

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flumazenil Pharmaselect 0,1 mg/ml Injektionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 0,1 mg Flumazenil.

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

1 Ampulle mit 10 ml enthält 1 mg Flumazenil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium 3,6 mg/ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

pH: 4,0-6,0

Osmolarität: 270-310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flumazenil ist für die vollständige oder teilweise Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr angezeigt. Es wird daher in der Anästhesie und Intensivmedizin bei folgenden Indikationen verwendet:

Anästhesie

- Beendigung der hypnosedativen Wirkung bei durch Benzodiazepine induzierter und/oder aufrechterhaltener Vollnarkose bei stationären Patienten.

- Aufhebung der durch Benzodiazepine hervorgerufenen Sedierung bei kurzen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei ambulant und stationären Patienten.

- Umkehr der durch Benzodiazepinen hervorgerufenen Analgosedierung bei Kindern mit einem Alter von mehr als 1 Jahr

Intensivmedizin

- Spezifische Aufhebung der zentralen Wirkung von Benzodiazepinen zur Wiederherstellung der spontanen Atmung.

- Diagnose und Behandlung von Intoxikationen oder Überdosierungen nur mit oder hauptsächlich mit Benzodiazepinen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung

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

Flumazenil kann entweder in unverdünnter oder in verdünnter Form Infusion angewendet werden (Hinweise zur Verdünnung vor Anwendung siehe Abschnitt 6.6).

Flumazenil kann auch in Verbindung mit anderen Maßnahmen zur Wiederbelebung eingesetzt werden. Das Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es ist vor der Anwendung visuell zu überprüfen und nur zu verwenden, wenn es klar und praktisch frei von Partikeln ist.

Dosierung

Erwachsene:

Anästhesie

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,2 mg intravenös, verabreicht innerhalb von 15 Sekunden. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden nach der ersten intravenösen Verabreichung der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine weitere Dosis von 0,1 mg injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 1,0 mg wiederholen. Die übliche Dosis liegt im Bereich von 0,3 – 0,6 mg. Je nach verabreichtem Benzodiazepin und den individuellen Gegebenheiten des Patienten kann der Bedarf jedoch im Einzelfall abweichen.

Intensivmedizin

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,2 mg intravenös, verabreicht innerhalb von 15 Sekunden. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden nach der ersten intravenösen Verabreichung der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine weitere Dosis von 0,1 mg injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 2,0 mg, bzw. bis der Patient wach ist, wiederholen.

Bei Wiederauftreten der Sedierung kann eine zweite Bolusinjektion Flumazenil verabreicht werden. Eine intravenöse Infusion mit 0,1 – 0,4 mg/h hat sich ebenfalls als nützlich erwiesen.

Die erforderliche Dosis und Infusionsgeschwindigkeit für das Erreichen des gewünschten Bewusstseinszustands ist individuell anzupassen. Die Infusion kann zusätzlich verabreicht werden bis zu einer Maximaldosis von 2 mg pro Injektion

Falls auch nach wiederholter Dosierung keine eindeutige Wirkung auf Bewusstseinszustand und Atmung festgestellt werden kann, ist eine nicht auf Benzodiazepine zurückzuführende Intoxikation in Betracht zu ziehen.

Alle sechs Stunden ist die Infusion zu unterbrechen, um den Patienten auf eine eventuelle erneute Sedierung zu überprüfen.

Um Entzugssymptome nach Behandlungen mit hohen Dosen von Benzodiazepinen über einen langen Zeitraum auf der Intensivstation zu vermeiden, muss die Flumazenil-Dosis individuell angepasst und die Injektion langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

Da keine Daten zur Anwendung von Flumazenil bei älteren Patienten vorliegen, muss an dieser Stelle hingewiesen werden, dass ältere Patienten in der Regel empfindlicher auf die Wirkung von Arzneimitteln reagieren und mit entsprechender Vorsicht behandelt werden sollten.

Kinder und Jugendliche:

Kinder im Alter über 1 Jahr:

Zur Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung beträgt die empfohlene Initialdosis bei Kindern ab 1 Jahr 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg), über 15 Sekunden intravenös verabreicht. Wenn sich der gewünschte Bewusstseinszustand nach weiteren 45 Sekunden nicht einstellt, kann eine weitere Dosis von 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) verabreicht und bei Bedarf in 60-Sekunden-Intervallen wiederholt werden (bis zu einem Maximum von 4 Dosen), bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 0,05 mg/kg bzw. 1 mg erreicht wird, je nach der niedrigsten Dosis, die injiziert werden kann. Die Dosis ist individuell nach dem Ansprechen des Patienten festzulegen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer wiederholten Gabe von Flumazenil bei erneuter Sedierung bei Kindern vor.

Kinder im Alter unter 1 Jahr:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr vor. Aus diesem Grund ist Flumazenil bei Kindern unter 1 Jahr nur nach strenger Nutzen-Risiko Abwägung anzuwenden.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Flumazenil wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Elimination von Flumazenil verlängern (siehe Abschnitt 5.2); hier wird eine sorgfältige Titration der Dosis empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Flumazenil ist kontraindiziert bei Patienten, denen Benzodiazepine zur Behandlung eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands verabreicht wurden (z.B. intrakranielle Druckregulierung oder Status epilepticus)
- Flumazenil ist kontraindiziert bei Patienten mit Symptomen einer schweren Intoxikation mit zyklischen Antidepressiva (Anfälle, fokale Krämpfe, QRS-Verlängerung, Arrhythmien, Mydriasis, anticholinergische Symptome) Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva kann die Toxizität der Antidepressiva durch die schützende Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden.
Bei autonomen (anticholinergen), motorischen oder kardialen Symptomen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetrazyklika darf Flumazenil nicht angewendet werden, um die Benzodiazepin-Wirkung aufzuheben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Überwachung
Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung einer Benzodiazepine-induzierten Sedierung erhalten, sollen in Abhängigkeit von der Dosis und Wirkungsdauer des verwendeten Benzodiazepins für eine angemessene Zeitspanne auf Symptome der Sedierung, Atemdepression, oder andere residuale Benzodiazepin-Effekte überwacht werden (EKG, Puls, Oxymetrie, Bewusstseinszustand sowie andere Vitalzeichen wie Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck).
Bei Patienten mit einer zugrunde liegenden Leberfunktionsstörung kann es erforderlich sein, diese über einen längeren Zeitraum zu beobachten, da die Wirkung wie oben beschrieben verzögert eintreten kann.
Im Allgemeinen hat Flumazenil eine kürzere Wirkdauer als Benzodiazepine und daher ist eine erneute Sedierung möglich, und der klinische Zustand des Patienten ist weiter engmaschig zu überwachen, wenn möglich auf der Intensivstation, bis die Wirkung von Flumazenil vermutlich abgeklungen ist.

Wenn der Patient nicht aufwacht

Der antagonistische Effekt von Flumazenil richtet sich spezifisch auf die Wirkung von Benzodiazepinen. Deshalb sollte eine weitere Ursache in Betracht gezogen werden, wenn der Patient nicht aufwacht.

Anästhesie

Bei Verwendung in der Anästhesie am Schluss einer Operation soll Flumazenil erst injiziert werden, nachdem sichergestellt wurde, dass die Wirkung peripherer Muskelrelaxantien vollständig abgeklungen ist und keine atemdepressorischen Effekte von Opiaten (Antagonisierung mit Naloxon) mehr vorliegen.

Besondere Patientengruppen/Hochrisiko-Patienten

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko sollten die Vorteile einer Sedierung mit Benzodiazepinen gegenüber dem Risiko eines raschen Aufwachens abgewogen werden. Bei manchen Patienten (z.B. mit Herzproblemen) kann die Aufrechterhaltung einer gewissen Sedierung während der frühen post-operativen Phase einem vollständigen Bewußtsein vorzuziehen sein.

Epilepsiepatienten

Die Anwendung des Antagonisten bei Epileptikern, die über einen längeren Zeitraum mit Benzodiazepinen behandelt wurden, ist nicht empfohlen. Trotz einer gewissen intrinsischen antiepileptischen Wirkung von Flumazenil kann die abrupt antagonisierende Wirkung bei Epileptikern Krampfanfälle auslösen.

Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

Bei Patienten mit schwerem Hirn-Trauma (und / oder instabilem intrakraniellen Druck) soll Flumazenil mit Vorsicht angewendet werden, da die Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung durch Flumazenil zu überschießendem Hirndruckanstieg, Änderung der Hirndurchblutung oder Krämpfen führen kann.

Entzugsserscheinungen

Eine rasche Injektion von Flumazenil in hohen Dosen (über 1 mg) ist bei Patienten, die eine hochdosierte und/oder chronische Behandlung (bis einige Wochen vor Flumazenil Verabreichung) mit Benzodiazepinen erhalten haben, zu vermeiden. In diesen Fällen führt eine rasche Injektion zu Entzugsserscheinungen, Palpitationen, Agitiertheit, emotioneller Labilität sowie leichter Verwirrtheit und sensorischen Störungen.

Bei Patienten, die über einen langen Zeitraum mit Benzodiazepinen in hohen Dosen behandelt wurden, müssen die Vorteile einer Gabe von Flumazenil gegenüber den Risiken der Entzugssymptome abgewogen werden. Falls trotz einer vorsichtigen Dosierung Entzugssymptome auftreten, können 5 mg Diazepam oder 5 mg Midazolam in individuell angepasster Dosis langsam intravenös injiziert werden.

Angst

Bei Patienten, die in der präoperativen Phase Angstzustände zeigen, oder bei Patienten, die bekanntermaßen an chronischen transitorischen Angstzuständen leiden, ist die Flumazenildosis sorgfältig anzupassen.

Postoperative Schmerzen

Allerdings müssen nach größeren Operationen postoperative Schmerzen berücksichtigt werden und es könnte vorzuziehen sein, den Patienten unter leichter Sedierung zu halten.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der potentiellen Gefahr einer erneuten Sedierung und Atemdepression sind Kinder, die zuvor mit Midazolam sediert worden waren, nach der Gabe von Flumazenil mindestens zwei

Stunden lang zu überwachen. Im Falle einer Sedierung mit anderen Benzodiazepinen muss die Dauer der Überwachung gemäß der jeweils erwarteten Wirkungsdauer angepasst werden.

Flumazenil sollte wegen begrenzter Erfahrung bei folgenden Anwendungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden:

- Aufhebung einer Sedierung bei Kindern unter 1 Jahr,
- Behandlung einer Überdosierung bei Kindern
- Wiederbelebung von Neugeborenen
- Aufhebung der dämpfenden Wirkungen von zur Narkoseeinleitung eingesetzten Benzodiazepinen bei Kindern.
- Solange keine ausreichenden Daten vorliegen, ist Flumazenil bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder jünger nicht anzuwenden, es sei denn, die Risiken für den Patienten (vor allem im Falle einer versehentlichen Überdosierung) wurden sorgfältig gegenüber den Vorteilen der Behandlung abgewogen.
- Die Anwendung bei Kindern für andere Indikationen als die Aufhebung einer Sedierung kann aufgrund eines Mangels an kontrollierten Studien nicht empfohlen werden. Dasselbe gilt für Kinder unter 1 Jahr.

Spezielle Patientengruppen:

- Benzodiazepin-Abhängigkeit
Flumazenil wird weder zur Behandlung einer Benzodiazepinabhängigkeit noch zur Steuerung eines protrahierten Benzodiazepin-Abstinenzsyndrom empfohlen.
- Panikstörung
Bei Patienten mit einer Panikstörung in der Vorgeschichte sind nach Anwendung von Flumazenil Panikattacken beobachtet worden.
- Abhängigkeitsanamnese
Aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Benzodiazepintoleranz und –abhängigkeit bei Alkohol- und sonstiger Drogenabhängigkeit sollte Flumazenil bei dieser Population mit Vorsicht angewendet werden.
- Leberinsuffizienz
Da bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Wirkung wie oben beschrieben verzögert auftreten kann, kann ein längerer Überwachungszeitraum erforderlich sein.
- Flumazenil enthält ca. 3,6 mg Natrium pro ml Injektionslösung (18 mg pro 5 ml Ampulle, 36 mg pro 10 ml Ampulle. Dies sollte bei Patienten mit natriumreduzierter Ernährung berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Flumazenil hebt die Wirkungen von Benzodiazepinen durch kompetitive Interaktionen an den Rezeptoren auf: Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepinagonisten wie Zopiclon, Triazolopyridiazine und andere, an den Benzodiazepinrezeptoren werden von Flumazenil ebenfalls aufgehoben. Die Wirkung von anderen Wirkstoffen, die nicht denselben Wirkmechanismus aufweisen, wird nicht beeinflusst. Wechselwirkungen mit anderen zentraldämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil bei versehentlicher Überdosierung eingesetzt wird, da toxische Effekte anderer, gleichzeitig eingenommener, psychotroper Arzneimittel (vor allem trizyklische Antidepressiva) durch das Absinken der Wirkung des Benzodiazepins verstärkt in Erscheinung treten können.

In Verbindung mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam ist keine Veränderung der Pharmakokinetik von Flumazenil beobachtet worden. Die Pharmakokinetik dieser Benzodiazepine wird von Flumazenil nicht beeinflusst.

Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Äthanol und Flumazenil ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Zwar lassen tierexperimentelle Studien nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen, (siehe Abschnitt 5.3), jedoch ist bei der Anwendung in der Schwangerschaft, nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung, Vorsicht geboten, da keine Daten zu möglichen Risiken für den Menschen durch Gabe von Flumazenil in der Schwangerschaft vorliegen. Die Wirkung auf den Foetus wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Die möglichen Vorteile einer Anwendung während der Schwangerschaft sind gegen die möglichen Risiken für den Foetus abzuwiegen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei einer Verwendung von Flumazenil während der Stillzeit, ist das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen.

Fertilität:

Siehe Abschnitt 5.3

Notfallanwendung:

Die parenterale Verabreichung von Flumazenil in **Notfällen** ist während der Schwangerschaft und 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 mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung von gefährlichen Verrichtungen, die volle geistige Aufmerksamkeit erfordern (z.B. Bedienen von Maschinen, Lenken von Kraftfahrzeugen) absehen, da die Wirkung des ursprünglich eingenommenen oder verabreichten Benzodiazepins erneut auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden nach Systemorganklassen und Häufigkeit anhand folgender Kategorien eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. Anaphylaxie können auftreten.
--	--

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i> Häufig: Gelegentlich: Nicht bekannt:	Angst*, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit. Furcht* Psychische Veränderungen, Euphorie, Ruhelosigkeit, anormales Weinen, aggressive Reaktionen, Panikattacken** Entzugserscheinungen: Agitiertheit*, Angstgefühl*, emotionale Labilität, Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i> Häufig: Gelegentlich: Nicht bekannt:	Kopfschmerzen, Schwindel, Agitiertheit*, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Parästhesie Generalisierte Krämpfe, Krampfanfälle (insbesondere bei Patienten mit bestehender Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung, insbesondere nach Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder Mischintoxikationen) unwillkürliche Bewegungen
<i>Augenerkrankungen</i> Häufig:	Diplopie, Strabismus, verstärkter Tränenfluss.
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> Gelegentlich:	Hörstörungen
<i>Herzerkrankungen</i> Häufig: Gelegentlich:	Palpitationen* Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen
<i>Gefäßerkrankungen</i> Häufig:	Flush, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, vorübergehend erhöhter Blutdruck (beim Aufwachen).
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten, Verstopfung der Nase, Schmerzen in der Brust.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Sehr häufig: Häufig:	Übelkeit (während der Anästhesie). Erbrechen (während der Anästhesie), Schluckauf.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> Häufig: Gelegentlich: Nicht bekannt:	Schwitzen Blässe Gesichtsrotung

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle.
Gelegentlich:	Schüttelfrost.
Nicht bekannt:	Verstärktes Schmerzgefühl, Gewichtszunahme

*: nach rascher Injektion, keine Behandlung erforderlich

Bei Patienten, die über längere Zeit Benzodiazepine erhalten haben, kann Flumazenil Entzugserscheinungen auslösen. Die Symptome sind: Spannungszustände, Unruhe, Angst, emotionale Labilität, Verwirrtheit, Wahrnehmungsstörungen, Halluzinationen, Tremor und Krämpfe.

Die rasche Injektion von Flumazenil in hohen Dosen (über 1 mg) sollte bei Patienten, die mit hohen Benzodiazepin-Dosen und/oder über lange Zeit mit Benzodiazepinen behandelt wurden, vermieden werden. Die rasche Injektion kann in diesen Fällen Entzugserscheinungen auslösen. Dazu gehören Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

** Bei Patienten mit der Anamnese einer Panikerkrankung kann Flumazenil Panikattacken auslösen.

Kinder und Jugendliche:

Im Allgemeinen unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil bei Kindern nicht erheblich von dem bei Erwachsenen. Bei Verwendung von Flumazenil zur Aufhebung einer Sedierung können bei Kindern zusätzlich abnormales Weinen, Unruhe und aggressive Reaktionen auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich akuter Überdosierungen mit Flumazenil vor.

Es existiert kein spezielles Antidot für Flumazenil.

Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen; dies inkludiert Überwachung der Vitalfunktionen und Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Selbst bei Gaben von höheren als den empfohlenen Dosen (bis 100 mg i.v.) wurden keine Überdosierungssymptome beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote.
ATC-Code: V03A B25

Wirkmechanismus

Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil ist ein Benzodiazepin-Antagonist, der die Wirkung von Präparaten, die ihre Wirkung über den Benzodiazepinrezeptor entfalten, durch kompetitive Hemmung aufhebt.

Eine Neutralisation von paradoxen Reaktionen durch Benzodiazepine ist beobachtet worden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Tierversuch wurden die Wirkungen von Substanzen, die keine Wirkung für den Benzodiazepinrezeptor aufweisen (z.B. Barbiturate, GABA-Mimetika und Adenosin-Rezeptor-Agonisten) von Flumazenil nicht beeinträchtigt. Die Nicht-Benzodiazepinagonisten wie Zyklopyrrolone (z.B. Zopiclon) und Triazolpyridazine wurden blockiert. Die hypnosedativen Wirkungen der Benzodiazepine werden nach intravenöser Verabreichung von Flumazenil schnell blockiert (innerhalb 1-2 Minuten) und können innerhalb der folgenden Stunden allmählich von neuem auftreten, je nach Differenz der Eliminationshalbwertszeiten von Agonist und Antagonist. Flumazenil entfaltet möglicherweise eine schwache agonistische, antikonvulsive Eigenwirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Tieren löste Flumazenil nach einer langen Behandlungsdauer Entzugserscheinungen einschließlich Krämpfen aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Flumazenil ist eine schwache lipophile Base, die zu etwa 50% an Plasmaproteine gebunden wird, zwei Drittel davon an Albumin. Flumazenil weist eine ausgedehnte Verteilung im extravaskulären Raum auf. Die Plasmakonzentration von Flumazenil nimmt während der Distributionsphase mit einer Halbwertszeit von 4 – 15 Minuten ab. Das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (V_{ss}) beträgt 0,9 – 1,1 Liter pro kg.

Biotransformation

Flumazenil wird zu einem hohen Anteil im Leberstoffwechsel abgebaut. Die Carboxylsäure als Hauptmetabolit wurde im Plasma (in freier Form) sowie im Urin (in freier Form und gebundener Form) nachgewiesen.

In pharmakologischen Untersuchungen wurde dieser Hauptmetabolit weder als Benzodiazepinagonist noch als –antagonist nachgewiesen.

Ausscheidung

Es wird praktisch kein unverändertes Flumazenil mit dem Urin ausgeschieden, was auf einen vollständigen metabolischen Abbau des Wirkstoffes hinweist. Bei Versuchen mit radioaktiv markiertem Wirkstoff erfolgte die vollständige Elimination innerhalb von 72 Stunden, wobei 90 - 95% der Radioaktivität im Urin und 5 - 10% im Stuhl nachgewiesen wurden. Flumazenil zeichnet sich durch eine rasche Elimination mit einer Halbwertszeit von 40 - 80 Minuten aus. Die Gesamtplasma-Clearance des Wirkstoffes von Flumazenil beträgt 0,8 – 1,0 Liter pro Stunde pro kg und beruht fast ausschließlich auf den Leberstoffwechsel.

Die Pharmakokinetik von Flumazenil verhält sich im therapeutischen Bereich und oberhalb davon bis 100 mg dosisproportional.

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerwiegender Leberinsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil im Vergleich zu Gesunden um 70 - 210% verlängert und die totale Clearance um 57 - 74% geringer.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Flumazenil wird durch Niereninsuffizienz oder Hämodialyse nicht wesentlich beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern über 1 Jahr ist die Eliminationshalbwertszeit etwas kürzer und variiert mehr als bei Erwachsenen und liegt bei durchschnittlich 40 Minuten (normalerweise im Bereich zwischen 20 - 75 Minuten). Clearance und Verteilungsvolumen, umgerechnet auf das Körpergewicht, weisen ähnliche Werte wie bei Erwachsenen auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Behandlung mit Flumazenil in der späten pränatalen sowie der peri – und postnatalen Phase führte bei Rattenjungen zu Verhaltensänderungen und einer Zunahme der Benzodiazepinrezeptordichte im Hippocampus. Diesem Befund wird bei der vorgeschriebenen kurzen Anwendungsdauer des Medikaments keine Relevanz beigemessen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat
Essigsäure 1%
Natriumchlorid
Natriumhydroxidlösung 0.1%
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit nach Öffnen:

Die Injektionslösung muss sofort nach Öffnen verbraucht werden.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität des verdünnten Arzneimittels wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Gründen ist die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Wenn das verdünnte Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, fallen Lagerungsdauer und –umstände bis zur Anwendung unter die Verantwortung des Anwenders. Die Dauer der Lagerung sollte normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8°C nicht übersteigen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 5 bzw. 10 Ampullen (farbloses Glas Typ I, OPC (one point cut) Ampullen, mit blauem Punkt) mit je 5 ml bzw. 10 ml Injektionslösung/ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Lösung ist wegzuerwerfen.

Wenn Flumazenil als Infusion gegeben werden soll, muss es zuvor verdünnt werden. Für die Verdünnung von Flumazenil sind ausschließlich physiologische Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%), Glucoselösung 50 mg/ml (5%) oder Ringer`s Lösung (8,6 g NaCl, 0,3 g KCl und 0,33 g CaCl₂/l) zu verwenden.

Die Kompatibilität von Flumazenil mit anderen Injektionslösungen ist nicht untersucht.

Intravenöse Infusionslösungen sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Wien, Österreich
Tel.-Nr.: + 431- 7860386-0
Fax-Nr.: + 431- 7860386-20
E-mail: medical@pharmaselect.com

Vertrieb:

Meduna Arzneimittel GmbH
Weissenburger Str. 28
D-63739 Aschaffenburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

70413.00.00

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

20.03.2009 / 29.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

04/2024