



# Flumazenil HEXAL® 0,1 mg/ml Injektionslösung

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
Flumazenil HEXAL® 0,1 mg/ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: 1 ml Lösung enthält 3,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung  
Klare, farblose Lösung

**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 und/oder aufrechterhaltener Narkose bei stationären Patienten.
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung im Rahmen kurzer diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen bei ambulanten und stationären Patienten.
- Zur Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Bewußtseinsse-dierung bei Kindern älter als ein 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 von Benzodiazepinen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Flumazenil muss durch einen Anästhesisten oder einen in Anästhesiologie erfahrenen Arzt intravenös verabreicht werden. Flumazenil kann entweder unverdünnt oder verdünnt verabreicht werden. Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Flumazenil kann gleichzeitig mit anderen Reanimationsmaßnahmen eingesetzt werden.

**Erwachsene**

*Anästhesie*

Die 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 zweite Dosis von 0,1 mg verabreicht werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 1,0 mg wiederholen. Die übliche 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 von Flumazenil beträgt 0,3 mg i.v.. Wird der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht innerhalb von 60 Sekunden erreicht, kann eine wiederholte Dosis von 0,1 mg verabreicht werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 2 mg wiederholen. Beim Wiederauftreten von Benommenheit kann eine zweite Bolusinjektion von Flumazenil verabreicht werden. Eine i.v.-Infusion mit 0,1 bis 0,4 mg pro Stunde hat sich ebenfalls als geeignet erwiesen.

Die Dosierung und 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.

Bei Patienten auf der Intensivstation, die über einen langen Zeitraum mit hohen Dosen von Benzodiazepinen behandelt werden, sollten die individuell titrierten Flumazenil-Injektionen langsam verabreicht, keine Entzugssymptome verursachen (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 diese Patienten mit der notwendigen Vorsicht behandelt werden.

**Kinder und Jugendliche**

*Kinder älter als 1 Jahr*

Zur Aufhebung der 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.

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, sollte der Überwachungszeitraum entsprechend der erwarteten Wirkdauer angepasst werden.

*Kinder unter 1 Jahr*

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

**Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen**

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

**4.3 Gegenanzeigen**

Flumazenil darf nicht angewendet werden bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- denen Benzodiazepine zur Behandlung eines potenziell lebensbedrohlichen Zustandes verabreicht wurden (z. B. erhöhter intrakranieller Druck oder Status epilepticus).
- Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und trizyklischen und/oder tetrazyklischen Antidepressiva kann die



## Flumazenil HEXAL® 0,1 mg/ml Injektionslösung

Toxizität der Antidepressiva durch die protektive Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden.

- Bei vegetativen (anticholinergen), neurologischen (motorische Anomalien) oder kardiovaskulären Symptomen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetrazyklika darf die Benzodiazepin-Wirkung nicht mit Flumazenil aufgehoben werden.

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

- Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination von Flumazenil verzögert sein.
- Der antagonistische Effekt von Flumazenil richtet sich spezifisch auf die Wirkung von Benzodiazepinen. Falls das „Nicht-Aufwachen“ des Patienten durch eine andere Substanz verursacht wird, ist eine Wirkung nicht zu erwarten. Bei Verwendung in der Anästhesiologie am Ende einer Operation müssen die Wirkungen von peripheren Muskelrelaxantien vollständig abgeklungen sein. Da die Wirkung von Flumazenil gewöhnlich kürzer ist als die der Benzodiazepine und daher eine Sedierung erneut auftreten kann, muss der Patient weiterhin überwacht werden. Dies sollte vorzugsweise auf einer Intensivstation geschehen bis die Wirkung des Flumazenils beendet ist.
- Bei Hochrisikopatienten sollten die Vorteile einer Sedierung durch Benzodiazepine gegen die Risiken eines raschen Erwachens abgewogen werden. Bei einigen Patienten (z. B. mit Herzproblemen) kann die Aufrechterhaltung eines gewissen Sedierungsgrades während der frühen post-operativen Phase einem vollen Bewusstsein vorzuziehen sein.
- Eine schnelle Injektion von Flumazenil sollte vermieden werden. Bei Patienten, die bis Wochen vor der Flumazenil-Gabe Benzodiazepine in hohen Dosen oder als Langzeitbehandlung erhielten, haben schnelle Injektionen von 1 mg oder mehr zu Entzugserscheinungen, einschließlich Herzklopfen, Erregtheit, Angst, emotionaler Labilität, leichter Verwirrtheit und Empfindungsstörungen geführt.
- Bei Patienten mit Angst vor einer Operation oder chronischen oder episodischen Angstzuständen sollte die Dosierung von Flumazenil sorgfältig angepasst werden.
- Nach größeren Operationen sollten jedoch postoperative Schmerzen berücksichtigt werden; es kann von Vorteil sein, eine leichte Sedierung des Patienten aufrecht zu erhalten.
- Bei Patienten, die chronisch mit hohen Dosen von Benzodiazepinen behandelt

wurden, sollten die Vorteile einer Behandlung mit Flumazenil gegen das Risiko von Entzugssymptomen abgewogen werden. Falls trotz einer vorsichtigen Dosierung Entzugssymptome auftreten, kann eine Behandlung mit niedrigeren Dosen von Benzodiazepinen, die langsam, abhängig vom Zustand des Patienten, intravenös injiziert werden, in Betracht gezogen werden.

- Die Anwendung des Antagonisten wird bei Patienten mit Epilepsie, die längere Zeit mit Benzodiazepinen behandelt wurden, nicht empfohlen. Obwohl Flumazenil eine schwache intrinsische anti-epileptische Wirkung ausübt, kann die abrupte Unterdrückung der schützenden Wirkung eines Benzodiazepin-Agonisten Krampfanfälle bei Epileptikern auslösen.
- Bei Patienten mit schwerwiegenden Hirnverletzungen (und/oder instabilem intrakraniell Druck), die Flumazenil zur Aufhebung von Benzodiazepinwirkungen erhalten, kann sich ein erhöhter intrakranieller Druck entwickeln.
- Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Flumazenil in Fällen von gemischten Intoxikationen geboten. Besonders bei Mischintoxikationen mit 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 Gabe mit Benzodiazepinen auftreten, bei Verabreichung von Flumazenil verschlimmert werden.
- 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 Resedierung, Atemdepression oder andere residuale Benzodiazepin-Effekte überwacht werden. Weil bei Patienten mit zugrunde liegender Leberfunktionsstörung, wie oben beschrieben, ein verzögerter Wirkungseintritt zu erwarten ist, könnte eine verlängerte Beobachtungsdauer 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.

- Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,8 mg Natrium pro ml Flumazenil-Injektionslösung. Dies sollte bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern in anderen Indikationen als der Aufhebung von Bewusstseinsedierung wird nicht empfohlen, da keine kontrollierten Studien zur Verfügung stehen. Dasselbe gilt für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr. Bis zum Vorliegen hinreichender Daten sollte Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr nur angewendet werden, wenn die Risiken für den Patienten (insbesondere im Falle einer versehentlichen Überdosierung) gegenüber den Vorteilen der Behandlung abgewogen wurden.

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

Flumazenil antagonisiert die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen durch kompetitive Interaktion auf Rezeptorebene. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepinagonisten, die über den Benzodiazepin-Rezeptor wirken, wie Zopiclon, Triazolopyridazin und andere, werden durch Flumazenil ebenfalls blockiert. Flumazenil blockiert jedoch nicht die Wirkung von Arzneimitteln, die nicht über diese Route wirken. Wechselwirkungen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet. Die Pharmakokinetik der Benzodiazepine wird durch den Antagonisten Flumazenil nicht beeinflusst. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Flumazenil bei versehentlicher Überdosierung eingesetzt wird, da die toxischen Wirkungen anderer gleichzeitig eingenommener psychotroper Arzneimittel (insbesondere trizyklische Antidepressiva) mit dem Nachlassen der Wirkung zunehmen können.

In Kombination mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam wurde keine Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Flumazenil beobachtet.

Es ist keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ethanol und Flumazenil bekannt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Über eine Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen liegen unzureichende Daten vor, um mögliche schädliche Wirkungen sowie die Wirksamkeit beim Feten zu beurteilen. Daher ist Vorsicht angebracht. In Tierstudien gibt es bisher keine Hinweise auf schädliche Wirkungen. Die Wirksamkeit beim Feten wurde in Tierstudien nicht untersucht.



# Flumazenil HEXAL® 0,1 mg/ml Injektionslösung

Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt</i>	Hypersensibilitätsreaktionen (einschliesslich Anaphylais)
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i> <i>Nicht bekannt</i>	Angst, Furcht* Entzugssymptome (z. B. Erregtheit, Angst, emotionale Labilität, Verwirrtheit, Empfindungsstörungen) nach einer raschen Injektion von Dosen ab 1 mg bei Patienten, die mit hohen Benzodiazepin-Dosen und/oder über lange Zeit mit Benzodiazepinen bis Wochen vor der Flumazenil-Gabe behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4), Panikattacken (bei Patienten mit Panikreaktionen in der Anamnese), anormales Weinen, Erregtheit, aggressive Reaktionen (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 aggressive Reaktionen berichtet.)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Schwindel, Kopfschmerzen, Agitiertheit*, Tremor
	<i>Nicht bekannt</i>	Krampfanfälle (insbesondere bei Patienten, die an Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung leiden, hauptsächlich nach längerer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Missbrauch mehrerer Arzneimittel)
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Diplopie, Strabismus, verstärkter Tränenfluss
Herzkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Herzklopfen*, Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen
Gefässerkrankungen	<i>Häufig</i>	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
	<i>Nicht bekannt</i>	vorübergehend erhöhter Blutdruck (beim Aufwachen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich</i>	Dyspnoe, Husten, Verstopfung der Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i>	Übelkeit, Erbrechen (während der postoperativen Anwendung, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Opiaten)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig</i>	Schwitzen
	<i>Nicht bekannt</i>	Flush
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i>	Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle
	<i>Nicht bekannt</i>	Schüttelfrost*

\*nach rascher Injektion, im Allgemeinen Behandlung nicht erforderlich

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil in die Muttermilch übertritt. Die parenterale Verabreichung von Flumazenil in Notfällen ist während 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 während der ersten 24 Stunden keine gefährlichen Maschinen bedienen oder ein Fahrzeug führen, da die Wirkung des ursprünglich verabreichten Benzodiazepins erneut auftreten kann.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden berichtet. Nebenwirkungen klingen in der Regel rasch ab, ohne dass eine spezielle Behandlung erforderlich ist.

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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

**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.

Beim Menschen liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen hinsichtlich akuter Überdosierungen mit Flumazenil vor.

Es existiert kein spezifisches Antidot für Flumazenil. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, ein-

schließlich Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Auch bei intravenösen Dosen von 100 mg wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

**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 Benzodiazepin-Rezeptor wirken. Von einer Neutralisation paradoxer Reaktionen ausgelöst durch Benzodiazepine wurde berichtet.

Tierversuche haben ergeben, dass die Wirkungen von Substanzen, die nicht über den Benzodiazepin-Rezeptor wirken (wie Barbiturate, GABA-Mimetika und Adenosinrezeptor-Agonisten), durch Flumazenil nicht blockiert werden. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepin-Agonisten, wie Cyclopyrrolone (Zopiclone) und Triazolopyridazine, werden durch Flumazenil aufgehoben. Die hypnosedativen Wirkungen von Benzodiazepinen werden nach intravenö-



# Flumazenil HEXAL® 0,1 mg/ml Injektionslösung

ser Gabe rasch blockiert (innerhalb von 30-60 Sekunden) und können innerhalb der folgenden Stunden, abhängig von der Differenz der Eliminationszeiten von Agonist und Antagonist, erneut auftreten. Flumazenil entfaltet möglicherweise eine schwache agonistische, antikonvulsive Wirkung. Flumazenil verursachte bei Tieren, die eine Langzeitbehandlung mit Flumazenil erhielten, Entzugserscheinungen einschließlich Krämpfen. Flumazenil wird selbst bei hoher Dosierung gut vertragen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Verteilung

Flumazenil ist eine schwache lipophile Base. Flumazenil ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden, 2/3 davon an Albumin. Flumazenil wird im Extravaskularräum extensiv verteilt. Während der Verteilungsphase nimmt die Plasmakonzentration von Flumazenil mit einer Halbwertszeit von 4-11 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 Wirkstoffs 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 fast vollständig einem hepatischen Metabolismus zugeschrieben werden.

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

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

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### Ältere Patienten

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

*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 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 1 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 Trächtigkeitphase wie auch peri- und postnatal induzierte beim Nachwuchs sowohl Verhaltensänderungen als auch eine Erhöhung der Benzodiazepin-Rezeptordichte 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 (10% m/V) zur pH-Wert-Einstellung
- Salzsäure (10% m/V) zur pH-Wert-Einstellung
- Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### 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 48 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 validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 1 oder 5 Ampulle(n) (Glas Typ I) mit je 5 ml Injektionslösung

Faltschachteln mit 1 oder 5 Ampulle(n) (Glas Typ I) mit je 10 ml Injektionslösung

### 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. Es sollte nur mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose 50 mg/ml (5 %) oder Ringer-Laktatlösung verdünnt werden. Die Kompatibilität von Flumazenil mit anderen Injektionslösungen ist nicht nachgewiesen.

Infusionslösungen zur intravenösen Anwendung oder Spritzen mit einer Flumazenil-Lösung sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach der Verdünnung angewendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

60030.00.00



## Flumazenil HEXAL® 0,1 mg/ml Injektionslösung

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

20.05.2005/29.10.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig