressiva) durch das Abklingen der Wirkung des Benzodiazepins verstärkt in Erscheinung treten können.

In Verbindung mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam ist keine Veränderung der Pharmakokinetik von Flumazenil beobachtet worden. Ebenso bleibt die Pharmakokinetik dieser Benzodiazepine in Gegenwart von Flumazenil unverändert.

Es gibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ethanol und Flumazenil.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Flumazenil bei Schwangeren vor, um mögliche nach-

teilige Auswirkungen und eine schädliche Wirkung auf den Fötus zu beurteilen. Daher ist Vorsicht geboten. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus diesem Grund ist Flumazenil in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung für die Patientin und den Fötus anzuwenden.

Eine Notfalleinwendung von Flumazenil während der Schwangerschaft ist nicht kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei einer Anwendung von Flumazenil während der Stillzeit ist das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen.

Eine Notfalleinwendung von Flumazenil während der Stillzeit ist nicht kontraindiziert.

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

Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung der Wirkung von Benzodiazepinen erhalten haben, sind anzuhalten, mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung vom Führen von Kraftfahrzeugen, Bedienen von Maschinen und anderen Tätigkeiten, die mit körperlichen oder geistigen Anstrengungen einhergehen, abzusehen, da die Wirkung des ursprünglich eingenommenen oder verabreichten Benzodiazepins erneut auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden berichtet. Unerwünschte Ereignisse normalisieren sich gewöhnlich schnell, und eine spezielle Behandlung ist nicht erforderlich.

Die Häufigkeitsklassen sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000),

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit

Gelegentlich: Angst*, Furcht*

Nicht bekannt: Entzugssymptome (z. B. Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität, Verwirrtheit, Sinnesverzerrungen) nach rascher Injektion von Dosen gleich oder über 1 mg bei Patienten mit Exposition hoher Dosis und/oder langfristiger Exposition gegenüber Benzodiazepinen, die irgendwann in den Wochen, die der Flumazenil-Verabreichung vorausgingen, endeten (siehe Abschnitt 4.4); Panikanfälle (bei Patienten

mit einer Krankengeschichte panischer Reaktionen); abnormales Weinen, Agitiertheit, aggressive Reaktionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Agitiertheit*, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Parästhesie.

Nicht bekannt: Anfälle besonders bei Patienten mit bestehender Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung, insbesondere nach Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder im Fall der Überdosierung mit Kombinationen von Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Häufig: Diplopie, Strabismus, verstärkter Tränenfluss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen*, Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolie

Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Nicht bekannt: Vorübergehend erhöhter Blutdruck (beim Aufwachen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, Verstopfung der Nase, Schmerzen in der Brust

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit und Erbrechen bei postoperativem Einsatz, insbesondere wenn auch Opiate angewendet werden, Schluckauf

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Nicht bekannt: Flush

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Schüttelfrost

* nach rascher Injektion; keine Behandlung erforderlich

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen entspricht das Nebenwirkungsprofil bei Kindern dem bei Erwachsenen. Bei Anwendung von Flumazenil zur Aufhebung einer Sedierung können bei Kindern zusätzlich anormales Weinen, Agitation und aggressive Reaktionen auftreten.

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-Verhältnisses 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

In Fällen von Überdosierung mit Kombinationen von Arzneimitteln, besonders mit zyklischen Antidepressiva, können mit dem Aufheben der Wirkungen von Benzodiazepin durch Flumazenil toxische Wirkungen (wie Krämpfe und Herzrhythmusstörungen) auftreten.

Bei Menschen liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit akuter Überdosierung mit Flumazenil vor.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung mit Flumazenil. Die Behandlung sollte im Allgemeinen aus unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten, bestehen.

Selbst bei Dosierungen von 100 mg i.v. wurden keine Überdosierungssymptome beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote
ATC-Code: V03A B25

Wirkmechanismus

Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil ist ein Benzodiazepin-Antagonist, der die Wirkung von Substanzen, die ihre Wirkung über den Benzodiazepinrezeptor entfalten, durch kompetitive Hemmung aufhebt. Eine Neutralisation von paradoxen Reaktionen durch Benzodiazepine ist beobachtet worden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Tierversuch wurden die Wirkungen von Substanzen, die keine Affinität für den Benzodiazepinrezeptor aufweisen (z. B. Barbiturate, GABA-Mimetika und Adenosin-Rezeptor-Agonisten) von Flumazenil nicht beeinträchtigt, während die Effekte von Nicht-Benzodiazepinagonisten wie Zyklopyrrolonen (z. B. Zopiclon) und Triazolpyridazinen aufgehoben wurden. Die schlaffördernd-sedativen Wirkungen der Benzodiazepine werden nach intravenöser Injektion von Flumazenil rasch rückgängig gemacht (1–2 Minuten) und können innerhalb der folgenden Stunden allmählich von neuem auftreten, je nach Differenz der Eliminationshalbwertszeiten von Agonist und Antagonist. Flumazenil entfaltet möglicherweise eine schwache agonistische, antikonvulsive Eigenwirkung. Bei Tieren löste Flumazenil nach einer langen Behandlungsdauer Entzugserscheinungen einschließlich Krämpfen aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Flumazenil ist eine schwache lipophile Base, die zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden wird; zu zwei Dritteln an Albumin. Flumazenil weist eine ausgedehnte Verteilung

im extravasalen Raum auf. Die Plasmakonzentration von Flumazenil nimmt während der Distributionsphase mit einer Halbwertszeit von 4–15 Minuten ab. Das mittlere Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (Vss) beträgt 0,9–1,1 Liter pro kg.

Biotransformation

Flumazenil wird zu einem hohen Anteil im Leberstoffwechsel abgebaut. Als Hauptmetabolit wurde dabei die Carbonsäure in freier Form im Plasma sowie im Urin in freier Form und konjugierter Form nachgewiesen. In pharmakologischen Untersuchungen wirkte dieser Hauptmetabolit weder als Benzodiazepinagonist noch als -antagonist.

Elimination

Es wird praktisch kein unverändertes Flumazenil mit dem Urin ausgeschieden, was auf einen vollständigen metabolischen Abbau des Wirkstoffs hinweist. Bei Versuchen mit radioaktiv markiertem Wirkstoff erfolgte die vollständige Elimination innerhalb von 72 Stunden, wobei 90–95 % der Radioaktivität im Urin und 5–10 % im Stuhl nachgewiesen wurden. Flumazenil zeichnet sich durch eine rasche Elimination mit einer Halbwertszeit von 40–80 Minuten aus. Die Gesamtplasma-Clearance von Flumazenil beträgt 0,8–1,0 Liter pro Stunde pro kg und beruht fast ausschließlich auf dem Abbau in der Leber.

Die Pharmakokinetik von Flumazenil verhält sich im therapeutischen Bereich und oberhalb davon (bis 100 mg) dosisproportional.

Die Einnahme einer Mahlzeit während einer intravenösen Infusion von Flumazenil führt zu einer 50-prozentigen Zunahme der Clearance, wahrscheinlich aufgrund der erhöhten Durchblutung der Leber, die mit der Nahrungsaufnahme verbunden ist.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Flumazenil bei älteren Patienten unterscheidet sich nicht von der bei jungen Erwachsenen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerwiegender Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit von Flumazenil im Vergleich zu Gesunden um 70–210 % verlängert und die systemische Clearance um 57–74 % geringer.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Flumazenil wird durch Niereninsuffizienz oder Hämodialyse nicht wesentlich beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern über 1 Jahr ist die Halbwertszeit etwas kürzer und uneinheitlicher als bei Erwachsenen und liegt bei durchschnittlich 40 Minuten (normalerweise im Bereich zwischen 20 bis 75 Minuten), während Clearance und Verteilungsvolumen, umgerechnet auf das Körpergewicht, ähnliche Werte wie bei Erwachsenen aufweisen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum

kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Behandlung mit Flumazenil in der späten pränatalen sowie der peri- und postnatalen Phase führte bei Nachkommen von Ratten zu Verhaltensänderungen und einer Zunahme der Benzodiazepinrezeptordichte im Hippocampus. Diesem Befund wird bei der vorgeschriebenen kurzen Anwendungsdauer des Arzneimittels keine Relevanz beigemessen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Essigsäure 99 %
Natriumchlorid
Natriumhydroxid-Lösung 4 % zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Öffnen der Ampulle:

Die Injektionslösung muss sofort nach Öffnen der Ampulle verbraucht werden.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pappschachteln mit 5 bzw. 10 Ampullen (farbloses Glas Typ I) mit je 5 ml Injektionslösung
Pappschachteln mit 5 bzw. 10 Ampullen (farbloses Glas Typ I) mit je 10 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Wenn Flumazenil als Infusion gegeben werden soll, muss es zuvor verdünnt werden. Für die Verdünnung von Flumazenil sind ausschließlich Natriumchlorid-Lösung 0,9 % (9 mg/ml), Glucose-Lösung 5 % (50 mg/ml)

oder Natriumchlorid-Lösung 0,45 % (4,5 mg/ml) + Glucose-Lösung 2,5 % (25 mg/ml) zu verwenden. Die Kompatibilität von Flumazenil mit anderen Injektionslösungen ist nicht nachgewiesen.

Nicht verwendete Infusionslösungen zur intravenösen Anwendung sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift:

34209 Melsungen
Deutschland

Tel.: +49 5661/71-0

Fax: +49 5661/71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

64945.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt