

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **Anexate 1 mg - Injektionslösung**

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Ampulle zu 10 ml enthält 1 mg Flumazenil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 93 mg pro 10 ml Natriumchlorid; 1 mg pro 10 ml Natriumedetat; 1 N Natriumhydroxydlösung zur pH-Einstellung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Klare, farblose bis fast farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,0 bis 5,0.

Die Osmolalität der Anexate - Ampullen beträgt 299 bis 301 mOsmol pro kg.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1. Anwendungsgebiete**

Zur vollständigen oder teilweisen Umkehrung der zentral dämpfenden oder einer sogenannten paradox erregenden Wirkung von Benzodiazepinen, wenn dies aus gesundheitlichen Gründen und zum Wohl des Patienten erforderlich ist. Es wird daher in der Anästhesie und Intensivmedizin bei folgenden Indikationen verwendet:

- Anästhesie
  - Aufhebung einer durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung, die im Rahmen kurzer diagnostischer und/oder therapeutischer Maßnahmen bei ambulanten oder stationären Patienten vorgenommen wurde.
  - Beendigung der hypnosedativen Wirkung bei durch Benzodiazepine eingeleiteter und/oder aufrechterhaltener Vollnarkose bei stationären Patienten.
- Intensivmedizin
  - Diagnose und Behandlung von Intoxikationen oder Überdosierungen nur mit oder hauptsächlich mit Benzodiazepinen.
  - Als spezifische Therapie für die Umkehrung zentraler Effekte von Benzodiazepinen im Rahmen einer Langzeitsedierung oder Arzneimittelüberdosierung (um Spontanatmung und Bewusstsein wieder herbeizuführen, damit keine Intubation vorgenommen werden muss bzw. der Patient extubiert werden kann).

Anexate 1 mg - Injektionslösung wird angewendet bei Erwachsenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von über 1 Jahr bis 18 Jahren.

### **4.2. Dosierung und Art der Anwendung**

Anexate soll nur von einem Anästhesisten oder einem Arzt mit Erfahrung in der Anästhesie intravenös verabreicht werden.

## Dosierung

### Erwachsene:

- Anästhesie

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,2 mg Flumazenil i.v. und soll innerhalb von 15 Sekunden verabreicht werden. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden nach der ersten i.v.-Verabreichung der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine zweite Dosis zu 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 wiederholen. Die übliche Dosis liegt im Bereich von 0,3 bis 0,6 mg Flumazenil, kann aber im Einzelfall - abhängig von den individuellen Gegebenheiten des Patienten sowie von der Dosis und der Wirkungsdauer des verabreichten Benzodiazepins - davon abweichen.

- Intensivmedizin

Als Initialdosis werden 0,3 mg Flumazenil i.v. empfohlen, 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 zu 0,1 mg Flumazenil wiederholt injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 2 mg Flumazenil (in begründeten Ausnahmefällen und wenn keinerlei Verdacht auf Beteiligung zyklischer Antidepressiva oder Antikonvulsiva besteht bis zu einer Gesamtdosis von maximal 5 mg, siehe Abschnitt 4.3), bzw. bis der Patient wach ist, wiederholen. Falls sich erneut Sedierung einstellt, kann eine zweite Bolusinjektion Flumazenil verabreicht werden.

Eine i.v.-Infusion von 0,1 bis 0,4 mg pro Stunde kann ebenso nützlich sein. Dosis sowie Infusionsgeschwindigkeit sollen individuell dem gewünschten Bewusstseinsgrad angepasst werden. Die Infusion kann zusätzlich zu der injizierten Höchstdosis von 2 mg verabreicht werden.

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

Bessern sich Bewusstseinszustand und Atemfunktion nach wiederholter Verabreichung von Flumazenil nicht, muss angenommen werden, dass andere ätiologische Faktoren bzw. Intoxikationen als eine Benzodiazepin-Intoxikation vorliegen.

Um bei Patienten auf Intensivstationen, die mit hohen Benzodiazepin-Dosen und/oder über lange Zeit mit Benzodiazepinen behandelt wurden, Entzugsserscheinungen zu vermeiden, sollte die Flumazenil-Dosis individuell titriert und die Injektion langsam verabreicht werden. Im Falle des Auftretens unerwarteter Entzugssymptome können Diazepam oder Midazolam langsam intravenös in einer nach dem Ansprechen des Patienten titrierten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **Spezielle Dosierungsvorschriften**

### *Kinder und Jugendliche (über 1 Jahr bis- 18 Jahren)*

Für die Aufhebung einer Benzodiazepin-induzierten Sedierung ist die empfohlene Initialdosis 0,01 mg pro kg (bis zu 0,2 mg), langsam intravenös verabreicht über 15 Sekunden. Wenn der gewünschte Bewusstseinsgrad nach weiteren 45 Sekunden nicht erreicht ist, kann eine weitere Dosis von 0,01 mg pro kg (bis 0,2 mg) verabreicht und bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu maximal 4-mal wiederholt werden, bis eine maximale Gesamtdosis von 0,05 mg pro kg bzw. von 1 mg erreicht ist; Endpunkt ist das Erreichen der niedrigeren der beiden Dosen. Die Dosis muss der individuellen Reaktion der Patienten angepasst werden. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer wiederholten Gabe von Flumazenil bei erneuter Sedierung bei Kindern vor.

### *Kinder 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.

#### *Ältere Patienten (über 65 Jahren)*

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.

#### *Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz*

Da Flumazenil hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, kann sich bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 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

Zur intravenösen Anwendung (Injektion oder Infusion).

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Anexate kann verdünnt oder unverdünnt verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Es ist visuell zu überprüfen und nur zu verwenden, wenn es klar und praktisch frei von Partikeln ist.

Die Dosierung sollte gemäß der beabsichtigten Wirkung titriert werden. Das Präparat kann auch in Verbindung mit anderen Wiederbelebungsmaßnahmen eingesetzt werden.

Da die Wirkungsdauer einiger Benzodiazepine die Wirkungsdauer von Flumazenil überschreiten kann, kann eine wiederholte Verabreichung von Anexate erforderlich sein, falls es während der Aufwachphase zu einer Resedierung des Patienten kommt.

### **4.3. Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Flumazenil ist bei all jenen Patienten kontraindiziert, die zur Beherrschung eines potentiell lebensbedrohlichen Zustandes mit einem Benzodiazepin behandelt werden (z.B. Kontrolle des Hirndrucks, Kontrolle eines Status epilepticus).
- Flumazenil ist kontraindiziert bei Patienten mit Anzeichen einer schweren Intoxikation durch zyklische Antidepressiva (Zuckungen, fokale Krampfanfälle, QRS-Verlängerung, Arrhythmien, Mydriasis, anticholinerge Symptome).
- Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva kann die Toxizität der Antidepressiva durch die schützende Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden. Bei vegetativen (anticholinergen), motorischen oder kardialen Anzeichen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetracyklika ist daher die Benzodiazepin-Wirkung nicht mit Flumazenil aufzuheben.

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überwachung

Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung einer Benzodiazepin-induzierten Sedierung erhalten, sollen in Abhängigkeit von der Dosis und Wirkungsdauer des verwendeten Benzodiazepins für eine angemessene Zeitspanne auf Symptome einer Resedierung, Atemdepression oder auf andere residuale Benzodiazepin-Effekte überwacht werden (EKG, Puls, Oxymetrie, Bewusstseinszustand sowie andere Vitalzeichen wie Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck). Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird

empfohlen, den Überwachungszeitraum zu verlängern, da die Benzodiazepin-Wirkung, wie zuvor beschrieben, verlängert sein kann.

Da Flumazenil in der Regel eine kürzere Wirkungsdauer besitzt als Benzodiazepine und eine erneute Sedierung möglich ist, ist der Patient weiter engmaschig zu überwachen, wenn möglich auf der Intensivstation, bis die Wirkung von Flumazenil vermutlich abgeklungen ist.

#### Falls der Patient nicht aufwacht

Der antagonistische Effekt von Flumazenil richtet sich spezifisch auf die Wirkung von Benzodiazepinen. Falls der Patient nicht aufwacht, ist eine andere Ursache in Betracht zu ziehen.

#### Anästhesie

Bei Verwendung in der Anästhesie am Schluss einer Operation soll Flumazenil erst injiziert werden, nachdem sichergestellt wurde, dass die Wirkung peripherer Muskelrelaxantien vollständig abgeklungen ist und keine atemdepressorischen Effekte von Opiaten (Antagonisierung mit Naloxon) mehr vorliegen.

#### Besondere Patientengruppen/Hochrisiko-Patienten

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 während der frühen post-operativen Phase einem vollständigen Aufwachen vorzuziehen sein.

#### Epileptiker

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 antagonisierende Wirkung bei Epileptikern Krampfanfälle auslösen.

#### Schädel-Hirn-Trauma

Bei Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumen (und/oder instabilem intrakraniellen Druck) soll Flumazenil mit Vorsicht angewendet werden, da die Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung durch Flumazenil zu überschießendem Hirndruckanstieg, Änderung der Hirndurchblutung oder Krämpfen führen kann.

#### Entzugsserscheinungen

Die rasche Injektion von Flumazenil in hohen Dosen (über 1 mg) sollte bei Patienten, die mit hohen Benzodiazepin-Dosen und/oder über lange Zeit mit Benzodiazepinen (bis einige Wochen vor der Flumazenil-Gabe) behandelt wurden, vermieden werden. Die rasche Injektion kann in diesen Fällen Entzugsserscheinungen auslösen. Dazu gehören Palpitationen, Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen.

Bei Patienten, die über einen längeren 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 geringe Dosen von Benzodiazepinen (z.B. 5 mg Diazepam oder 5 mg Midazolam) in individuell angepasster Dosis langsam intravenös injiziert werden.

Bei Patienten mit körperlicher Abhängigkeit, chronischem Benzodiazepin-Übergebrauch oder bei Patienten mit unklarer Mischintoxikation ist besondere Vorsicht notwendig und es sollten die empfohlenen einminütigen Dosierungsintervalle verlängert werden, da eine Einzeldosis bis zu 10 Minuten für einen vollständigen Wirkungseintritt benötigt. Hierdurch wird die geringste noch

wirksame Dosis appliziert und damit das mögliche Auftreten von körperlichen Entzugssymptomen bzw. Krampfanfällen in vielen Fällen vermieden. Besonders im Falle einer Mischintoxikation von Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva können bestimmte toxische Effekte, die durch Antidepressiva verursacht werden, wie Krampfanfälle und kardiale Arrhythmien, die aber in geringerem Ausmaß bei gleichzeitiger Verabreichung mit Benzodiazepinen auftreten, bei Verabreichung von Flumazenil verschlimmert werden.

### Angst

Bei Patienten mit Angst vor der Operation oder chronischen oder episodischen Angststörungen in der Vorgeschichte ist die Flumazenil-Dosis vorsichtig anzupassen.

### Postoperative Schmerzen

Postoperative Schmerzen müssen berücksichtigt werden; es kann von Vorteil sein, eine leichte Sedierung des Patienten aufrecht zu erhalten.

### Kinder und Jugendliche

Aufgrund der potentiellen Gefahr einer erneuten Sedierung und Atemdepression sind Kinder, die zuvor mit Midazolam sediert worden waren, nach der Gabe von Flumazenil mindestens zwei Stunden lang zu überwachen. Im Falle einer Sedierung mit anderen Benzodiazepinen muss die Dauer der Überwachung gemäß der jeweils erwarteten Wirkungsdauer angepasst werden.

Flumazenil sollte wegen begrenzter Erfahrung bei folgenden Anwendungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden: Aufhebung einer Sedierung bei Kindern unter 1 Jahr, Behandlung einer Überdosierung bei Kindern, Wiederbelebung von Neugeborenen, Aufhebung der dämpfenden Wirkungen von zur Narkoseeinleitung eingesetzten Benzodiazepinen bei Kindern.

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 und Jugendlichen für andere Indikationen als die Aufhebung einer durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung kann aufgrund eines Mangels an kontrollierten Studien nicht empfohlen werden. Dasselbe gilt für Kinder unter 1 Jahr.

### Benzodiazepin-Abhängigkeit

Flumazenil wird nicht zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit oder zur Steuerung eines protrahierten Benzodiazepin-Entzugssyndroms empfohlen.

### Panikstörungen

Bei Patienten mit einer Panikstörung in der Vorgeschichte sind nach Anwendung von Flumazenil Panikattacken beobachtet worden.

### Abhängigkeitsanamnese

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Benzodiazepintoleranz und -abhängigkeit bei Alkohol-, Medikamenten- und/oder sonstiger Drogenabhängigkeit sollte Flumazenil bei dieser Population mit Vorsicht angewendet werden.

### Leberinsuffizienz

Die Elimination von Flumazenil kann verzögert sein (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Dieses Arzneimittel enthält 0,16 mmol (ca. 3,67 mg) Natrium pro Milliliter und somit weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro üblicher Dosis (0,3 bis 0,6 mg Flumazenil), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dosen über 0,6 mg enthalten mehr als 1 mmol (23 mg) Natrium. Eine Dosis von 1 mg Flumazenil entspricht ca. 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Flumazenil hemmt die Wirkungen der Benzodiazepine durch kompetitiven Rezeptorantagonismus. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepin-Agonisten, wie Zopiclon, Triazolopyridazin und andere, an den Benzodiazepin-Rezeptoren werden durch Flumazenil ebenfalls blockiert.

Die Wirkung von anderen Wirkstoffen, die nicht denselben Wirkmechanismus aufweisen, wird nicht beeinflusst. Wechselwirkungen mit anderen zentraldämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil bei versehentlicher Überdosierung eingesetzt wird, da toxische Effekte anderer, gleichzeitig eingenommener, psychotroper Medikamente (vor allem zyklische 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 ist keine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ethanol und Flumazenil bekannt.

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Obwohl tierexperimentelle Studien nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen lassen (siehe Abschnitt 5.3), ist bei der Anwendung in der Schwangerschaft, nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung, Vorsicht geboten, da keine Daten zu möglichen Risiken für den Menschen durch Gabe von Flumazenil in der Schwangerschaft vorliegen. Die Wirkung auf den Fötus wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Die möglichen Vorteile einer Anwendung während der Schwangerschaft sind gegen die möglichen Risiken für den Fötus abzuwiegen.

##### Stillzeit

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

##### Notfallanwendung

Die parenterale Verabreichung von Flumazenil in **Notfällen** ist während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht kontraindiziert.

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

Obwohl Patienten nach Verabreichung von Flumazenil wach und bei Bewusstsein sind, sollen sie mindestens in den 24 Stunden, die der Verabreichung folgen, von gefährlichen Verrichtungen, die volle geistige Aufmerksamkeit erfordern (z.B. Bedienen von Maschinen, Lenken von Kraftfahrzeugen) absehen, da die Wirkung des ursprünglich eingenommenen oder verabreichten Benzodiazepins erneut auftreten kann.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Üblicherweise klingen die Nebenwirkungen ohne die Notwendigkeit einer Behandlung rasch wieder ab.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten

Häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten

Gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten

Selten: weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten

Sehr selten: weniger als 1 von 10.000 Behandelten

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

|                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                                                                                                                                                                                          |
| Häufig: Allergische Reaktionen                                                                                                                                                                                                                                |
| Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden beobachtet                                                                                                                                                                  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                            |
| Häufig: Furcht*, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit                                                                                                                                                                                                               |
| Nicht bekannt: Psychische Veränderungen, Euphorie, Ruhelosigkeit, anormales Weinen, aggressive Reaktionen                                                                                                                                                     |
| Entzugerscheinungen: Agitiertheit*, Angstgefühl*, emotionale Labilität, Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen                                                                                                                                                  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                                                                                                                                                                                         |
| Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Parästhesie                                                                                                                                                     |
| Nicht bekannt: Generalisierte Krämpfe, Krampfanfälle (insbesondere bei Patienten mit bestehender Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung, insbesondere nach Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder Mischintoxikationen), unwillkürliche Bewegungen |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig: Diplopie, Strabismus, verstärkter Tränenfluss                                                                                                                                                                                                         |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                                                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich: Hörstörung                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Häufig: Palpitationen*                                                                                                                                                                                                                                        |
| Gelegentlich: Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Häufig: Flush, Hypotonie, orthostatische Hypotonie                                                                                                                                                                                                            |



|                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht bekannt: Vorübergehende Hypertonie (nach dem Aufwachen)                                                           |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                       |
| Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, verstopfte Nase, Schmerzen in der Brust                                                  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                                          |
| Sehr häufig: Nausea (bei der Verwendung in der Anästhesie, vor allem bei zusätzlicher Verwendung von Opiaten)           |
| Häufig: Erbrechen (bei der Verwendung in der Anästhesie, vor allem bei zusätzlicher Verwendung von Opiaten), Schluckauf |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                                                               |
| Häufig: Schwitzen                                                                                                       |
| Gelegentlich: Blässe                                                                                                    |
| Nicht bekannt: Gesichtsrötung                                                                                           |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                     |
| Häufig: Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle                                                                    |
| Nicht bekannt: Verstärktes Schmerzgefühl, Gewichtszunahme, Kältegefühl, Schüttelfrost*                                  |

\* nach rascher Injektion; keine Behandlung erforderlich

Bei Patienten, die Benzodiazepine über längere Zeit erhalten haben, kann Flumazenil zu Entzugserscheinungen führen. Die Symptome können umfassen: Spannungszustände, Agitiertheit, Angstgefühl, Konfusion, Halluzinationen, Tremor, Krämpfe.

Die rasche Injektion von Flumazenil in hohen Dosen (über 1 mg) sollte bei Patienten, die mit hohen Benzodiazepin-Dosen und/oder über lange Zeit mit Benzodiazepinen behandelt wurden, vermieden werden. Die rasche Injektion kann in diesen Fällen Entzugserscheinungen auslösen. Dazu gehören Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen.

Bei Patienten mit der Anamnese einer Panikerkrankung kann Flumazenil Panikattacken auslösen.

#### Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil bei Kindern nicht erheblich von dem bei Erwachsenen. Bei Verwendung 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5

#### **4.9. Überdosierung**

Im Falle einer Mischintoxikation, besonders mit zyklischen Antidepressiva, können die toxischen Effekte (z.B. Krampfanfälle und kardiale Arrhythmien) durch das Abklingen der Wirkung des Benzodiazepins in Erscheinung treten.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich akuter Überdosierungen mit Flumazenil vor.

Es existiert kein spezielles Antidot für Flumazenil.

Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen; dies inkludiert Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Auch bei Gaben von höheren als den empfohlenen Dosen (bis 100 mg i.v.) wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidot, Benzodiazepin-Antagonist, ATC-Code: V03AB25

Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil ist ein hochspezifischer Benzodiazepin-Antagonist, der die zentralnervösen Effekte von Stoffen, die ihre Wirkung über den Benzodiazepin-Rezeptor entfalten, durch kompetitive Hemmung blockiert. Eine Neutralisation von paradoxen Reaktionen durch Benzodiazepine ist beobachtet worden. Die zentralen Wirkungen von Substanzen, die keine Affinität für den Benzodiazepin-Rezeptor aufweisen (z.B. Barbiturate, GABA-Mimetika und Adenosin-Rezeptor-Agonisten), werden von Flumazenil nicht beeinträchtigt, während die Effekte der Nicht-Benzodiazepinagonisten wie Zyklopyrrolone (z. B. Zopiclon) und Triazolopyridazine aufgehoben werden. An gesunden Freiwilligen antagonisierte Flumazenil nach i.v.-Gabe die durch Benzodiazepin-Agonisten ausgelöste Sedierung, Amnesie und psychomotorische Hemmung. Hypnotisch-sedative Wirkungen von Benzodiazepinen werden nach i.v.-Injektion von Flumazenil rasch aufgehoben (1 – 2 Minuten) und können – in Abhängigkeit von der Halbwertszeit und dem Dosisverhältnis von Agonist zu Antagonist – innerhalb von wenigen Stunden allmählich wieder auftreten.

Flumazenil entfaltet auch schwache agonistische Eigenwirkungen im Sinne eines antikonvulsiven Effektes. Bei Tieren löste Flumazenil nach einer langen Behandlungsdauer Entzugerscheinungen einschließlich Krämpfen auf.

#### **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

##### Verteilung

Flumazenil, eine schwache lipophile Base, wird zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden, wobei Albumin zu etwa zwei Dritteln für die Bindung verantwortlich ist. Flumazenil weist eine ausgedehnte Verteilung im extravasalen Raum auf. Die Plasmakonzentration von Flumazenil nimmt während der Distributionsphase mit einer Halbwertszeit von 4 bis 15 Minuten ab. Das mittlere Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht beträgt 0,9 bis 1,1 l pro kg.

##### Biotransformation

Flumazenil wird extensiv hepatisch metabolisiert. Die Carbonsäure ist das Hauptabbauprodukt im Plasma (freie Form) und im Harn (frei und glukuronidiert). Dieser Hauptmetabolit zeigt in pharmakologischen Experimenten keine Benzodiazepin-agonistische oder -antagonistische Wirkung.

### Elimination

Flumazenil wird fast vollständig (99 %) nicht renal eliminiert. Im Harn wird praktisch kein unverändertes Flumazenil ausgeschieden, was auf einen vollständigen Abbau der Substanz schließen lässt. Die Ausscheidung radioaktiv markierter Substanz ist nach 72 Stunden im Wesentlichen abgeschlossen, wobei 90 bis 95 % der Radioaktivität im Harn und 5 bis 10 % in den Faeces erscheinen. Die Elimination erfolgt schnell, mit einer kurzen Halbwertszeit von 40 bis 80 Minuten. Die totale Clearance von Flumazenil beträgt 0,8 bis 1,0 l pro kg pro Stunde und kann fast zur Gänze der hepatischen Clearance zugeschrieben werden.

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

Nahrungsaufnahme während einer i.v. Infusion von Flumazenil steigert die Clearance um 50 %, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Zunahme der Leberdurchblutung während einer Mahlzeit zurückzuführen 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 Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil im Vergleich zu Gesunden um 70 bis 210 % verlängert (1,3 Stunden bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz und 2,4 Stunden bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz) und die systemische Clearance um 57 bis 74 % geringer.

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Die Kinetik von Flumazenil wird durch Geschlecht, Hämodialyse oder durch Niereninsuffizienz nicht signifikant beeinflusst.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Eliminationshalbwertszeit bei Kindern über 1 Jahr ist variabler und etwas kürzer als bei Erwachsenen. Sie beträgt im Mittel 40 Minuten (normalerweise im Bereich zwischen 20 bis 75 Minuten). Clearance und Verteilungsvolumen, auf Körpergewicht umgerechnet, liegen im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen.

### **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Behandlung mit Flumazenil in der späten pränatalen sowie der peri- und postnatalen Phase führte bei Rattenjungen zu Verhaltensänderungen und einer Zunahme der Benzodiazepin-Rezeptordichte im Hippocampus. Diesem Befund wird bei der vorgeschriebenen kurzen Anwendungsdauer des Medikaments keine Relevanz beigemessen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumedetat, konzentrierte Essigsäure (99 %), Natriumchlorid, 1 N Natriumhydroxidlösung und 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**

5 Jahre

Längstens 24 Stunden nach dem Aufziehen in eine Spritze oder dem Mischen mit einer der unter Abschnitt 6.6 angeführten Lösungen sollte Anexate verworfen werden.

## **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung / Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>**

Weißglasampullen (Glastyp I)  
5 Ampullen zu je 10 ml

## **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>**

Zur einmaligen Anwendung.

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

Wenn Flumazenil als Infusion gegeben werden soll, muss es zuvor verdünnt werden.

Zur *Infusion* kann der Inhalt der Ampulle ausschließlich in physiologischer Kochsalzlösung 0,9 % (9 mg/ml), Glukose 5 % in Wasser (50 mg/ml) oder 0,45 % NaCl-Lösung (4,5 mg/ml) mit 2,5 % Glukose (25 mg/ml) verdünnt werden. Die Kompatibilität von Flumazenil mit anderen Injektionslösungen ist nicht untersucht.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul. Nr. 1-18342

## **9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 1987  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Oktober 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2020

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig