

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Flumazenil Teva® ist intravenös von einem Anästhesisten oder einem erfahrenen Arzt anzuwenden.

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

Flumazenil Teva® kann in Kombination mit anderen Wiederbelebungsmaßnahmen angewendet werden.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es muss vor der Anwendung visuell geprüft werden

und darf nur angewendet werden, wenn die Lösung klar und praktisch frei von Teilchen ist.

ErwachseneAnästhesie

Die empfohlene 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 Flumazenil injiziert werden. Dieses Vorgehen kann alle 60 Sekunden bis zu einer Maximaldosis von 1 mg wiederholt werden. Die üblicherweise erforderliche Dosis liegt im Bereich von 0,3 bis 0,6 mg Flumazenil; je nach den individuellen Gegebenheiten des Patienten und dem angewendeten Benzodiazepin kann sie jedoch variieren.

Intensivmedizin

Die empfohlene 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 Flumazenil injiziert werden. Dieses Vorgehen kann alle 60 Sekunden bis zu einer Maximaldosis von 2 mg wiederholt werden. Bei Wiederauftreten der Sedierung kann eine intravenöse Infusion von 0,1 bis 0,4 mg/h hilfreich sein.

Die Infusionsgeschwindigkeit muss individuell so angepasst werden, dass der erwünschte Bewusstseinsgrad erreicht wird.

Wenn nach mehrfacher Anwendung keine eindeutige Wirkung auf den Bewusstseinsgrad und die Atmung erzielt wurde, ist eine nicht auf Benzodiazepine zurückzuführende Intoxikation in Betracht zu ziehen.

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

Um Entzugssymptome bei Patienten, die auf der Intensivstation langfristig mit hoch dosierten Benzodiazepinen behandelt werden, zu vermeiden, muss die Flumazenil-Dosis individuell titriert werden und die Injektion muss langsam erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen:

Es stehen keine Daten zur Anwendung von Flumazenil bei älteren Menschen zur Verfügung. Es muss jedoch bedacht werden, dass diese Population generell empfindlicher auf Arzneimittelwirkungen reagiert und mit entsprechender Vorsicht behandelt werden muss.

Kinder über 1 Jahr:

Zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine induzierten Sedierung beträgt die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern > 1 Jahr 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) und wird intravenös über 15 Sekunden verabreicht. Wenn der gewünschte Bewusstseinsgrad nach Abwarten weiterer 45 Sekunden nicht erreicht wird, kann eine weitere Injektion mit 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) verabreicht werden und falls erforderlich in Abständen von 60 Sekunden wiederholt werden (maximal 4-mal), bis eine Gesamtdosis von maximal 0,05 mg/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.

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination von Flumazenil verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird eine sorgfältige Dosistitration empfohlen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Flumazenil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die zur Beherrschung einer potenziell lebensbedrohlichen Situation (z. B. Kontrolle von intrakraniell Druck oder eines Status epilepticus) Benzodiazepine erhalten.
- Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und trizyklischen und/oder tetrazyklischen Antidepressiva kann die Toxizität der Antidepressiva durch die schützende Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden. Bei autonomen (anticholinergen), neurologischen (motorischen Störungen) oder kardiovaskulären Symptomen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetrazyklika darf daher Flumazenil nicht zur Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Patient muss über einen ausreichenden Zeitraum überwacht werden (EKG, Puls, Oxymetrie, Bewusstseinsgrad und andere Vitalparameter wie Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck).

Flumazenil hebt spezifisch die Wirkung von Benzodiazepinen auf. Erlangt der Patient das Bewusstsein nicht, muss daher eine andere Ätiologie in die Überlegungen einbezogen werden.

Bei einer Anwendung am Ende eines Eingriffs soll Flumazenil nicht angewendet werden, bevor die Wirkung des peripheren Muskelrelaxans ganz abgeklungen ist.

Da die Wirkung von Flumazenil normalerweise kürzer anhält als die von Benzodiazepinen und somit eine erneute Sedierung eintreten kann, muss der Patient unter engmaschiger Überwachung bleiben, vorzugsweise auf der Intensivstation, bis die Wirkung von Flumazenil vermutlich abgeklungen ist.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko müssen die Vorteile einer Sedierung mit Benzodiazepinen gegen die Nachteile einer raschen Wiedererlangung des Bewusstseins abgewogen werden. Bei manchen Patienten (z. B. solchen mit Herzproblemen) kann die Aufrechterhaltung einer gewissen Sedierung

Flumazenil Teva® 0,1 mg/ml Injektionslösung

TEVA

einem vollständigen Aufwachen vorzuziehen sein.

Eine rasche Injektion von hohen Flumazenil-Dosen (über 1 mg) ist bei Patienten, die dauerhaft mit Benzodiazepinen behandelt werden, zu vermeiden, da dies zu Entzugssymptomen führen kann.

Bei Patienten, die präoperativ unter Angst leiden oder die anamnestisch dauerhaft oder zeitweilig unter Angst gelitten haben, muss die Flumazenil-Dosis vorsichtig angepasst werden.

Postoperative Schmerzen sind zu berücksichtigen.

Bei Patienten, die über einen langen Zeitraum mit hoch dosierten Benzodiazepinen behandelt wurden, müssen die Vorteile einer Anwendung von Flumazenil gegen das Risiko von Entzugssymptomen abgewogen werden. Wenn trotz sorgfältiger Dosierung Entzugssymptome auftreten, sollte eine individuell angepasste Dosis von 5 mg Diazepam oder 5 mg Midazolam langsam intravenös injiziert werden.

Bei Kindern, die zuvor mit Midazolam sediert wurden, besteht die Möglichkeit einer erneuten Sedierung und Atemdepression. Sie müssen daher nach einer Anwendung von Flumazenil mindestens 2 Stunden lang überwacht werden. Bei einer Sedierung mit anderen Benzodiazepinen ist der Zeitraum der Überwachung der zu erwartenden Wirkungsdauer anzupassen.

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.

Es wird nicht empfohlen, Flumazenil bei Kindern für andere Anwendungsgebiete als die Aufhebung einer Sedierung anzuwenden, da hierfür keine kontrollierten Studien verfügbar sind. Das Gleiche gilt für Kinder unter 1 Jahr.

Die Anwendung des Antagonisten wird bei Patienten mit Epilepsie, die über einen längeren Zeitraum mit Benzodiazepinen behandelt wurden, nicht empfohlen. Flumazenil verfügt zwar über intrinsische antiepileptische Eigenschaften, die abrupte antagonisierende Wirkung kann jedoch bei Epileptikern zu Krampfanfällen führen.

Bei Patienten mit schweren Hirnschädigungen (und/oder instabilem intrakraniell Druck), die Flumazenil zur Aufhebung der Wirkungen von Benzodiazepinen erhalten, kann eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks eintreten.

Flumazenil wird nicht zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit oder zur Behandlung von 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 häufig

ger vorkommen, ist Flumazenil in dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden.

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/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Flumazenil hebt die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen durch kompetitive Interaktion auf der Stufe der Rezeptoren auf: Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepin-Agonisten, die über den Benzodiazepin-Rezeptor wirken wie Zopiclon, Triazolopyridazin und anderen, werden von Flumazenil ebenfalls antagonisiert. Flumazenil blockiert jedoch die Wirkung von Arzneimitteln nicht, die nicht über diesen Weg wirksam sind. Wechselwirkungen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Flumazenil bei einer versehentlichen 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 war keine Veränderung der Pharmakokinetik von Flumazenil bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam zu beobachten. Flumazenil beeinflusst die Pharmakokinetik dieser Benzodiazepine nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zwar lassen tierexperimentelle Studien nicht auf Embryotoxizität oder Teratogenität schließen, jedoch liegen keine Daten zu möglichen Risiken für den Menschen durch eine Gabe von Flumazenil in der Schwangerschaft vor (siehe Abschnitt 5.3). Daher darf Flumazenil während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für den Patienten das mögliche Risiko für den Fetus überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Daher ist das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen, wenn Flumazenil während der Stillzeit angewendet wird.

Für eine notfallmäßige Anwendung von Flumazenil während der Schwangerschaft und Stillzeit besteht keine Kontraindikation.

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

Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung einer durch Benzodiazepine induzierten Sedierung erhalten haben, sind anzuhalten, mindestens 24 Stunden lang weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen noch Aktivitäten auszuüben, die körperlich oder seelisch belastend sind, da die Benzodiazepin-Wirkungen wieder auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden in der unten stehenden Tabelle nach den Häufigkeiten gemäß MedDRA-Konventionen aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad genannt.

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

Bei Patienten, die langfristig mit Benzodiazepinen behandelt wurden, kann Flumazenil Entzugssymptome hervorrufen. Folgende Symptome können auftreten: Spannungszustände, Agitiertheit, Angst, Verwirrtheit, Halluzinationen, Tremor und Krampfanfälle.

Im Allgemeinen unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil bei Kindern nicht wesentlich von dem 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Auch nach intravenöser Anwendung von 100 mg waren keine Symptome einer Überdosierung zu beobachten, die auf Flumazenil zurückzuführen wären.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote
ATC-Code: V03AB25

Das Imidazobenzodiazepin Flumazenil ist ein Benzodiazepin-Antagonist, der über kompetitive Hemmung die Effekte von Substanzen, die ihre Wirkung über den Benzodiazepin-Rezeptor entfalten, blockiert. Eine Neutralisation von paradoxen Reaktionen durch Benzodiazepine ist beobachtet worden.

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 schlaffördernd-sedierenden Wirkungen der Benzodiazepine werden nach

Organsystem Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems häufig	allergische Reaktion
psychiatrische Erkrankungen häufig	Angst*, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit
Erkrankungen des Nervensystems häufig gelegentlich	Schwindel, Kopfschmerzen, Agitiertheit*, Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Parästhesien Krampfanfälle (bei Patienten, die an Epilepsie oder schwerer Leberinsuffizienz leiden, vor allem nach einer langfristigen Behandlung mit Benzodiazepinen oder Missbrauch mehrerer Arzneimittel)
Augenerkrankungen häufig	Diplopie, Strabismus, gesteigerter Tränenfluss
Erkrankungen des Ohrs gelegentlich	Hörstörungen
Herzerkrankungen häufig gelegentlich	Palpitationen* Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen
Gefäßerkrankungen häufig	Flush, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, vorübergehende Blutdruckerhöhung (beim Erwachen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums gelegentlich	Dyspno, Husten, verstopfte Nase, Schmerzen im Brustkorb
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sehr häufig häufig	Übelkeit (während der Narkose) Erbrechen (während der Narkose), Schluckauf
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes häufig	Schwitzen
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort häufig gelegentlich	Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle Schüttelfrost

* nach einer schnellen Injektion, eine Behandlung ist nicht erforderlich

intravenöser Anwendung rasch blockiert (innerhalb von 1–2 Minuten). Bedingt durch eine unterschiedliche Eliminationszeit von Agonist und Antagonist kann die Wirkung nach mehreren Stunden zurückkehren. Flumazenil vermag 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 ist eine schwach lipophile Base. Es ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden, davon zu zwei Dritteln an Albumin. Flumazenil ist im Extravasalraum weit reichend verteilt. In der Verteilungsphase sinkt die Plasmakonzentration von Flumazenil mit einer Halbwertszeit von 4–15 Minuten. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (Fließgleichgewicht) (Vss) beträgt 0,9 bis 1,1 l/kg.

Metabolisierung

Flumazenil wird hauptsächlich über hepatische Metabolisierung eliminiert. Es hat sich gezeigt, dass der Carboxylsäuremetabolit

sowohl im Plasma (in freier Form) als auch im Urin (in freier und konjugierter Form) der wichtigste Metabolit ist.

In pharmakologischen Tests war dieser Metabolit weder als Benzodiazepin-Agonist noch als -Antagonist wirksam.

Elimination

Es wird nahezu kein unverändertes Flumazenil über den Urin ausgeschieden. Das lässt auf einen kompletten metabolischen Abbau des Wirkstoffs im Körper schließen. Radioaktiv markiertes Arzneimittel wird innerhalb von 72 Stunden vollständig eliminiert, 90 bis 95 % der Radioaktivität findet sich im Urin, 5 bis 10 % im Stuhl. Die Elimination verläuft rasch, wie an der kurzen Halbwertszeit von 40 bis 80 Minuten ersichtlich. Die Gesamtplasmaclearance von Flumazenil beträgt 0,8 bis 1,0 l/Minute/kg, sie lässt sich nahezu ausschließlich auf die hepatische Metabolisierung zurückführen.

Die Pharmakokinetik von Flumazenil verläuft innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs und bis zu einer Dosis von 100 mg dosisproportional.

Die Einnahme einer Mahlzeit während einer intravenösen Infusion von Flumazenil führte

zu einer 50%igen Zunahme der Clearance, vermutlich auf Grund des postprandialen Anstiegs der Leberdurchblutung.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Ältere Menschen

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die Halbwertszeit von Flumazenil verlängert (Anstieg um 70 bis 210 %) und die Gesamtclearance ist geringer (zwischen 57 und 74 %) als bei gesunden Freiwilligen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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 über einem Jahr ist die Eliminationshalbwertszeit kürzer und die Variabilität höher als bei Erwachsenen und beträgt etwa 40 Minuten bei einer Spanne von 20 bis 75 Minuten. Clearance und Verteilungsvolumen gleichen auf Grundlage von Kilogramm Körpergewicht der 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 %
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 dem ersten Öffnen

Nach dem ersten Öffnen 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

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

TEVA

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.

Lagerungsbedingungen 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.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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.

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

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt