

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flumazenil-hameln 0,1 mg/ml Injektions-/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:

Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,7 mg Natrium pro ml Flumazenil-Injektions-/Infusionslösung (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Flumazenil ist zur vollständigen oder partiellen Aufhebung der zentral dämpfenden 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 bewusst herbeigeführten Sedierung mit Benzodiazepinen bei Kindern über 1 Jahr.

##### *In der Intensivmedizin*

- Für die spezifische Aufhebung der zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen, zur Wiederherstellung der Spontanatmung.
- Zur Diagnose und Therapie von Intoxikationen oder Überdosierungen, nur oder hauptsächlich mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Erwachsene

##### *Anästhesie*

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,2 mg intravenös und sollte über einen Zeitraum 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 zu einer Maximaldosis von 1,0 mg wiederholen. Die übliche benötigte Dosis beträgt 0,3 bis 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 verabreicht. 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 von Flumazenil verabreicht werden. Eine Infusion mit 0,1 – 0,4 mg/Stunde kann geeignet sein.

Die Dosis und Infusionsrate sollte individuell bis zum Erreichen des gewünschten Bewusstseinsgrades angepasst werden.

Falls nach wiederholter Verabreichung von Flumazenil keine deutliche Wirkung auf das Bewusstsein und die Atmung eintritt, sollte von einer nicht auf Benzodiazepine zurückzuführenden Ätiologie ausgegangen werden.

Eine Infusion sollte alle 6 Stunden unterbrochen werden, um festzustellen, ob erneut eine 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).

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

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

#### Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Da Flumazenil hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine sorgfältige Titration der Dosis erfolgen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen notwendig.

### Pädiatrische Population

#### Kinder über 1 Jahr

Zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung bei Kindern über 1 Jahr beträgt die empfohlene Initialdosis 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg), welche über 15 Sekunden intravenös zu verabreichen ist. Wird der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht innerhalb von 45 Sekunden erreicht, kann eine weitere Dosis zu 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden wiederholen (maximal 4 Mal), bis eine maximale Gesamtdosis von 0,05 mg/kg oder 1 mg erreicht wird, abhängig davon, welche die niedrigste Dosis

ist. Die Dosis sollte individuell nach dem Ansprechen des Patienten ermittelt werden. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der wiederholten Gabe von Flumazenil bei Kindern zur erneuten Sedierung liegen keine Daten vor.

#### Kinder unter 1 Jahr

Für die Anwendung von Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr liegen keine hinreichenden 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 einen Arzt mit Erfahrungen in der Anästhesie intravenös verabreicht werden.

Flumazenil kann als Infusion verabreicht werden (Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.).

Flumazenil kann gleichzeitig mit anderen Reanimationsmaßnahmen eingesetzt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Flumazenil 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).

### **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. Bis zum Vorliegen hinreichender Daten darf Flumazenil nicht bei Kindern unter 1 Jahr angewendet werden, es sei denn, die Risiken für den Patienten (insbesondere im Falle einer versehentlichen Überdosierung) wurden gegenüber den Vorteilen der Behandlung abgewogen.

- Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination eingeschränkt sein.
- Der Patient sollte über einen angemessenen Zeitraum basierend auf der Dosis und Wirkdauer des angewendeten Benzodiazepins überwacht werden (EKG, Pulsmessung, Oxymetrie, Wachheitsgrad des Patienten und andere Vitalfunktionen wie Herzfrequenz, Atmung und Blutdruck).
- Flumazenil hebt spezifisch die Wirkung von Benzodiazepinen auf. Daher ist keine Wirkung zu erwarten, wenn das „Nicht-Aufwachen“ durch andere Substanzen verursacht wurde.
- Bei Anwendung 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 Hochrisikopatienten sollte der Nutzen einer Sedierung durch Benzodiazepine gegen die Risiken 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 von Flumazenil sollte vermieden werden. Bei Patienten, die mit hohen Dosen und/oder langfristig mit Benzodiazepinen behandelt werden und bei denen die Behandlung in den Wochen vor der Verabreichung von Flumazenil beendet worden ist, hat die schnelle Injektion von Dosen von 1 mg oder mehr zu Entzugserscheinungen geführt,

- einschließlich Palpitationen, Erregtheit, Angstzustände, Affektlabilität sowie leichte Verwirrtheit und sensorische Verzerrungen.
- Bei Patienten, die in der präoperativen Phase ängstlich sind oder von denen bekannt ist, dass sie an chronischen oder temporären Angstzuständen leiden, sollte die Dosierung von Flumazenil sorgfältig angepasst werden.
  - Nach großen Operationen müssen postoperative Schmerzen mit berücksichtigt werden, und es könnte besser sein, den Patienten leicht sediert zu halten.
  - Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit hohen Dosen von Benzodiazepinen behandelt wurden, sollten die Vorteile einer Behandlung mit Flumazenil gegen das Risiko von Entzugssymptomen abgewogen werden. Falls trotz sorgfältiger Dosierung Entzugssymptome auftreten, sollten individuell titrierte niedrige Dosen von Benzodiazepinen (Diazepam oder Midazolam) langsam intravenös injiziert werden.
  - 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 angewendet wurden, muss der Überwachungszeitraum entsprechend der erwarteten Wirkdauer angepasst werden.
  - 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 schwerer Hirnverletzung (und/oder instabilem intrakraniell Druck), die Flumazenil zur Aufhebung von Benzodiazepinwirkungen erhalten, kann sich ein erhöhter intrakranieller Druck entwickeln.
  - Bei Verwendung von Flumazenil in Fällen von Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln ist besondere Vorsicht geboten. Insbesondere bei einer Intoxikation mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva werden bestimmte toxische Effekte wie Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen, die durch diese Antidepressiva bewirkt werden, bei gleichzeitiger Verabreichung von Benzodiazepinen jedoch weniger schnell eintreten, durch die Verabreichung von Flumazenil verschlimmert.
  - Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung der Wirkungen von Benzodiazepinen erhalten haben, sollten für einen angemessenen Zeitraum überwacht werden, der auf der Dosis und Wirkdauer des angewendeten Benzodiazepins basiert, hinsichtlich erneuter Sedierung, Atemunterdrückung oder anderen Restwirkungen von Benzodiazepinen. Da bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die Wirkungen wie oben beschrieben verzögert sein könnten, könnte ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein.
  - Flumazenil wird weder zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit noch zur Steuerung eines protrahierten 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 Patientengruppe nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,7 mg Natrium pro ml Flumazenil-Injektions-/Infusionslösung.

- Jede 5 ml Ampulle des Arzneimittels enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.
- Jede 10 ml Ampulle des Arzneimittels enthält 37 mg Natrium, entsprechend 2% 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, Triazolopyridazin und andere, werden durch Flumazenil ebenfalls antagonisiert. Flumazenil blockiert jedoch nicht die Wirkung von Arzneimitteln, die nicht über Benzodiazepinrezeptoren wirken. 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 Psychopharmaka (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 besteht keine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ethanol und Flumazenil.

#### **4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

##### Schwangerschaft

Flumazenil darf 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.

##### Fertilität

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).

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

Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung der dämpfenden Wirkungen von Benzodiazepinen erhalten haben, müssen aufgefordert 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**

Jegliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Flumazenil klingen gewöhnlich ohne eine besondere Behandlung ab.

Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert:

|               |                                                |
|---------------|------------------------------------------------|
| Sehr häufig:  | $\geq 1/10$                                    |
| Häufig:       | $\geq 1/100$ bis $< 1/10$                      |
| Gelegentlich: | $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$                   |
| Selten:       | $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$                |
| Sehr selten:  | $< 1/10.000$                                   |
| Nicht bekannt | (aus den verfügbaren Daten nicht einschätzbar) |

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden berichtet.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen

Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxe)

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände\*, Affektlabilität, Schlaflosigkeit, Somnolenz

Gelegentlich: Angstzustände

Nicht bekannt: Entzugsserscheinungen (z.B. Erregtheit, Angstzustände, Affektlabilität, Verwirrtheit, sensorische Verzerrungen, Tachykardie, Schwindelgefühl, Schwitzen) nach schneller Injektion von Dosen von mehr als 1 mg bei Patienten, die mit hohen Dosen und/oder langfristig mit Benzodiazepinen behandelt werden und bei denen die Behandlung in den Wochen vor der Verabreichung von Flumazenil beendet worden (siehe Abschnitt 4.4); Panikanfälle (bei Patienten mit Panikanfällen in der Vorgeschichte); anormales Weinen, Erregtheit, Aggressivität (Im Allgemeinen unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil bei Kindern nicht sehr von dem bei Erwachsenen. Nach der Anwendung von Flumazenil zur Aufhebung einer Sedierung wurde über anormales Weinen, Erregtheit und Aggressivität berichtet).

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerz, Erregtheit\*, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Missempfindungen (Parästhesie)

Gelegentlich: Krampfanfälle (bei Patienten, die an Epilepsie oder schwerer Leberinsuffizienz leiden, hauptsächlich nach längerer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Missbrauch mehrerer Arzneimittel, siehe Abschnitt 4.4).

#### Augenerkrankungen

Häufig: Diplopie, Strabismus, gesteigerter Tränenfluss

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen

#### Herzerkrankungen

Häufig: Herzklopfen\*

Gelegentlich: Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen

#### Gefäßerkrankungen

Häufig: Hautrötung, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, vorübergehend erhöhter Blutdruck (beim Aufwachen)

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, Verstopfung der Nase, Brustschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit (während der Anästhesie)

Häufig: Erbrechen (während der Anästhesie), Schluckauf

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Zittern

Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie)

\*: nach schneller Injektion, Behandlung nicht erforderlich

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln, insbesondere zyklischen Antidepressiva, könnte es durch die Aufhebung der Wirkungen von Benzodiazepinen durch Flumazenil zu toxischen Wirkungen wie Krämpfen und Herzrhythmusstörungen kommen.

Es gibt sehr wenige Erfahrungen mit einer akuten Überdosierung von Flumazenil beim Menschen.

Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Überdosierung mit Flumazenil. Die Behandlung sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen umfassen, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Symptome einer Überdosierung durch Flumazenil wurden sogar bei intravenöser Anwendung von Dosen in der Höhe von 100 mg nicht beobachtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle anderen therapeutischen Produkte, Antidote.  
ATC-Code: V03AB25

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.

Tierversuche 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 Cyclopyrrolone (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 abhängig von der Differenz der Eliminationszeiten von Agonist und Antagonist erneut auftreten.

Flumazenil entfaltet möglicherweise eine schwach agonistische, antikonvulsive Wirkung. 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 (Vss) beträgt 0,9 – 1,1 l/kg.

### Biotransformation

Flumazenil wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. 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/Minute/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.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### *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.

#### *Pädiatrische Population*

Bei Kindern über 1 Jahr ist die Eliminationshalbwertszeit kürzer und variiert mehr als bei Erwachsenen. Sie liegt in etwa bei 40 Minuten mit einem Bereich von 20 bis 75 Minuten. Die Clearance und das Verteilungsvolumen nach kg Körpergewicht sind dieselben wie bei 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)  
Eisessigsäure 99%  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes  
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

*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. Nicht einfrieren.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Faltschachteln mit 5 bzw. 10 Ampullen (Glasart I) mit je 5 ml Injektions-/Infusionslösung  
Faltschachteln mit 5 bzw. 10 Ampullen (Glasart I) mit je 10 ml Injektions-/Infusionslösung

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 muss 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**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
D-31787 Hameln  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

63155.00.00

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

14.12.2005 / 16.06.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2020