

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 1
---	---	--------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flumazenil hameln 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 0,1 mg flumazenil
1 ampul met 5 ml bevat 0,5 mg flumazenil.
1 ampul met 10 ml bevat 1 mg flumazenil.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 3,7 mg natrium per ml flumazenil oplossing voor injectie / infusie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie.

Een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flumazenil is geïndiceerd voor de gehele of gedeeltelijke opheffing van de centrale sederende effecten van benzodiazepinen. In dit kader kan het gebruikt worden in de anesthesie en de intensive care in de volgende situaties:

Bij anesthesie:

- Beëindiging van hypnosedatieve effecten bij algehele anesthesie, geïnduceerd en/of onderhouden door benzodiazepinen bij klinische patiënten.
- Antagoneren van sedatie door benzodiazepinen bij kortdurende diagnostische en therapeutische ingrepen bij poliklinische en klinische patiënten.
- Voor het opheffen van bewustzijnsverlaging veroorzaakt door benzodiazepinen bij kinderen ouder dan 1 jaar.

Bij intensive care:

- Voor de specifieke opheffing van de centrale effecten van benzodiazepinen, om de spontane ademhaling te herstellen.
- Voor de diagnose en behandeling bij intoxicaties of overdosering met alleen of voornamelijk benzodiazepinen (zie rubriek 4.4).

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 2
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL	

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

Anesthesie

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,2 mg, intraveneus toe te dienen over 15 seconden. Indien de gewenste mate van bewustzijn niet binnen 60 seconden bereikt wordt, kan een verdere dosis van 0,1 mg worden geïnjecteerd en herhaald worden met intervallen van 60 seconden, tot een maximum dosis van 1,0 mg. De gebruikelijke dosering is 0,3 tot 0,6 mg, maar kan afwijken afhankelijk van de kenmerken van de patiënt en de benzodiazepine die wordt gebruikt.

Intensive Care

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,3 mg, intraveneus toegediend. Indien de gewenste mate van bewustzijn niet binnen 60 seconden bereikt wordt, kan een verdere dosis van 0,1 mg worden geïnjecteerd en herhaald worden met intervallen van 60 seconden, tot een totale dosis van 2 mg of tot de patiënt wakker wordt. Indien er opnieuw sufheid optreedt, kan eventueel een tweede bolusinjectie met flumazenil worden gegeven. Een intraveneus infuus van 0,1 – 0,4 mg/uur kan nuttig zijn. De dosering en toedieningssnelheid van het infuus dienen individueel te worden bepaald, om de gewenste mate van bewustzijn te bereiken.

Indien er geen aanzienlijke verbetering in bewustzijn of ademhalingsfunctie wordt verkregen na herhaalde doseringen flumazenil, moet worden uitgegaan van een non-benzodiazepine etiologie.

De infusie dient elke 6 uur onderbroken te worden om te controleren of resedatie plaatsvindt.

Om ontweningsverschijnselen te voorkomen bij patiënten, die gedurende een lange periode op de intensive care werden behandeld met hoge doseringen benzodiazepinen, moet de dosering flumazenil individueel worden getitreerd en moet de injectie langzaam worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Speciale Populaties

Ouderen

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van flumazenil bij ouderen, maar men dient in gedachten te houden dat deze populatie over het algemeen gevoeliger is voor de effecten van medicijnen en met voorzichtigheid behandeld dient te worden.

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen

Aangezien flumazenil voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd, is zorgvuldige titratie van de dosering aanbevolen bij patiënten met een verstoring van de leverfunctie. Aanpassing van de dosering is niet nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 3
---	---	--------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 1 jaar

Voor het opheffen van de bewustzijnsverlaging ("conscious sedation"), veroorzaakt door benzodiazepinen, bij kinderen > 1 jaar bedraagt de aanbevolen initiële dosering 0,01 mg/kg (tot 0,2 mg), intraveneus toe te dienen over 15 seconden. Als de gewenste bewustzijnsgraad niet wordt bereikt na een wachtperiode van 45 seconden, kan een volgende injectie van 0,01 mg/kg worden toegediend (tot 0,2 mg) en worden herhaald met een interval van 60 seconden, waar noodzakelijk, (maximaal 4 keer) tot een maximale totale dosis van 0,05 mg/kg of 1 mg, afhankelijk welke de laagste is. De dosis dient geïndividualiseerd te worden op basis van de respons van de patiënt. Geen gegevens zijn beschikbaar over de veiligheid en de effectiviteit van herhaalde toediening van flumazenil bij kinderen voor resedatie.

Kinderen jonger dan 1 jaar

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van flumazenil bij kinderen jonger dan 1 jaar. Daarom dient flumazenil alleen toegediend te worden aan kinderen jonger dan 1 jaar indien de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de eventuele risico's voor de patiënt.

Wijze van toediening

Flumazenil dient intraveneus toegediend te worden door een anesthesist of een arts die ervaring heeft met anesthesie.

Flumazenil kan als infusie worden toegediend (voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6).

Flumazenil kan worden toegediend terwijl andere reanimatiemaatregelen worden genomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die benzodiazepinen toegediend krijgen voor het onder controle houden van een mogelijk levensbedreigende situatie (b.v. het onder controle houden van de intracraniale druk of status epilepticus).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik bij kinderen in andere indicaties dan het opheffen van "conscious sedation" wordt niet aanbevolen omdat er geen gecontroleerde studies beschikbaar zijn. Totdat er voldoende gegevens beschikbaar komen, moet flumazenil bij kinderen van 1 jaar en jonger alleen toegediend worden, indien de risico's voor de patiënt (vooral in geval van accidentele overdosis) afgewogen zijn tegen de voordelen van de therapie.

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 4
---	---	--------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

- Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kan de eliminatie vertraagd zijn.
- De patiënt moet gedurende een geschikte periode bewaakt worden, gebaseerd op de dosis en de duur van het effect van de toegepaste benzodiazepine (ECG, pols, oxymetrie, waakzaamheid en andere belangrijke parameters zoals hartslag, ademhaling en bloeddruk).
- Het antagonistische effect van flumazenil is specifiek voor benzodiazepinen. Er valt dan ook geen effect te verwachten, indien het niet-wakker-worden veroorzaakt wordt door andere middelen.
- Indien flumazenil in de anesthesiologie aan het einde van de operatie wordt toegediend, moet het niet gegeven worden totdat de effecten van de perifere spierverslappers volledig teniet zijn gedaan.
- Omdat de werking van flumazenil meestal korter duurt dan die van benzodiazepinen en er daardoor opnieuw sedatie kan optreden, moet de patiënt klinisch bewaakt worden, bij voorkeur op de intensive care afdeling, totdat flumazenil vermoedelijk is uitgewerkt.
- In patiënten met een hoog risico moeten de voordelen van een door benzodiazepine veroorzaakte sedatie afgewogen worden tegen de risico's van een snel ontwaken. Bij patiënten (b.v. met cardiale problemen) kan het handhaven van een bepaalde mate van sedatie gunstiger zijn dan volledig wakker zijn.
- Snelle injectie van flumazenil moet voorkomen worden. Bij patiënten die met een hoge dosering van en/of chronisch behandeld zijn geweest met benzodiazepinen en bij wie de behandeling beëindigd is in de weken voorafgaand aan de toediening van flumazenil, veroorzaakte snelle injectie van doses van 1 mg of hoger ontwenningsverschijnselen, waaronder palpitaties, agitatie, angstgevoelens, emotionele labiliteit, lichte verwarring en zintuigstoornissen.
- Bij patiënten die in het pre-operatieve stadium angstig zijn of bij patiënten waarvan het bekend is dat ze lijden aan chronische of voorbijgaande angst, moet de dosering van flumazenil voorzichtig worden aangepast.
- Er moet na ingrijpende chirurgie rekening worden gehouden met post-operatieve pijn. Het kan de voorkeur hebben de patiënt licht gesedeerd te houden.
- Bij patiënten die gedurende lange tijd met hoge doseringen benzodiazepinen behandeld worden, moeten de voordelen van het gebruik van flumazenil voorzichtig worden afgewogen tegen het risico van onttrekkingsverschijnselen. Als ontwenningsverschijnselen ondanks nauwkeurig doseren toch optreden, moet individueel getitreerde lage dosering van benzodiazepinen (diazepam of midazolam) door middel van een langzame intraveneuze injectie worden toegediend.
- Vanwege de mogelijkheid van resedatie en ademhalingsdepressie moeten kinderen, die eerder gesedeerd zijn geweest met midazolam, tenminste 2 uur na de toediening van flumazenil bewaakt worden. In het geval, dat sedatie met andere benzodiazepinen heeft plaatsgevonden, moet de bewakingstijd worden aangepast aan de te verwachten duur.
- Het gebruik van de antagonist wordt afgeraden bij patiënten met epilepsie, die gedurende lange tijd met benzodiazepinen behandeld zijn. Hoewel flumazenil enig intrinsiek anti-epileptisch effect bezit, kan het abrupte antagoneeren bij patiënten met epilepsie convulsies induceren.

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 5
---	---	--------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

- Bij patiënten met ernstig hersenletsel (en/of instabiele intracraniale druk) die worden behandeld met flumazenil – om de effecten van benzodiazepinen te antagoneeren – kan een verhoogde intracraniale druk ontstaan.
- Speciale voorzorgen zijn vereist bij gebruik van flumazenil, indien sprake is van overdosering met meerdere geneesmiddelen. In het bijzonder bij een intoxicatie met benzodiazepinen en cyclische antidepressiva kunnen bepaalde toxische effecten zoals convulsies en hartritme stoornissen, die door deze antidepressiva worden veroorzaakt maar bij gelijktijdige inname van benzodiazepinen minder tot uiting komen, verergeren door het geven van flumazenil.
- Patiënten die flumazenil ontvangen voor het opheffen van de effecten van benzodiazepine, dienen te worden gecontroleerd op het opnieuw optreden van sedatie, respiratoire depressie of andere resterende benzodiazepine effecten gedurende een bepaalde periode, die is gebaseerd op de dosis en de duur van het effect van de toegepaste benzodiazepine. Omdat patiënten met onderliggende nierfunctiestoornissen een vertraagd effect kunnen ondervinden zoals hierboven beschreven, kan een langere observatieperiode nodig zijn.
- Flumazenil wordt niet aanbevolen voor de behandeling van benzodiazepine-afhankelijkheid of voor de behandeling van langdurige benzodiazepine-abstinentie-syndromen.
- Paniekaanvallen zijn gemeld na gebruik van flumazenil in patiënten met paniekstoornissen in de anamnese.
- Vanwege de verhoogde frequentie van benzodiazepine-tolerantie en afhankelijkheid bij patiënten met alcohol- en andere verslavingen is voorzichtigheid geboden bij toediening van flumazenil aan deze populatie.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 3,7 mg natrium per ml flumazenil oplossing voor injectie / infusie.

- Elke 5 ml ampul bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
- Elke 10 ml ampul bevat 37 mg natrium, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Flumazenil antagoneert de centrale effecten van benzodiazepinen door middel van competitieve verdringing op receptor-niveau: de effecten van niet-benzodiazepine-agonisten die via de benzodiazepine-receptor werken, zoals zopiclon, triazolopyridazine en andere, worden ook door flumazenil geantagoneerd. Flumazenil blokkeert echter niet het effect van middelen die niet via deze route werken. Interactie met andere middelen die het centrale zenuwstelsel remmen zijn niet bekend. Bijzondere voorzichtigheid is noodzakelijk indien flumazenil gebruikt wordt in het geval van accidentele overdosering, daar bij gelijktijdige inname de toxische effecten van andere psychotrope middelen (vooral tricyclische antidepressiva) verhoogd kunnen worden met het verdwijnen van de benzodiazepine werking. Er is geen verandering van de farmacokinetiek van flumazenil waargenomen in combinatie met de

benzodiazepinen midazolam, flunitrazepam en lormetazepam. Flumazenil heeft geen invloed op de farmacokinetiek van deze benzodiazepinen.
Er is geen farmacokinetische interactie tussen ethanol en flumazenil

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van flumazenil tijdens de zwangerschap en borstvoeding in noodgevallen is niet gecontra-indiceerd.

Zwangerschap

Flumazenil dient alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap indien de mogelijke voordelen voor de patiënt groter zijn dan de potentiële risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of flumazenil uitgescheiden wordt in de moedermelk. Daarom dient de borstvoeding gedurende 24 uur onderbroken te worden wanneer flumazenil gebruikt wordt tijdens de lactatie.

Vruchtbaarheid

Hoewel studies bij dieren geen bewijs van embryotoxiciteit of teratogeniciteit hebben aangetoond, is het mogelijke risico voor de mens veroorzaakt door flumazenil gedurende zwangerschap niet vastgesteld (zie 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die flumazenil toegediend hebben gekregen om de effecten van benzodiazepine sedatie te beëindigen, dienen gewaarschuwd te worden om gedurende ten minste 24 uur geen auto te rijden, machines te bedienen of andere activiteiten die lichamelijke of geestelijke inspanning vragen uit te voeren, omdat het effect van het eerder toegediende benzodiazepine terug kan komen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen geassocieerd met flumazenil verdwijnen gewoonlijk snel zonder dat er een bijzondere behandeling nodig is.

Frequentie categorieën zijn vastgesteld volgens de volgende conventie:

Zeer vaak	≥ 1/10
Vaak	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms	≥ 1/1.000 tot < 1/100
Zelden	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
Zeer zelden	< 1/10.000
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 7
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL	

De onderstaande ongewenste bijwerkingen zijn gemeld.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reacties

Zelden Ernstige hypergevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie)

Psychische stoornissen

Vaak: Angstgevoelens*, emotionele labiliteit, slapeloosheid, slaperigheid

Soms: Angst

Onbekend: ontwenningverschijnselen (bijvoorbeeld agitatie, angstgevoelens, emotionele labiliteit, verwardheid, zintuigstoornissen, tachycardie, duizeligheid, zweten), volgend op snelle injectie van doses van 1 mg of hoger bij patiënten die met een hoge dosering van en/of chronisch behandeld zijn met benzodiazepinen en bij wie de behandeling beëindigd is in de weken voorafgaand aan de toediening van flumazenil (zie rubriek 4.4), paniekaanvallen (bij patiënten met een geschiedenis van paniekreacties), abnormaal huilen, agitatie, agressieve reacties (het bijwerkingenprofiel bij kinderen is over het algemeen gelijk aan dat bij volwassenen). Bij gebruik van flumazenil voor het opheffen van bewustzijnsverlaging zijn abnormaal huilen, agitatie en agressieve reacties gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Vertigo, hoofdpijn, agitatie*, tremor, droge mond, hyperventilatie, spraakstoornis, paresthesieën

Soms: Convulsies (bij patiënten die aan epilepsie of aan ernstige leverinsufficiëntie lijden, vooral na een langdurige behandeling met benzodiazepinen of na misbruik met meerdere geneesmiddelen zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Vaak: Diplopie, strabismus, verhoogde traanvloed

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Slecht horen

Hartaandoeningen

Vaak: Hartkloppingen*

Soms: Trachycardie of bradycardie, extrasystole

Bloedvataandoeningen

Vaak: Flushing, hypotensie, orthostatische hypotensie, tijdelijk verhoogde bloeddruk (bij het ontwaken)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspneu, hoest, verstopte neus, pijn op de borst

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid (tijdens de anesthesie)

Vaak: Braken (tijdens de anesthesie), hik

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 8
---	---	--------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Zweten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Pijn ter hoogte van de toedieningsplaats

Soms: Rillingen

Zelden: Ernstige hypergevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie)

*: na snelle injectie, vereiste over het algemeen geen behandeling

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval van een gemengde-geneesmiddelen overdosis, met name met cyclische antidepressiva, kunnen er toxische verschijnselen (zoals convulsies en hartritme stoornissen) tezamen met de omgekeerde effecten van benzodiazepines voorkomen bij flumazenil.

Er is zeer weinig ervaring met acute overdosissen bij mensen met flumazenil.

Er is geen specifiek antigif voor een overdosis met flumazenil. De behandeling dient te bestaan uit algemene ondersteunde metingen zoals het monitoren van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt.

Zelfs bij doseringen van 100 mg intraveneus zijn geen symptomen van overdosering die aan flumazenil toegeschreven kunnen worden geconstateerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alle andere therapeutische producten, antidota,
ATC-code: V03A B25

Flumazenil, een imidazo-benzodiazepine, is een benzodiazepine-antagonist, die door middel van een competitieve verdringing de werking antagoneert van stoffen die via de benzodiazepine-receptor werken. Neutralisatie van paradoxale reacties van benzodiazepinen is gemeld.

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 9
---	---	--------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

Blijkens dierexperimenteel onderzoek wordt de werking van stoffen die niet via de benzodiazepine-receptor werken (zoals barbituraten, GABA-mimetica en adenosine-receptor-agonisten) niet geantagoneerd door flumazenil. Niet-benzodiazepine-agonisten, zoals cyclopyrrolonen (zopiclon) en triazolopyridazines, worden wel geblokkeerd door flumazenil. De hypnosedatieve effecten van benzodiazepinen worden snel (binnen 1-2 minuten) geantagoneerd na intraveneuze toediening van flumazenil. Afhankelijk van het verschil in eliminatiesnelheid tussen agonist en antagonist kan het sedatieve effect na enkele uren weer opnieuw optreden. Flumazenil heeft mogelijk een zwakke agonistische, anticonvulsieve werking. Flumazenil veroorzaakt bij dieren die langdurig werden behandeld met benzodiazepinen onttrekkingsverschijnselen, waaronder convulsies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Flumazenil is een lipofiele zwakke base. Flumazenil heeft een plasma-eiwitbinding van circa 50%, waarvan twee derde deel aan albumine. Flumazenil wordt extensief verdeeld over de extravasculaire ruimte. Tijdens de distributiefase neemt de plasmaconcentratie van flumazenil af met een halfwaardetijd van 4-15 minuten. Het verdelingsvolume onder steady-state-omstandigheden (V_{ss}) is 0,9 – 1,1 l/kg.

Biotransformatie

Flumazenil wordt voornamelijk in de lever geëlimineerd door levermetabolisme. De carbonzuurmetaboliet werd in het plasma (in vrije vorm) en in de urine (in vrije en geconjugeerde vorm) als belangrijkste metaboliet aangetoond. In farmacologische testen is deze metaboliet als benzodiazepine-agonist of -antagonist inactief gebleken.

Eliminatie

Er wordt bijna geen onveranderd flumazenil in de urine uitgescheiden. Dit wijst op een volledige metabole afbraak van de actieve stof in het lichaam. Radio-actief gemerkt geneesmiddel wordt binnen 72 uur volledig uitgescheiden, waarbij 90% tot 95% van de radioactiviteit in de urine verschijnt en 5% tot 10% in de faeces. De uitscheiding is snel, zoals blijkt uit de korte halfwaardetijd van 40 tot 80 minuten. De totale plasmaklaring van flumazenil is 0,8 tot 1,0 l/uur/kg en kan bijna geheel worden toegeschreven aan levermetabolisme.

De farmacokinetiek van flumazenil is proportioneel aan de dosering binnen de therapeutische doseringsrange en tot 100 mg.

Het gebruik van voedsel tijdens de intraveneuze infusie van flumazenil resulteert in een toename met 50% van de klaring met als meest waarschijnlijke oorzaak de toegenomen leverdoorbloeding na het eten.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Ouderen

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 10
---	---	---------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

De farmacokinetiek van flumazenil bij ouderen is niet verschillend van de farmacokinetiek bij jonge volwassenen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige tot ernstige verminderde leverfunctie is de halfwaardetijd van flumazenil verlengd (toename van 70% – 210%) en is de totale klaring lager (tussen de 57% en 74 %) vergeleken bij normale gezonde vrijwilligers.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van flumazenil is niet verschillend bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten welke hemodialyse ondergaan, vergeleken met normale gezonde vrijwilligers.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen ouder dan 1 jaar is de halfwaardetijd korter en varieert deze meer dan bij volwassenen. De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 minuten, met een range van 20 tot 75 min. De klaring en het verdelingsvolume, per kg lichaamsgewicht, zijn hetzelfde als bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Blootstelling aan flumazenil, zowel laat in de zwangerschap als peri- en postnataal leidde tot gedragsveranderingen en een verhoging van de benzodiazepine-receptordichtheid van de hippocampus van het nageslacht van de rat. Het effect van deze bevindingen wordt niet als relevant beschouwd als het product voor een zeer korte periode wordt gebruikt, zoals voorgeschreven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
IJsazijn
Natriumchloride
Natrium hydroxide voor pH aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
--------	----------------------	---------------

Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 11
---	---	---------

Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL
--------------	---

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na opening

Na openen dient het medicijn direct gebruikt te worden.

Houdbaarheid na verdunning

Tijdens gebruik is het aangetoond dat het chemisch en fysisch stabiel is gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien het product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de houdbaarheidsduur tijdens gebruik en bewaarcondities direct voor toediening. Dit zal normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doosjes met 5 of 10 ampullen (glas Type I) à 5 ml oplossing voor injectie / infusie.

Kartonnen doosjes met 5 of 10 ampullen (glas Type I) à 10 ml oplossing voor injectie / infusie.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit medicijn is voor éénmalig gebruik en elk eventueel restant dient na gebruik te worden vernietigd.

Controleer dit geneesmiddel visueel. Het mag alleen gebruikt worden indien de oplossing helder en vrijwel deeltjesvrij is.

Als flumazenil gebruikt wordt in een infusie, dient het direct voor de infusie verdund te worden.

Flumazenil dient alleen verdund te worden met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing, een glucose 50 mg/ml (5%) oplossing of natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) + glucose 25 mg/ml (2,5%) oplossing (10, 20 of 50 ml flumazenil 0.1 mg/ml in 500 ml oplossing). Verenigbaarheid van flumazenil met andere oplossingen is niet vastgesteld. Intraveneuze infusie-oplossingen dienen na 24 uur weggegooid te worden.

hameln	Flumazenil 0.1 mg/ml	February 2020
Module 1 NL/H/626/001 – RVG 32035	Administrative information and prescribing information	Page 12
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics - NL	

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 131787 Hameln
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 32035 Flumazenil hameln 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2005

Datum van laatste hernieuwing: 20 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 23 april 2020