

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Flumazenil Teva® 0,1 mg/ml Injektionslösung/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 mg Flumazenil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 9,3 mg Natriumchlorid je ml (3,7 mg Natrium je ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, fast farblose Lösung frei von Fremdpartikeln.

Der pH-Wert der Lösung liegt bei 3,5–4,5, die Osmolalität der Lösung beträgt etwa 300 mOsmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

*Flumazenil Teva®* 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:

Anästhesie

- Beendigung der hypnosedativen Wirkung bei durch Benzodiazepine induzierter und/oder aufrechterhaltener Vollnarkose bei stationären Patienten.
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung im Rahmen kurzer diagnostischer und therapeutischer Eingriffe bei ambulanten und stationären Patienten.
- Aufhebung der durch Benzodiazepine verursachten paradoxen Reaktionen.
- Zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine induzierten Sedierung bei Kindern > 1 Jahr.

Intensivmedizin

- Spezifische Aufhebung der zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen zur Wiederherstellung einer Spontanatmung.
- Diagnose und/oder Behandlung einer absichtlichen oder versehentlichen Benzodiazepin-Überdosierung nur mit oder hauptsächlich mit Benzodiazepinen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

*Flumazenil Teva®* muss intravenös von einem Anästhesisten oder einem Arzt mit Erfahrungen in Anästhesiologie angewendet werden.

*Flumazenil Teva®* kann als Injektion oder Infusion angewendet werden (Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6).

*Flumazenil Teva®* kann in Kombination mit anderen Reanimationsmaßnahmen angewendet werden.

DosierungAnästhesiologie

Die Initialdosis beträgt 0,2 mg intravenös, injiziert innerhalb von 15 Sekunden. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine zweite Dosis von 0,1 mg verabreicht werden. Falls erforderlich, kann dieses Vorgehen alle 60 Sekunden bis zu einer Maximaldosis von 1 mg wiederholt werden. Die übliche Dosis liegt im Bereich von 0,3 bis 0,6 mg.

Intensivmedizin

Die empfohlene Initialdosis von Flumazenil beträgt 0,3 mg intravenös verabreicht. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann erneut eine Dosis von 0,1 mg verabreicht werden. Falls erforderlich, kann dieses Vorgehen alle 60 Sekunden bis zu einer Maximaldosis von 2 mg wiederholt werden. Bei Wiederauftreten der Sedierung kann eine zweite Bolusinjektion mit Flumazenil verabreicht werden. Eine intravenöse Infusion von 0,1 bis 0,4 mg/h hat sich ebenfalls als hilfreich erwiesen.

Die Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit müssen individuell angepasst werden, um den erwünschten Sedierungsgrad zu erreichen.

Wenn es nach wiederholten Dosen von *Flumazenil Teva®* nicht zu einer deutlichen Verbesserung des Bewusstseins oder der Atemfunktion kommt, ist von einer anderen Ätiologie als Benzodiazepine auszugehen.

Die Infusion sollte alle 6 Stunden unterbrochen werden, um zu überprüfen, ob eine erneute Sedierung eintritt.

Die individuell titrierten, langsamen Injektionen oder Infusionen von *Flumazenil Teva®* sollten nicht zu Entzugssymptomen führen, selbst wenn die Patienten hohen Dosen von Benzodiazepinen ausgesetzt sind und/oder über längere Zeiträume Benzodiazepine erhalten. Sollten jedoch unerwartete Anzeichen einer Stimulation auftreten, ist eine individuell titrierte Dosis von Diazepam oder Midazolam als langsame intravenöse Injektion zu verabreichen.

Kinder und JugendlicheKinder über 1 Jahr

Zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine induzierten Sedierung beträgt die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern > 1 Jahr 10 Mikrogramm/kg (bis zu 200 Mikrogramm) und wird intravenös über 15 Sekunden verabreicht. Wenn der gewünschte Bewusstseinsgrad nach Abwarten weiterer 45 Sekunden nicht erreicht wird, kann eine weitere Injektion mit 10 Mikrogramm/kg (bis zu 200 Mikrogramm) verabreicht werden und falls erforderlich in Abständen von 60 Sekunden wiederholt werden (maximal 4-mal), bis eine Gesamtdosis von maximal 50 Mikrogramm/kg oder 1 mg verabreicht wurde (je nachdem, was niedriger ist). Die Dosis muss auf der Grundlage des Ansprechens des Kindes individuell bestimmt werden. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer wiederholten Verabreichung

von Flumazenil bei Kindern mit erneuter Sedierung vor.

Kinder unter 1 Jahr

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr vor. Daher darf Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für den Patienten das mögliche Risiko überwiegt.

Spezielle PatientengruppenEingeschränkte Leberfunktion

Da Flumazenil hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine sorgfältige Dosistitration empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Menschen

Es liegen keine spezifischen Daten zur Anwendung von *Flumazenil Teva®* bei älteren Menschen vor. Es muss jedoch bedacht werden, dass diese Population auf die Wirkungen von Benzodiazepinen empfindlicher reagiert und mit entsprechender Vorsicht behandelt werden muss.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Flumazenil ist kontraindiziert bei Patienten, die zur Behandlung einer potenziell lebensbedrohlichen Situation (z. B. erhöhter intrakranieller Druck oder Status epilepticus) Benzodiazepine erhalten haben.

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

Die antagonistische Wirkung von Flumazenil ist für Benzodiazepine spezifisch; es ist daher keine Wirkung zu erwarten, wenn die anhaltende Bewusstlosigkeit durch andere Substanzen verursacht wird.

Wird Flumazenil in der Anästhesie am Ende eines chirurgischen Eingriffs verabreicht, muss die Wirkung peripherer Muskelrelaxanzien zunächst ganz abgeklungen sein. Da Flumazenil im Allgemeinen eine kürzere Wirkdauer als Benzodiazepine hat, kann eine erneute Sedierung eintreten. Der klinische Zustand des Patienten muss überwacht werden, vorzugsweise auf der Intensivstation, bis die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist.

Die Elimination kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sein.

Bei Hochrisikopatienten müssen die Vorteile einer Benzodiazepin-induzierten Sedierung gegen die Risiken einer raschen Wiedererlangung des Bewusstseins abgewogen werden. Bei manchen Patienten (z. B. solchen mit Herzproblemen) kann die Aufrechterhaltung eines gewissen Sedierungsgrads während der frühen postoperativen Phase einem vollständigen Wiedererlangen des Bewusstseins vorzuziehen sein.

Eine rasche Injektion von Flumazenil ist zu vermeiden. Bei Patienten, die in hohen Dosen und/oder über längere Zeiträume mit

Benzodiazepinen behandelt wurden und bei denen diese Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt in den Wochen vor der Flumazenil-Gabe beendet wurde, hat die rasche Injektion in einer Dosierung von 1 mg oder höher zu Entzugssymptomen geführt, einschließlich Palpationen, Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrtheit und sensorische Wahrnehmungsstörungen.

Bei Patienten, die in der präoperativen Phase ängstlich sind oder die bekanntermaßen dauerhaft oder vorübergehend unter Angst gelitten haben, muss die Flumazenil-Dosis vorsichtig angepasst werden.

Nach einer größeren Operation sind jedoch die postoperativen Schmerzen zu berücksichtigen und möglicherweise ist es vorzuziehen, beim Patienten eine leichte Sedierung aufrecht zu erhalten.

Bei Patienten, die chronisch mit hoch dosierten Benzodiazepinen behandelt wurden, müssen die Vorteile einer Anwendung von Flumazenil sorgfältig gegen das Risiko von Entzugssymptomen abgewogen werden. Wenn trotz sorgfältiger Dosierung Entzugssymptome auftreten, sollten bei Bedarf niedrig dosierte Benzodiazepine erwogen werden, die gemäß dem Ansprechen des Patienten intravenös titriert werden.

Die Anwendung des Antagonisten wird bei Patienten mit Epilepsie, die über einen längeren Zeitraum mit Benzodiazepinen behandelt wurden, nicht empfohlen. Flumazenil übt zwar eine leichte intrinsische krampflösende Wirkung aus, die abrupte Aufhebung der schützenden Wirkung eines Benzodiazepin-Agonisten kann jedoch bei Epileptikern Krampfanfälle auslösen.

Bei Patienten mit schwerer Hirnschädigung (und/oder instabilem intrakraniellen Druck), die mit Flumazenil behandelt werden, um die Wirkungen von Benzodiazepinen aufzuheben, kann eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks eintreten.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Flumazenil ist in Fällen einer Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln geboten. Insbesondere im Falle einer Intoxikation mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva können bestimmte toxische Wirkungen wie Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen, die von diesen Antidepressiva verursacht werden, aber bei gleichzeitiger Gabe mit Benzodiazepinen vermindert auftreten, bei Anwendung von Flumazenil verstärkt sein.

Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung von Benzodiazepin-Wirkungen erhalten haben, sind über einen angemessenen Zeitraum, der sich nach der Dosis und der Wirkdauer des angewendeten Benzodiazepins richtet, hinsichtlich einer erneuten Sedierung, Atemdepression oder anderer Restwirkungen des Benzodiazepins zu überwachen. Da bei Patienten mit zugrundeliegender Leberfunktionsstörung, wie oben beschrieben, Wirkungen verzögert eintreten können, könnte ein verlängerter Beobachtungszeitraum erforderlich sein.

Flumazenil wird nicht zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit oder zur Be-

handlung von protrahierten Benzodiazepin-Entzugssymptomen empfohlen.

Bei Patienten mit anamnestischen Panikstörungen, die Flumazenil erhielten, wurden Panikattacken gemeldet.

Da bei Patienten mit Alkoholismus oder anderen Arzneimittelabhängigkeiten Benzodiazepin-Toleranz und -abhängigkeit häufiger vorkommen, ist Flumazenil in dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden.

#### Kinder und Jugendliche

Bis hinreichende Daten verfügbar sind, darf Flumazenil bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder darunter nicht angewendet werden, es sei denn, die Risiken für den Patienten (insbesondere bei einer versehentlichen Überdosierung) wurden gegen die Vorteile der Therapie abgewogen.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält etwa 9,3 mg Natriumchlorid je ml Flumazenil Injektionslösung (3,7 mg Natrium je ml). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

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

Flumazenil antagonisiert die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen durch kompetitive Interaktion am Rezeptor. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepin-Agonisten, die über den Benzodiazepin-Rezeptor wirken wie Zopiclon, Triazolopyridazin und anderen, werden von Flumazenil ebenfalls blockiert. Wechselwirkungen mit anderen zentral wirksamen Substanzen wurden nicht beobachtet. Die Pharmakokinetik von Benzodiazepinen wird durch den Antagonisten Flumazenil nicht beeinflusst.

Die gleichzeitige Anwendung von Flumazenil mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Flumazenil.

Besondere Vorsicht ist jedoch geboten, wenn Flumazenil bei einer absichtlichen Überdosierung angewendet wird, da durch die Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung die toxischen Wirkungen anderer psychotroper Arzneimittel (insbesondere trizyklische Antidepressiva) verstärkt in Erscheinung treten können.

Es gibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ethanol und Flumazenil.

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

##### Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen vor, um die möglichen schädlichen Wirkungen und die Wirksamkeit beim Fetus beurteilen zu können. Daher ist Vorsicht geboten. Bislang ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf schädliche Wirkungen. Die Wirksamkeit beim Fetus wurde nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil in die Muttermilch übergeht. In Notfallsituationen besteht jedoch keine Kontraindikation für die parenterale Anwendung von Flumazenil bei einer stillenden Patientin.

##### Fertilität

Tierstudien ergaben keine Hinweise, dass Flumazenil die Fertilität beeinflussen könnte (siehe Abschnitt 5.3).

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

Obwohl die Patienten nach der Anwendung von Flumazenil wach und bei Bewusstsein sind, sind sie anzuweisen, während der ersten 24 Stunden weder gefährliche Maschinen zu bedienen noch ein Fahrzeug zu führen, da die Wirkung des zuvor verabreichten Benzodiazepins wieder auftreten kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen wurden gemeldet. Im Allgemeinen klingen Nebenwirkungen schnell ab, ohne dass eine besondere Behandlung erforderlich wäre.

Die Häufigkeitskategorien sind durch die folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

##### Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ist das Nebenwirkungsprofil bei Kindern ähnlich wie das bei Erwachsenen. Wenn Flumazenil zur Aufhebung einer Sedierung bei erhaltenem Bewusstsein angewendet wurde, wurden abnormes Weinen, Agitiertheit und aggressive Reaktionen gemeldet.

##### **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**

##### Symptome

Die Erfahrungen mit einer akuten Überdosierung mit Flumazenil beim Menschen sind sehr begrenzt. Selbst bei Dosen von 100 mg i. v. waren keine Symptome einer Überdosierung zu beobachten.

In Fällen einer Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln, insbesondere mit trizyklischen Antidepressiva, können toxische Wirkungen (wie Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen) mit der Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkungen durch Flumazenil auftreten.

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auftreten.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Angst, Furcht*.
Nicht bekannt	Entzugssymptome (z. B. Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität, Verwirrtheit, sensorische Wahrnehmungsstörungen), nach schneller Injektion von Dosen von 1 mg oder mehr bei Patienten, die in hohen Dosen und/oder über längere Zeiträume mit Benzodiazepinen behandelt wurden und bei denen diese Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt in den Wochen vor der Flumazenil-Gabe beendet wurde (siehe Abschnitt 4.4); Panikattacken (bei Patienten mit Panikreaktionen in der Anamnese); abnormes Weinen, Agitiertheit, aggressive Reaktionen.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Agitiertheit*, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Parästhesien.
Gelegentlich	Krampfanfälle: insbesondere bei Patienten, die bekanntermaßen an Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung leiden, vor allem nach einer langfristigen Behandlung mit Benzodiazepinen oder in Fällen einer Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Diplopie, Strabismus, gesteigerter Tränenfluss.
<b>Erkrankungen des Ohrs</b>	
Gelegentlich	Hörstörungen.
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Palpitationen*.
Gelegentlich	Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, vorübergehende Blutdruckerhöhung (beim Erwachsenen).
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum</b>	
Gelegentlich	Dyspnö, Husten, verstopfte Nase, Schmerzen im Brustkorb.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen in der postoperativen Phase, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Opiaten, Schluckauf.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Schwitzen.
Nicht bekannt	Flush.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle.
Nicht bekannt	Schüttelfrost*.

\* nach einer schnellen Injektion, eine Behandlung ist nicht erforderlich

### Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Flumazenil. Die Behandlung sollte aus allgemeinen unterstützten Maßnahmen bestehen, einschließlich einer Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Antagonist  
ATC-Code: V03AB25

Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil ist ein spezifischer, kompetitiver Inhibitor von Substanzen, die ihre Wirkung über Benzodiazepin-Rezeptoren entfalten. Flumazenil blockiert spezifisch die zentralen Wirkungen dieser Substanzen.

In Tierversuchen wurden die Wirkungen von Substanzen, die nicht über den Benzodiazepin-Rezeptor wirken (wie Barbiturate, GABA-Mimetika und Adenosin-Rezeptor-Agonisten), durch Flumazenil nicht blockiert.

Nicht-Benzodiazepin-Agonisten wie Cyclopyrrolone (Zopiclon) und Triazolpyridazine werden hingegen durch Flumazenil antagonisiert. Die hypnotisch-sedierenden Wirkun-

gen des Agonisten werden durch Flumazenil rasch aufgehoben und können je nach Halbwertszeit und Dosisverhältnis von Agonist und Antagonist innerhalb mehrerer Stunden allmählich zurückkehren.

Flumazenil verfügt möglicherweise über eine leichte agonistische, antikonvulsive Wirkung. Flumazenil hat bei Tieren, die eine langfristige Behandlung mit Flumazenil erhielten, zu Entzugssymptomen einschließlich Krampfanfällen geführt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Verteilung

Flumazenil, eine schwach lipophile Base, ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden. Die Bindung an Albumin macht zwei Drittel der Plasmaproteinbindung aus. Flumazenil ist im Extravasalraum weitreichend verteilt. In der Verteilungsphase sinkt die Plasmakonzentration von Flumazenil mit einer Halbwertszeit von 4–11 Minuten. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (Fließgleichgewicht) beträgt 0,9 bis 1,1 l/kg.

#### Biotransformation

Flumazenil wird in starkem Ausmaß in der Leber metabolisiert. Der Carboxylsäuremetabolit ist der wichtigste Metabolit im Plasma (in freier Form) und im Urin (in freier Form und als Glucuronide). In pharmakologischen Tests war der Hauptmetabolit weder als Benzodiazepin-Agonist noch als Antagonist wirksam.

#### Elimination

Flumazenil wird fast vollständig (99 %) auf nicht-renalem Wege eliminiert. Es wird praktisch kein unverändertes Flumazenil über den Urin ausgeschieden, was auf einen kompletten metabolischen Abbau des Arzneimittels hindeutet. Die Elimination von radioaktiv markiertem Arzneimittel ist im Wesentlichen innerhalb von 72 Stunden vollständig abgeschlossen, 90 bis 95 % der Radioaktivität findet sich im Urin, 5 bis 10 % im Stuhl. Die Elimination verläuft rasch, wie an der kurzen Eliminationshalbwertszeit von 40–80 Minuten ersichtlich. Die Gesamtplasmaplaclearance von Flumazenil beträgt 0,8–1,0 l/Minute/kg, sie lässt sich nahezu vollständig auf die hepatische Clearance zurückführen.

Die Nahrungsaufnahme während einer intravenösen Infusion von Flumazenil führt zu einer 50%igen Zunahme der Clearance, höchstwahrscheinlich aufgrund der mit einer Mahlzeit einhergehenden verstärkten Leberdurchblutung.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Flumazenil ist innerhalb und über dem therapeutischen Bereich (bis zu 100 mg) dosisabhängig.

#### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

##### Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von Flumazenil bei älteren Menschen unterscheidet sich nicht von der bei jüngeren Patienten.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil verlängert (Anstieg um 70 bis 210 %) und die Gesamt-

clearance ist geringer (zwischen 57 und 74 %) als bei gesunden Freiwilligen.

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Die Pharmakokinetik von Flumazenil unterscheidet sich bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten, die hämodialysiert werden, nicht von der bei gesunden Freiwilligen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern im Alter von über einem Jahr ist die Eliminationshalbwertszeit kürzer und die Variabilität höher als bei Erwachsenen (etwa 40 Minuten bei einer Spanne von 20 bis 75 Minuten). Clearance und Verteilungsvolumen gleichen auf Grundlage von Kilogramm Körpergewicht den Werten von Erwachsenen.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumchlorid  
Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Essigsäure 99 % (E 260)  
Natriumhydroxid-Lösung 8,0 % (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure 7,3 % (zur pH-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**

2 Jahre

#### Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort anzuwenden.

#### Haltbarkeit nach Verdünnung

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

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

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

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Ampullen (farbloses Glas Typ I), die 5 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.  
Packungen mit 1 oder 5 Ampullen.

Ampullen (farbloses Glas Typ I), die 10 ml Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.  
Packungen mit 1 oder 5 Ampullen.

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 für die einmalige Anwendung vorgesehen, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Bitte prüfen Sie dieses Arzneimittel visuell. Es sollte nur angewendet werden, wenn die Lösung klar und praktisch frei von Partikeln ist.

Wird *Flumazenil Teva*® als Infusion angewendet, muss es vor Infusion verdünnt werden. *Flumazenil Teva*® darf nur mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 % (9 mg/ml) oder Glucose-Lösung 5 % (50 mg/ml) oder Natriumchlorid-Lösung 0,45 % + Glucose-Lösung 2,5 % verdünnt werden.

Die Kompatibilität von *Flumazenil Teva*® mit anderen Injektionslösungen ist nicht nachgewiesen.

Intravenöse Infusionslösungen sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

72104.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
5. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
18. Juni 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2016

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt