

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flumazenil Kabi 0,1 mg/ml oplossing voor injectie.

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.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke 10 ml ampul bevat 37 mg natrium

Voor de volledige lijst met hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Concentraat voor oplossing voor intraveneuze 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 benzodiazepines 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.

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 benodigde dosering ligt tussen 0,3 en 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 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 totale dosis van 2 mg of tot de patiënt wakker wordt. Indien er opnieuw sufheid optreedt, kan er een tweede bolusinjectie toegediend worden. Een intraveneus infuus van 0,1 – 0,4 mg/uur kan ook nuttig zijn. De dosering en toedieningssnelheid van het infuus dient individueel te worden bepaald, om de gewenste mate van bewustzijn te bereiken.

Indien er geen duidelijk effect op bewustzijn en ademhaling is verkregen na herhaalde dosering moet er rekening gehouden worden dat de intoxicatie niet veroorzaakt is door benzodiazepinen.

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

Om ontwenningsverschijnselen te vermijden bij patiënten die gedurende een lange periode met benzodiazepinen op intensive care behandeld werden, dient de toegediende dosis flumazenil individueel getitreerd en traag geïnjecteerd te worden (zie 4.4)

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 leverfunctiestoornissen

Omdat flumazenil voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd, wordt zorgvuldige titratie van de dosering aanbevolen bij patiënten met verminderde leverfunctie

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

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 10 microgram/kg lichaamsgewicht (tot 200 microgram), intraveneus toe te dienen over 15 seconden. Als de gewenste bewustzijnsgraad niet wordt bereikt na een wachtperiode van 45 seconden, kan een vervolginjectie van 10 microgram/kg lichaamsgewicht (tot 200 microgram) worden toegediend en, waar noodzakelijk, worden herhaald met een interval van 60 seconden (maximaal 4 keer) tot een maximale dosis van 50 microgram/kg lichaamsgewicht 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 flumazenil toediening bij kinderen in het geval van 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 ervaren arts.

Flumazenil kan als infuus worden toegediend (zie 6.6).

Flumazenil kan worden toegediend terwijl andere reanimatiemaatregelen worden genomen.

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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).
- De toxiciteit van antidepressiva kan gemaskeerd worden door beschermende benzodiazepine effecten bij gemengde intoxicatie met benzodiazepinen en tricyclische en/of tetracyclische antidepressiva. Flumazenil dient niet gebruikt te worden om het benzodiazepine effect op te heffen als er autonome (anticholinergische), neurologische (motorische afwijkingen) of cardiovasculaire symptomen aanwezig zijn als gevolg van een ernstige intoxicatie met tricyclische/tetracyclische antidepressiva.

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.

- De patiënt moet gedurende een adequate tijdsperiode klinisch bewaakt worden (ECG, polsslag, oxymetrie, alertheid van de patiënt en andere vitale tekenen zoals hartslag, ademhaling en bloeddruk).
- Flumazenil antagoniseert specifiek benzodiazepinen. Daarom zou er - als de patiënt niet wakker wordt - aan een andere etiologie gedacht moeten worden.
- Indien flumazenil in de anesthesie aan het einde van de operatie toegediend wordt, moet eerst het effect van de perifere spierrelaxantia volledig opgeheven zijn.
- Omdat de werking van flumazenil meestal korter is 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.
- Bij patiënten met een verhoogd risico moeten de voordelen van een door benzodiazepinen veroorzaakte sedatie afgewogen worden tegen de nadelen 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 hoge dosissen (meer dan 1 mg) flumazenil moet voorkomen worden bij patiënten die hoge dosissen krijgen en/of chronisch behandeld worden met benzodiazepinen op een tijdstip binnen de weken voorafgaand aan de flumazenil toediening, snelle injectie of dosissen gelijk aan of groter dan 1 mg hebben tot ontwenningverschijnselen geleid, waaronder hartkloppingen, agitatie, angst, emotionele labiliteit en lichte verwarring en zintuigelijke vervormingen.
 - 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 rekening worden gehouden met post-operatieve pijn. Het kan voordelig zijn om de patiënt licht gesedeerd te houden.
 - Bij patiënten die gedurende lange tijd met hoge dosissen benzodiazepinen behandeld worden, moeten de voordelen van het gebruik van flumazenil zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico van ontwenningverschijnselen. Zouden er ondanks nauwkeurig doseren ontwenningverschijnselen optreden, dan dient een individueel getitreerde dosis van 5 mg diazepam of 5 mg midazolam langzaam geïnjecteerd te worden.
 - Patiënten die flumazenil ontvingen 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. Aangezien bij patiënten met een onderliggende leverfunctiestoornis de hierboven beschreven effecten vertraagd kunnen optreden kan een verlengde observatie periode nodig zijn.
 - Kinderen die eerder gesedeerd zijn geweest met midazolam dienen tenminste 2 uur na toediening met flumazenil bewaakt te worden vanwege het gevaar voor resedatie en ademhalingsdepressie. In het geval van andere sederende benzodiazepinen dient de bewakingstijd aangepast te worden aan de hand van de verwachte duur.
 - Totdat er voldoende gegevens beschikbaar zijn, 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.
 - 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 antagoneren bij patiënten met epilepsie convulsies induceren.
 - Bij patiënten met ernstig hersenletsel (en/of instabiele intracraniale druk) die worden behandeld met flumazenil – om de effecten van benzodiazepinen te antagoneren – kan een verhoogde intracraniale druk ontstaan.
 - 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 bij 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.

- Bijzondere voorzichtigheid is nodig wanneer flumazenil gebruikt wordt bij een overdosis van verschillende geneesmiddelen. In het bijzonder wanneer het gaat over een intoxicatie met benzodiazepines en cyclische antidepressiva. Er kunnen dan bepaalde toxische effecten zoals convulsies en hartritme stoornissen optreden, die veroorzaakt worden door deze antidepressiva maar minder goed opmerikbaar zijn bij gebruik van benzodiazepines, dewelke verergeren bij toediening van flumazenil
- Eliminatie kan vertraagd zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie.
- Elke 5 ml ampul bevat minder dan 1 mmol natrium (of 23 mg), dat is in wezen "natrium-vrij"
- Elke 10 ml ampul bevat 1,61 mmol natrium (of 37 mg), overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g 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

Zwangerschap

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

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

Vruchtbaarheid

Studies bij dieren hebben geen bewijs voor embryonale toxiciteit of teratogeniciteit aangetoond. (zie rubriek 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

Volgende conventie wordt gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$
Zeer zelden	$< 1/10000$
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Vaak	Allergische reacties
Onbekend	Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Angstgevoelens*, emotionele labiliteit, slapeloosheid, slaperigheid
Soms	Angst
Onbekend	Ontwenningsverschijnselen (zie hieronder), paniekaanvallen (bij patiënten met een geschiedenis van paniekaanvallen), abnormaal huilen, agitatie, woedeaanvallen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Vertigo, hoofdpijn, agitatie*, tremor, droge mond, hyperventilatie, verward spreken, 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)).
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Soms	Afwijkend gehoor
<i>Oogaandoeningen</i>	
Vaak	Diplopie, strabismus, verhoogde traanvloed
<i>hartaandoeningen</i>	
vaak	Hartkloppingen*
Soms	Tachycardie of bradycardie, extrasystole
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vaak	Blozen, hypotensie, orthostatische hypotensie, tijdelijk verhoogde bloeddruk (bij het ontwaken).
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Soms	Dyspneu, hoest, verstopte neus, pijn in de borstkas
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Misselijkheid (bij postoperatief gebruik)

Vaak	Braken (bij postoperatief gebruik), hikken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	Zweten
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Vermoeidheid, pijn ter hoogte van de toedieningsplaats
Soms	Rillingen*

*: na snelle injectie, vereist geen behandeling

Na een snelle injectie of bij dosissen van 1 mg of meer of bij patiënten die langdurig en/of met een hoge dosis benzodiazepinen worden behandeld kan flumazenil ontwenningssverschijnselen veroorzaken. De symptomen zijn: agitatie, angstgevoelens, emotionele labiliteit zowel als verwardheid en zintuigelijke stoornissen, hallucinaties, tremor en convulsies.

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is over het algemeen gelijkaardig aandoen bij volwassenen. Bij gebruik van flumazenil voor het opheffen van conscious sedation zijn abnormaal huilen, agitatie en agressieve reacties gemeld.

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is zeer weinig ervaring van acute overdosissen bij mensen met Flumazenil. Hoewel, zelfs wanneer er dosissen van 100mg intraveneus worden toegediend, werden er geen overdosis symptomen van flumazenil vastgesteld.

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosis met Flumazenil. De behandeling dient te bestaan uit algemene ondersteunde metingen zoals opvolgen van de vitale signalen en observatie van de klinische status van de patiënt.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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.

Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de werking van stoffen die niet via de benzodiazepine-receptor werken (zoals barbituraten, GABA-mimetica en adenosine-receptor-agonisten) niet geantagoneerd wordt 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 ontweningsverschijnselen, 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 het 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 het 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.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Ouderen

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

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matig 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. Hij bedraagt ongeveer 40 minuten variërend van 20 tot 75 min. De klaring en het verdelingsvolume, volgens 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 vermeld zijn in rubriek 6.6

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na opening:

Na openen dient het medicijn direct gebruikt te worden.

Houdbaarheid na verdunning:

Tijdens gebruik is 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

Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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 voor 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 Kabi 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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in onverenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd

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

Fresenius Kabi Nederland B.V.
Amersfoortseweg 10 E
3712BC Huis ter Heide
Nederland

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

RVG 32037

9. DATUM VAN DE GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2005

Datum van laatste verlenging: 20 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 23 maart 2021