

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flumazenil Kabi 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 1,0 mg Flumazenil

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 10 ml-Ampulle enthält 37 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flumazenil ist zur vollständigen oder partiellen Aufhebung der zentral sedativen Wirkungen von Benzodiazepinen angezeigt. Daher kann es in der Anästhesie und in der Intensivmedizin in folgenden Situationen angewendet werden:

In der Anästhesie

- Beendigung der hypnotisch-sedativen Wirkungen bei durch Benzodiazepine eingeleiteter oder aufrechterhaltener Narkose bei stationären Patienten.
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung im Rahmen kurzer diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen bei ambulanten oder stationären Patienten.
- Zur Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung bei Kindern älter als ein Jahr.

In der Intensivmedizin

- Für die spezifische Wiederaufhebung der zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen, zur Wiederherstellung der Spontanatmung.
- Zur Diagnose und Therapie von Intoxikationen oder Überdosierungen, nur oder hauptsächlich mit Benzodiazepinen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Anästhesie

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,2 mg intravenös und sollte innerhalb von 15 Sekunden verabreicht werden. Wird der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht innerhalb von 60 Sekunden erreicht, kann eine weitere Dosis von 0,1 mg injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Maximaldosis von 1,0 mg wiederholen. Die übliche benötigte Dosis beträgt zwischen 0,3 und 0,6 mg, kann jedoch, abhängig vom Zustand des Patienten und dem verwendeten Benzodiazepin, auch abweichen.

Intensivmedizin

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,3 mg intravenös und sollte innerhalb von 15 Sekunden verabreicht werden. Wird der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht innerhalb von 60 Sekunden erreicht, kann eine weitere Dosis zu 0,1 mg injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zum Aufwachen des Patienten oder bis zu einer Gesamtdosis von 2,0 mg wiederholen.

Beim Wiederauftreten von Benommenheit, kann eine zweite Bolusinjektion verabreicht werden. Eine intravenöse Infusion mit 0,1 - 0,4 mg/Stunde kann ebenfalls geeignet sein.

Dosierung und Infusionsrate sollten individuell bis zum Erreichen des gewünschten Bewusstseinsgrades angepasst werden.

Falls nach wiederholter Verabreichung keine deutliche Wirkung auf das Bewusstsein und die Atmung eintritt, sollte in Betracht gezogen werden, dass die Intoxikation nicht auf Benzodiazepine zurückzuführen ist.

Eine Infusion sollte alle 6 Stunden unterbrochen werden, um festzustellen, ob erneut Sedierung eintritt.

Um bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit hohen Dosen Benzodiazepinen behandelt wurden, Entzugssymptome zu vermeiden, muss die Flumazenil-Dosis individuell titriert werden und die Injektion muss langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Da keine Anwendungsdaten von Flumazenil bei älteren Patienten vorliegen, sollte beachtet werden, dass diese Bevölkerungsgruppe im Allgemeinen empfindlicher auf Arzneimittelwirkungen reagiert. Daher sollten diese mit der notwendigen Vorsicht behandelt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Da Flumazenil überwiegend in der Leber metabolisiert wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine sorgfältige Titration der Dosierung erfolgen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen notwendig.

Kinder und Jugendliche

Kinder älter als 1 Jahr

Zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung bei Kindern älter als 1 Jahr beträgt die empfohlene Initialdosis 10 Mikrogramm/kg (bis zu 200 Mikrogramm), während 15 Sekunden intravenös verabreicht. Wenn sich der gewünschte Bewusstseinsgrad nach weiteren 45 Sekunden nicht einstellt, kann eine weitere Injektion von 10 Mikrogramm/kg (bis zu 200 Mikrogramm) verabreicht werden und bei Bedarf in 60-Sekunden-Intervallen wiederholt werden (bis zu einem Maximum von 4 zusätzlichen Dosen), bis eine maximale Gesamtdosis von 50 Mikrogramm/kg oder 1 mg erreicht wird, je nachdem was niedriger ist. Die Dosis sollte individuell nach dem Ansprechen des Patienten ermittelt werden. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei einer wiederholten Verabreichung von Flumazenil bei Kindern zur erneuten Sedierung vor.

Kinder unter 1 Jahr

Für die Anwendung von Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr liegen keine ausreichenden Daten vor. Daher darf Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen größer ist als die möglichen Risiken.

Art der Anwendung

Flumazenil muss durch einen Anästhesisten oder erfahrenen Arzt intravenös verabreicht werden.

Flumazenil kann als Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Flumazenil kann gleichzeitig mit anderen Reanimationsmaßnahmen eingesetzt werden.

Für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, denen Benzodiazepine zur Beherrschung eines potentiell lebensbedrohlichen Zustandes verabreicht werden (z.B. intrakranielle Druckregulierung oder Status epilepticus)
- Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und trizyklischen und/oder tetrazyklischen Antidepressiva kann die Toxizität der Antidepressiva durch die schützende Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden. Bei vegetativen (anticholinergen), neurologischen (motorische Anomalien) oder kardiovaskulären Symptomen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetrazyklika sollte die Benzodiazepin-Wirkung nicht mit Flumazenil aufgehoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung bei Kindern bei anderen Indikationen als der Aufhebung von bewusst herbeigeführter Sedierung wird nicht empfohlen, da keine kontrollierten Studien zur Verfügung stehen.

- Der Patient sollte über einen angemessenen Zeitraum überwacht werden (EKG, Pulsmessung, Oxymetrie, Wachheitsgrad des Patienten und andere Vitalfunktionen wie Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck).
- Flumazenil hebt spezifisch die Wirkung von Benzodiazepinen auf. Daher ist eine andere Ätiologie in Betracht zu ziehen, falls der Patient nicht aufwacht.
- Bei Verwendung in der Anästhesiologie am Ende eines chirurgischen Eingriffes sollte man Flumazenil nicht verabreichen, bis die Wirkungen von peripheren Muskelrelaxantien vollständig abgeklungen sind.
- Da die Wirkung von Flumazenil gewöhnlich kürzer ist als die der Benzodiazepine und daher eine Sedierung erneut auftreten kann, sollte der Patient weiterhin engmaschig überwacht werden. Dies sollte vorzugsweise auf einer Intensivstation geschehen, bis die Wirkung des Flumazenils voraussichtlich abgeklungen ist.
- Bei Risikopatienten sollten die Vorteile einer Sedierung durch Benzodiazepine gegen die Nachteile eines raschen Erwachens abgewogen werden. Bei bestimmten Patienten kann die Aufrechterhaltung eines gewissen Sedierungsgrades einem vollen Wachzustand vorzuziehen sein (z. B. bei kardiovaskulären Problemen).
- Eine schnelle Injektion hoher Dosen Flumazenil (mehr als 1 mg) sollte vermieden werden. Bei Patienten mit hoher Dosis und/oder langfristiger Exposition mit Benzodiazepinen, die innerhalb von Wochen vor der Verabreichung von Flumazenil endet, hat eine schnelle Injektion von Dosen von 1 mg oder mehr zu Entzugsserscheinungen einschließlich Palpationen, Unruhe, Angst, emotionaler Labilität, sowie leichter Verwirrtheit und sensorischer Störungen geführt.
- Bei Patienten, die in der präoperativen Phase ängstlich sind oder von denen bekannt ist, dass sie an chronischen oder episodischen Angstzuständen leiden, sollte die Dosierung von Flumazenil sorgfältig angepasst werden.
- Postoperative Schmerzen müssen berücksichtigt werden. Es kann wünschenswert sein, den Patienten leicht sediert zu belassen.
- Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit hohen Dosen von Benzodiazepinen behandelt wurden, sollten die Vorteile einer Behandlung mit Flumazenil sorgfältig gegen das Risiko von Entzugssymptomen abgewogen werden. Falls trotz sorgfältiger Dosierung Entzugssymptome auftreten, sollte eine individuell titrierte Dosis von 5 mg Diazepam oder 5 mg Midazolam langsam intravenös injiziert werden.
- Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkungen erhielten, sollten im Hinblick auf erneute Sedierung, Atemdepression oder andere Restwirkungen von Benzodiazepin über eine angemessene Zeitspanne hinweg, abhängig von der Dosis und der Wirkungsdauer 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.
- Wegen möglicher erneuter Sedierung und Atemdepression, sollten Kinder, die zuvor mit Midazolam sediert wurden, mindestens 2 Stunden nach der Flumazenil-Gabe beobachtet werden. Falls andere Benzodiazepine zur Sedierung verwendet wurden, sollte der Überwachungszeitraum entsprechend der erwarteten Wirkdauer angepasst werden.
- Bis zum Vorliegen ausreichender Daten darf Flumazenil nicht bei Kindern von 1 Jahr oder jünger angewendet werden, es sei denn, die Risiken für den Patienten (insbesondere im Falle einer versehentlichen Überdosierung) wurden gegenüber den Vorteilen der Behandlung abgewogen.
- Die Anwendung des Antagonisten wird bei Patienten mit Epilepsie, die längere Zeit mit Benzodiazepinen behandelt wurden, nicht empfohlen. Obwohl Flumazenil gewisse intrinsische

- anti-epileptische Wirkungen hat, kann die abrupte antagonistische Wirkung Krampfanfälle bei Epileptikern auslösen.
- Bei Patienten mit schwerwiegender Hirnschädigung (und/oder instabilem intrakraniellm Druck), die Flumazenil zur Aufhebung von Benzodiazepinwirkungen erhalten, kann sich ein erhöhter intrakranieller Druck entwickeln.
 - Flumazenil wird weder zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit noch zur Behandlung eines Langzeit-Benzodiazepin-Entzugssyndroms empfohlen.
 - Bei Patienten mit Angststörungen in der Vorgeschichte wurde über das Auftreten von Panikattacken nach der Anwendung von Flumazenil berichtet.
 - Aufgrund erhöhter Häufigkeit von Benzodiazepin-Toleranz und -Abhängigkeit bei Patienten mit Alkohol- und Arzneimittelabhängigkeit, sollte Flumazenil bei dieser Bevölkerungsgruppe nur mit Vorsicht angewendet werden.
 - Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil in Fällen von gemischten Überdosierungen von Arzneimitteln angewendet wird. Besonders im Fall einer Intoxikation mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva treten bestimmte toxische Effekte, wie Krampfanfälle und Arrhythmien des Herzens, die durch diese Antidepressiva hervorgerufen werden, aber bei gleichzeitiger Verabreichung von Benzodiazepinen weniger ausgeprägt sind, durch die Verabreichung von Flumazenil verstärkt auf.
 - Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Elimination verlängern.
 - Jede 5 ml-Ampulle enthält weniger als 1 mmol Natrium (bzw. 23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“.
 - Jede 10 ml-Ampulle enthält 1,61 mmol Natrium (bzw. 37 mg), entsprechend 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 hebt die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen durch kompetitive Interaktion auf Rezeptorebene auf: Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepinagonisten, die über den Benzodiazepinrezeptor wirken, wie Zopiclon, Triazolopyridazine und andere, werden durch Flumazenil ebenfalls antagonisiert. Flumazenil blockiert jedoch nicht die Wirkung von Arzneimitteln, die einen anderen Wirkmechanismus haben. Wechselwirkungen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Flumazenil bei unbeabsichtigter Überdosierung eingesetzt wird, da die toxischen Wirkungen anderer gleichzeitig eingenommener psychotroper Arzneimittel (insbesondere trizyklische Antidepressiva) mit dem Nachlassen der Benzodiazepinwirkung zunehmen können. In Kombination mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik von Flumazenil beobachtet. Flumazenil beeinflusst die Pharmakokinetik dieser Benzodiazepine nicht.

Es gibt keine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ethanol und Flumazenil.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl tierexperimentelle Studien keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität gezeigt haben, ist das mögliche durch Flumazenil hervorgerufene Risiko während der Schwangerschaft für den Menschen nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Flumazenil sollte daher während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Patientin gegenüber dem potentiellen Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil in die Muttermilch übergeht. Wird Flumazenil in der Stillzeit angewendet, ist das Stillen daher für 24 Stunden zu unterbrechen.

Die Notfall-Anwendung von Flumazenil während der Schwangerschaft und in der Stillzeit ist nicht kontraindiziert.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf embryonale Toxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung der sedativen Wirkungen von Benzodiazepinen erhalten haben, müssen gewarnt werden, mindestens 24 Stunden kein Fahrzeug zu führen, keine Maschinen zu bedienen oder andere Aktivitäten auszuüben, die physische oder mentale Aufmerksamkeit erfordern, da die Wirkung des Benzodiazepins wiederkehren kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Häufig	Allergische Reaktionen.
Nicht bekannt	Hypersensibilitätsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Angstzustände*, Affektlabilität, Schlaflosigkeit, Somnolenz.
Gelegentlich	Angst
Nicht bekannt	Entzugerscheinungen (siehe unten); Panikattacken (bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Panikreaktionen); anormales Weinen, Erregtheit, aggressive Reaktionen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerz, Erregtheit*, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Parästhesie.
Gelegentlich	Krampfanfälle (bei Patienten, die an Epilepsie oder schwerer Leberinsuffizienz leiden, hauptsächlich nach längerer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Überdosierungen mehrerer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4)).
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Hörstörungen.
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig	Diplopie, Strabismus, gesteigerter Tränenfluss.
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufig	Herzklopfen*.
Gelegentlich	Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen.
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig	Hautrötung, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, vorübergehend erhöhter Blutdruck (beim Aufwachen).
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Verstopfung der Nase, Brustschmerzen.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Übelkeit (während der postoperativen Anwendung).
Häufig	Erbrechen (während der postoperativen Anwendung), Schluckauf.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Schwitzen.
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig	Erschöpfung, Schmerzen an der Injektionsstelle.
Gelegentlich	Zittern*.

* nach schneller Injektion, Behandlung nicht erforderlich.

Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Benzodiazepinen behandelt wurden, kann Flumazenil bei schneller Injektion von Dosen von 1 mg oder mehr Entzugerscheinungen hervorrufen. Die Symptome sind: Anspannung, Erregtheit, Angstzustände, Affektlabilität, als auch Verwirrung und sensorische Verzerrungen, Halluzinationen, Tremor und Krämpfe.

Im Allgemeinen entspricht das Nebenwirkungsprofil bei Kindern im Wesentlichen dem bei Erwachsenen. Nach der Anwendung von Flumazenil zur Aufhebung einer Sedierung wurde über abnormales Weinen, Erregtheit und Aggressivität berichtet.

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:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt sehr limitierte Erfahrungen bei der akuten Überdosierung von Flumazenil beim Menschen. Jedoch wurden Symptome einer Überdosierung durch Flumazenil sogar bei intravenöser Anwendung von Dosen in der Höhe von 100 mg nicht beobachtet.

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Flumazenil. Die Behandlung sollte in allgemein unterstützenden Maßnahmen wie der Überwachung von Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten bestehen.

In Fällen von Überdosierungen mehrerer Arzneimittel, besonders mit zyklischen Antidepressiva, können toxische Effekte (wie Krampfanfälle und Dysrhythmien des Herzens) durch die Aufhebung der Wirkung von Benzodiazepinen durch Flumazenil auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote,

ATC-Code: V03A B25

Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil ist ein Benzodiazepin-Antagonist, der durch kompetitive Interaktion die Wirkungen von Substanzen blockiert, die über den Benzodiazepinrezeptor wirken. Von einer Neutralisation paradoxer Reaktionen ausgelöst durch Benzodiazepine wurde berichtet.

Tieruntersuchungen haben ergeben, dass die Wirkungen von Substanzen, die nicht über den Benzodiazepinrezeptor wirken (wie Barbiturate, GABA-Mimetika und Adenosinrezeptor-Agonisten), durch Flumazenil nicht blockiert werden. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepin-Agonisten, wie Zyklopyrrolone (Zopiclon) und Triazolopyridazine, werden durch Flumazenil aufgehoben. Die hypnosedativen Wirkungen von Benzodiazepinen werden nach intravenöser Gabe rasch blockiert (innerhalb von 1-2 Minuten) und können innerhalb der folgenden Stunden allmählich von neuem auftreten, je nach Halbwertszeit und Dosisverhältnis zwischen Agonist und Antagonist. Flumazenil entfaltet möglicherweise eine schwache agonistische, d.h. antikonvulsive Eigenwirkung. Flumazenil verursachte bei Tieren, die eine Langzeitbehandlung mit Flumazenil erhielten, Entzugserscheinungen einschließlich Krämpfen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Flumazenil ist eine lipophile schwache Base. Flumazenil ist zu etwa 50% an Plasmaproteine gebunden, 2/3 davon an Albumin. Flumazenil wird im Extrazellulärraum extensiv verteilt. Während der Verteilungsphase nimmt die Plasmakonzentration von Flumazenil mit einer Halbwertszeit von 4-15 Minuten ab. Das Verteilungsvolumen im Steady state (V_{ss}) beträgt 0,9 – 1,1 l/kg.

Biotransformation

Flumazenil wird hauptsächlich nach Metabolismus in der Leber eliminiert. Als Hauptmetabolit wurde dabei die Carbonsäure im Plasma (in freier Form) und im Urin (in freier und konjugierter Form) nachgewiesen.

In pharmakologischen Tests war dieser Metabolit weder als Benzodiazepin-Agonist noch als -Antagonist wirksam.

Elimination

Es wird nahezu kein unverändertes Flumazenil im Urin ausgeschieden. Das zeigt einen vollständigen Abbau des Wirkstoffes im Körper an. Radioaktiv markierte Substanz wird innerhalb von 72 Stunden vollständig eliminiert, wobei 90 bis 95% der Radioaktivität im Urin und 5 bis 10% in den Faeces nachgewiesen wurden. Die Eliminierung erfolgt rasch, was die kurze Halbwertszeit von 40 bis 80 Minuten zeigt. Die Gesamtplasma-Clearance von Flumazenil beträgt 0,8 bis 1,0 l/h/kg und kann beinahe vollständig einem hepatischen Metabolismus zugeschrieben werden.

Die Pharmakokinetik von Flumazenil ist innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs und bis zu 100 mg dosis-proportional.

Nahrungsaufnahme während der intravenösen Infusion von Flumazenil führt zu einer 50%igen Zunahme der Clearance, wahrscheinlich aufgrund der erhöhten postprandialen Leberdurchblutung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Ältere Patienten

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

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Flumazenil verlängert (Verlängerung von 70 – 210%) und die Gesamt-Clearance ist niedriger (zwischen 57 und 74%) im Vergleich zu gesunden Probanden.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Flumazenil bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder Patienten unter Hämodialyse unterscheidet sich nicht von der bei gesunden Probanden.

Kinder

Bei Kindern älter als ein Jahr ist die Eliminationshalbwertszeit kürzer und die Variabilität höher als bei Erwachsenen und liegt bei etwa 40 Minuten, mit Schwankungen zwischen 20 und 75 Minuten. Die Clearance und das Verteilungsvolumen, gemessen in kg/Körpergewicht, entsprechen den Werten von Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Flumazenil-Exposition von Ratten in der späten Trächtigkeitsphase sowie peri- und postnatal induzierte beim Nachwuchs Verhaltensänderungen und eine Erhöhung der Benzodiazepinrezeptordichte im Hippocampus. Dieser Befund wird als nicht relevant angesehen, sofern das Arzneimittel, wie vorgeschrieben, nur für eine sehr kurze Zeit angewendet wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Essigsäure 99 %
Natriumchlorid
Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

/Version: 6

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:

Nach dem ersten Öffnen sollte das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden.

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 5 bzw. 10 Ampullen (Glasart I) mit je 5 ml Injektionslösung
Faltschachteln mit 5 bzw. 10 Ampullen (Glasart I) mit je 10 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen und nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Das Arzneimittel soll visuell geprüft werden. Es darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und praktisch frei von Partikeln ist.

Bei Verwendung von Flumazenil als Infusion muss das Arzneimittel vor der Infusion verdünnt werden. Flumazenil darf nur mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%), Glucoselösung 50 mg/ml (5%) oder Natriumchloridlösung 4,5 mg/ml (0,45%) + Glucoselösung 25 mg/ml (2,5%) (10, 20, 50 ml Flumazenil 0,1 mg/ml in 500 ml Lösung) verdünnt werden. Die Kompatibilität von Flumazenil mit anderen Injektionslösungen wurde nicht untersucht.

Infusionslösungen zur intravenösen Anwendung sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26394

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 2006

/Version: 6

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Jänner 2010

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig