



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flumazenil Inresa 0,5 mg i. v., Injektionslösung

Flumazenil Inresa 1,0 mg i. v., Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Flumazenil Inresa 0,5 mg i. v. enthält 5 ml Injektionslösung mit 0,5 mg Flumazenil.

1 Ampulle Flumazenil Inresa 1,0 mg i. v. enthält 10 ml Injektionslösung mit 1 mg Flumazenil.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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.

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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung:

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

Flumazenil kann auch als Infusion verabreicht werden. Hierfür muss das Arzneimittel vor Infusionsbeginn verdünnt werden. Flumazenil kann entweder unverdünnt oder verdünnt verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

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

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 zwischen 0,3 und 0,6 mg, kann jedoch, abhängig vom Zustand des Patienten und vom verwendeten Benzodiazepin, auch abweichen.

Intensivmedizin

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,3 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 zum Aufwachen des Patienten oder bis zu einer Gesamtdosis von 2,0 mg wiederholen.

Beim Wiederauftreten von Benommenheit kann eine Infusion mit 0,1 – 0,4 mg/Stunde geeignet sein. Die Dosierung und die Infusionsrate sollte 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 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).

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 ältere Patienten mit der notwendigen Vorsicht behandelt werden.

Kinder über 1 Jahr

Zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung bei Kindern, die älter als 1 Jahr sind, beträgt die empfohlene Initialdosis 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg), welche über einen Zeitraum von 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 (bis zu einem Maximum von 4 zusätzlichen Dosen), 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 im Falle einer 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.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Da bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion die Verstoffwechslung und damit die Elimination von Flumazenil verzögert sein kann (siehe Abschnitt 5.2), sollte eine sorgfältige Titration der Dosis erfolgen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

Flumazenil darf nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Flumazenil oder einem der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel.
- Patienten, denen Benzodiazepine zur Beherrschung eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands verabreicht wurden (z. B. intrakranielle Druckregulierung oder Status epilepticus).

Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva kann die Toxizität der Antidepressiva durch die schützende Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden. Bei vegetativen (anticholinergen), motorischen, kardialen Anzeichen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetrazyklika darf daher die Benzodiazepin-Wirkung mit Flumazenil nicht aufgehoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Patient sollte über einen angemessenen Zeitraum 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 eine andere Ätiologie in Betracht zu ziehen, falls der Patient nicht aufwacht.



Bei Anwendung in der Anästhesiologie am Ende eines chirurgischen Eingriffes sollte man Flumazenil nicht verabreichen, bis die Wirkungen von peripheren Muskelrelaxanzien 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 von Flumazenil 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 bei Patienten, die chronisch mit Benzodiazepinen behandelt werden, vermieden werden, da Entzugsscheinungen wie Palpitationen, Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrtheit und Gefühlsstörungen auftreten können. 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.

Postoperative Schmerzen müssen mit berücksichtigt werden. Es kann von Vorteil 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, sollte eine individuell titrierte Dosis von 5 mg Diazepam oder 5 mg 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.

Bis zum Vorliegen hinreichender 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 bei Kindern bei anderen Indikationen als der Aufhebung von bewusst herbeigeführter Sedierung wird nicht empfohlen, da keine kontrollierten Studien

zur Verfügung stehen. Dasselbe gilt für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr.

Die Anwendung des Antagonisten wird bei Patienten mit Epilepsie, die längere Zeit mit Benzodiazepinen behandelt wurden, nicht empfohlen. Obwohl Flumazenil gewisse intrinsische antiepileptische Wirkungen hat, kann die abrupte antagonistische Wirkung Krampfanfälle bei Epileptikern auslösen.

Bei Patienten mit schwerwiegender Hirnschädigung (und/oder instabilem intrakraniellen Druck), die Flumazenil zur Aufhebung von Benzodiazepinwirkungen erhalten, kann sich ein erhöhter intrakranieller Druck entwickeln.

Patienten, die Flumazenil zur Umkehrung der Wirkung von Benzodiazepinen erhalten haben, sind über einen angemessenen Zeitraum (je nach Dosis und Wirkdauer des verabreichten Benzodiazepins) auf eine Resedierung, Atemdepression oder andere residuale Benzodiazepinwirkungen hin zu überwachen.

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.

Flumazenil Inresa 0,5 mg i.v. bzw. Flumazenil Inresa 1,0 mg i.v.:

Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,6 mg Natrium pro ml Flumazenil Inresa-Injektionslösung. Dies sollte bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Flumazenil hebt die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen durch kompetitive Hemmung der Rezeptoren auf. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepinagonisten – wie Zopiclon, die Triazolopyridazine und andere – an den Benzodiazepinrezeptoren werden durch Flumazenil ebenfalls aufgehoben.

Wechselwirkungen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil bei Mischintoxikationen eingesetzt wird, da durch die Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung durch Flumazenil toxische Effekte (wie Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen) anderer, ebenfalls überdosiert eingenommener Medikamente (vor allem zyklischer Anti-

depressiva) verstärkt in Erscheinung treten 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.

Zwischen Ethanol und Flumazenil besteht keine pharmakokinetische Wechselwirkung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Für Flumazenil liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Flumazenil keine teratogenen Effekte. Die Exposition der Muttertiere führte jedoch zu Veränderungen bei den Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Flumazenil sollte in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. Die Wirksamkeit beim Fötus wurde nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil in die Muttermilch übergeht. Andere Benzodiazepine gehen in die Muttermilch über. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Flumazenil in Akutfällen für 24 Stunden nach parenteraler Gabe unterbrochen werden.

Fertilität:

Es liegen keine Daten über mögliche Effekte bzw. vielleicht auch mögliche Auswirkungen von Flumazenil auf die Fertilität vor.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 anhand der vorliegenden Daten nicht abzuschätzen)



Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände*, Affektlabilität, Schlaflosigkeit, Somnolenz.

Gelegentlich: Angst, Furcht nach schneller Injektion, in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

Nicht bekannt: Entzugssymptome (z. B. Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität, Verwirrtheit, Gefühlsstörungen) nach schneller Injektion von Dosen von 1 mg oder mehr bei Patienten mit Hochdosis- oder Langzeitexposition gegenüber Benzodiazepinen, die innerhalb von wenigen Wochen vor der Flumazenil- Gabe beendet wurde (siehe Abschnitt 4.4), Panikattacken (bei Patienten mit Panikreaktionen in der Vorgeschichte), anomales Weinen, Agitiertheit, aggressive Reaktionen (das Nebenwirkungsprofil bei Kindern ist im Allgemeinen mit demjenigen bei Erwachsenen vergleichbar. Wurde Flumazenil zur Umkehrung einer Wachnarkose angewendet, wurden anomales Weinen, Agitiertheit und aggressive Reaktionen berichtet).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerz, Erregtheit*, Zittern, 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).

Nicht bekannt: Krämpfe, insbesondere bei Patienten mit bekannter Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung, hauptsächlich nach Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder im Falle einer Überdosierung mehrerer Substanzen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen.

Augenerkrankungen

Häufig: Diplopie, Strabismus, gesteigerter Tränenfluss.

Herzkrankungen

Häufig: Herzklopfen*

Gelegentlich: Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen. Palpitationen nach schneller Injektion, in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

Gefäßkrankungen

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

Nicht bekannt: Vorübergehende 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, Übelkeit, Erbrechen bei postoperativer Anwendung, insbesondere, falls auch Opiate angewendet wurden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen.

Nicht bekannt: Erröten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung, Schmerzen an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Zittern.

Nicht bekannt: Schüttelfrost nach schneller Injektion, in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

*nach schneller Injektion, Behandlung nicht erforderlich.

Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Benzodiazepinen behandelt wurden, kann Flumazenil Entzugsserscheinungen hervorrufen. Die Symptome sind: Anspannung, Erregtheit, Angstzustände, Verwirrtheit, Halluzinationen, Tremor und Krämpfe.

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.

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 BfArM, 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 einer Überdosierung mehrerer Substanzen, insbesondere zyklischer Antidepressiva, können bei der Umkehrung der Benzodiazepinwirkungen durch Flumazenil toxische Wirkungen (wie etwa Krämpfe und Herzrhythmusstörungen) auftreten.

Die Erfahrungen mit einer akuten Überdosierung von Flumazenil beim Menschen sind äußerst begrenzt.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung von Flumazenil. Die Behandlung sollte allgemein unterstützende Maßnahmen wie eine Überwachung der Vitalparameter und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten umfassen.

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

Bei Entzugssymptomen, die auf Benzodiazepin-haltige Mittel zurückzuführen sind, und bei massiven Überdosen ist mit dem verstärkten Auftreten der im Abschnitt 4.8 aufgeführten Erscheinungen zu rechnen.

Durch langsame titrierende Injektion von Diazepam oder Midazolam kann die Symptomatik gebessert oder aufgehoben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote/ Benzodiazepin-Antagonist; ATC-Code: V03AB25.

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

Im Tierversuch wurden die Wirkungen von Substanzen, die keine Affinität zum Benzodiazepinrezeptor aufweisen - z. B. Barbiturate, Ethanol, Meprobamat, GABA-Mimetika, Adenosin-Rezeptor-Agonisten und andere Präparate - durch Flumazenil nicht beeinträchtigt, während die von Nicht-Benzodiazepinagonisten wie Zyklopyrrolone (z. B. Zopiclon) und Triazolpyridazine verursachten Effekte auf Benzodiazepinrezeptoren aufgehoben wurden.

Die schlaffördernd-sedativen Wirkungen der Benzodiazepine werden nach intravenöser Injektion von Flumazenil rasch rückgängig gemacht (30 bis 60 Sekunden) 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.

Bei Tieren, die während mehrerer Wochen mit hohen Dosen von Benzodiazepinen vorbehandelt worden waren, löste Flumazenil Entzugsserscheinungen aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung:

Flumazenil ist eine schwache lipophile Base, wird zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden: die Bindung erfolgt dabei zu zwei Dritteln an Albumin. Flumazenil ist im Extravasalraum weit reichend verteilt. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit des Präparates beträgt 53 Minuten. Das mittlere Verteilungsvolumen



im Fließgleichgewicht ($V_{ss} = 0,95$ Liter pro kg) ist demjenigen strukturell verwandter Benzodiazepine ähnlich, was auf eine Gewebefindung oder -verteilung des Präparates hinweist.

Metabolisierung:

Flumazenil wird zu einem hohen Anteil in der Leber metabolisiert. Als Hauptmetabolit wurde dabei die Carbonsäure in freier Form und als Glucuronid im Humanurin nachgewiesen. In pharmakologischen Tests war dieser Hauptmetabolit 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 Gesamtplasma-Clearance von Flumazenil beträgt 0,8 bis 1,0 l/Stunde/kg und kann beinahe vollständig einem hepatischen Metabolismus zugeschrieben werden.

Die Pharmakokinetik von Flumazenil ist innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs und bis zu 100 mg dosisproportional.

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

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.

Kinder

Die Halbwertszeit von Flumazenil bei Kindern über 1 Jahr ist etwas kürzer und

variiert mehr als bei Erwachsenen. Sie liegt im Durchschnitt bei 40 Minuten (im Allgemeinen variiert sie zwischen 20 und 75 Minuten). Die Clearance und das Verteilungsvolumen, umgerechnet auf das Körpergewicht, sind mit den Werten von Erwachsenen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den Auswirkungen einer akuten Überdosierung siehe Abschnitt 4.8 und 4.9. Bei Einmalapplikation zeigen die präklinischen Daten einen ausreichenden Sicherheitsabstand zwischen der beabsichtigten pharmakologischen Wirkung und den toxischen bzw. letalen Effekten am Versuchstier.

Oberhalb klinisch relevanter Dosen bzw. Expositionen wurden ein erhöhtes Lebergewicht bei Ratten und ein Anstieg der alkalischen Phosphatase bei Hunden festgestellt.

Flumazenil wurde ausreichend auf Mutagenität geprüft, ein genotoxisches Potential war nicht erkennbar. Langzeituntersuchungen auf ein karzinogenes Potential von Flumazenil liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit und des Fortpflanzungsverhaltens durch Flumazenil. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Flumazenil keine teratogenen und embryotoxischen Effekte. Die Flumazenil-Exposition trächtiger und lactierender Ratten führte bei deren Nachkommen zu Veränderungen im Verhalten und zu einer Zunahme von Benzodiazepinrezeptoren im Hippocampus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.), Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Arzneimittel dürfen, 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:

Flumazenil Inresa 0,5 mg i. v. bzw. Flumazenil Inresa 1,0 mg i. v.:

Nach dem ersten Öffnen sollten die Arzneimittel unverzüglich angewendet werden.

Haltbarkeit der verdünnten Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2-8°C und für 8 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

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flumazenil Inresa 0,5 mg i. v. bzw. Flumazenil Inresa 1,0 mg i. v.:

5 Ampullen mit je 5 ml bzw. je 10 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Flumazenil Inresa 0,5 mg i. v. bzw. Flumazenil Inresa 1,0 mg i. v.:

Diese Arzneimittel können zur i. v. Injektion und zur i. v. Infusion verwendet werden.

Bei Verwendung von Flumazenil als Infusion muss das Arzneimittel vor der Infusion verdünnt werden.

Die Arzneimittel sind kompatibel mit Glucose 5 % in Wasser, Ringer-Laktat-Lösung oder isotonischer Kochsalzlösung. Infusions- und Injektionslösungen zur intravenösen Anwendung sind bei 2-8°C zu lagern und nach 24 Stunden zu verwerfen.

Flumazenil Inresa 0,5 mg i. v. bzw. Flumazenil Inresa 1,0 mg i. v.:

Diese Arzneimittel sind nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen, da sie keine Konservierungsmittel enthalten. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inresa Arzneimittel GmbH
Obere Hardtstr. 18
79114 Freiburg
Telefon: 0761 475047

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Flumazenil Inresa 0,5 mg i. v., Injektionslösung: 60952.00.00

Flumazenil Inresa 1,0 mg i. v., Injektionslösung: 60953.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Dezember 2006

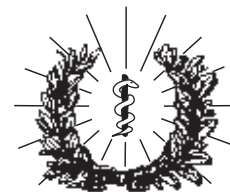


10. STAND DER INFORMATION

September 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Inresa
Arzneimittel
GmbH