

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Flumazenil B. Braun 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.

Hulpstof met bekend effect: Natrium 3,7 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze oplossing.
pH 3.9 – 5.0

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1. Therapeutische indicaties**

Flumazenil is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen 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.

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.

Pediatrische patiënten

Flumazenil is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen die ouder zijn dan 1 jaar voor de opheffing van procedurele sedatie die is geïnduceerd met 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 en die wordt 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 een tweede bolusinjectie met flumazenil worden toegediend. Een intraveneus infuus van 0,1 – 0,4 mg/uur kan nuttig zijn. De dosering en de toedieningssnelheid van het infuus dienen 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 mee gehouden worden dat de intoxicatie niet veroorzaakt is door benzodiazepinen.

De infusie dient elke 6 uur onderbroken te worden om te controleren of er opnieuw sedatie optreedt.

Om ontwenningverschijnselen 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).

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.

Pediatrische patiënten

Zuigelingen en peuters, kinderen en jongeren (van 1 tot en met 17 jaar)

Voor het opheffen bij kinderen die ouder zijn dan 1 jaar van door benzodiazepinen geïnduceerde procedurele of bewuste sedatie, bedraagt de aanbevolen aanvangsdosering 0,01 mg/kg (tot 0,2 mg), intraveneus toe te dienen gedurende een periode van 15 seconden. Als na 45 seconden wachten de verlangde bewustzijnsgraad niet wordt bereikt, kan een vervolginjectie van 0,01 mg/kg (tot 0,2 mg) worden toegediend. Indien en, waar noodzakelijk, kan dit worden herhaald met intervallen van 60 seconden (tot maximaal 4 keer) tot een maximale dosis van 0,05 mg/kg of 1 mg, afhankelijk van wat de laagste dosering is. De dosis dient op basis van de respons aan de patiënt te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en de effectiviteit van herhaalde flumazenil toediening bij kinderen in het geval van re-sedatie.

Pasgeborenen, zuigelingen en peuters die jonger zijn dan 1 jaar

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van flumazenil bij kinderen die jonger zijn 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.

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kan de eliminatie van flumazenil vertraagd zijn (zie rubriek 4.4 en 5.2) en daarom wordt zorgvuldige titratie van de dosering aanbevolen. Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

08043.OSL0420D14

Flumazenil dient intraveneus te worden toegediend door een anesthesist of een ervaren arts.

Flumazenil kan via injectie of infusie worden toegediend (Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6).

Flumazenil kan worden toegepast in samenhang met andere reanimatiemaatregelen.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het dient vóór gebruik visueel te worden geïnspecteerd en mag alleen worden gebruikt indien de oplossing helder is en er vrijwel geen deeltjes in voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor flumazenil 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

- Flumazenil antagoniseert specifiek de effecten van benzodiazepinen. Daarom zou er als de patiënt niet wakker wordt na toediening van Flumazenil, aan een andere etiologie gedacht moeten worden.
- Indien flumazenil in de anesthesiologie aan het eind van de operatie wordt toegediend, moet het niet gegeven worden totdat de effecten van 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.
- Bij patiënten met een verhoogd risico moeten de voordelen van een door benzodiazepine 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.
- Flumazenil dient niet snel te worden geïnjecteerd. Bij patiënten die met hoge doses of langdurig met benzodiazepinen zijn behandeld en bij wie deze behandeling in de week voorafgaand aan de toediening van flumazenil is gestopt, hebben snel geïnjecteerde doses van 1 mg of hoger geleid tot ontweningsverschijnselen, waaronder hartkloppingen, onrust, angst, emotionele labiliteit alsook lichte verwardheid en afwijkende zintuiglijke waarnemingen.
- Bij patiënten die in het preoperatieve 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.
- Na ingrijpende chirurgie moet er met postoperatieve pijn rekening worden gehouden. Het kan daarom te prefereren zijn om 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 ontweningsverschijnselen. Als ontweningsverschijnselen ondanks nauwkeurig doseren toch optreden, moet een individueel getitreerde dosering van 5 mg diazepam of 5 mg midazolam door middel van een langzame intraveneuze injectie worden toegediend.
- 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.
- 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.
- De eliminatie kan vertraagd zijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

- Er moet grote voorzichtigheid worden betracht bij gebruik van flumazenil in gevallen van gemengde overdosering. Met name bij een intoxicatie met benzodiazepinen en cyclische antidepressiva treedt na toediening van flumazenil verergering op van bepaalde intoxicatieverschijnselen, zoals convulsies en hartritmestoornissen, die door deze antidepressiva worden veroorzaakt maar zich minder gemakkelijk voordoen bij gelijktijdige toediening van benzodiazepinen.
- Patiënten die flumazenil hebben gekregen voor de opheffing van de werking van benzodiazepinen dienen gedurende een aangewezen periode, die is gebaseerd op de dosis en de werkingsduur van het gebruikte benzodiazepine, te worden gecontroleerd op het opnieuw optreden van sedatie, ademhalingsdepressie en andere restverschijnselen van benzodiazepinen. Omdat patiënten met een onderliggende verminderde leverfunctie zoals boven beschreven vertraagde effecten kunnen ondervinden, kan een verlengde 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 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.
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

Pediatrische patiënten

- Vanwege de mogelijkheid van ademhalingsdepressie en het opnieuw optreden van sedatie dienen kinderen die eerder waren gesedeerd met midazolam, gedurende minstens 2 uur na toediening van flumazenil te worden gecontroleerd. Wanneer andere benzodiazepinen zijn gebruikt voor sedatie, dient de tijdsduur van de controle te worden aangepast aan de te verwachten werkingsduur van deze benzodiazepinen.
- Zolang er geen voldoende gegevens beschikbaar zijn, dient flumazenil niet te worden gebruikt bij kinderen van 1 jaar of jonger, tenzij de behandelingsvoordelen opwegen tegen de risico's voor de patiënt (in het bijzonder bij een accidentele overdosering).
- Omdat er geen gecontroleerde onderzoeken beschikbaar zijn, is gebruik bij kinderen voor andere indicaties dan opheffing van procedurele of bewuste sedatie niet aanbevolen. Hetzelfde geldt voor kinderen onder de leeftijd van 1 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Flumazenil antagoneert de centrale effecten van benzodiazepinen door middel van competitieve verdringing op receptorniveau: 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

08043.OSL0420D14

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van flumazenil bij zwangere vrouwen voor een evaluatie van mogelijke schadelijke effecten en werkzaamheid bij de foetus. Voorzichtigheid is derhalve vereist. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 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.

Er bestaat geen contra-indicatie voor gebruik van flumazenil bij spoedeisende situaties tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of flumazenil in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom dient de borstvoeding bij behandeling met flumazenil 24 uur te worden gestaakt.

Er bestaat geen contra-indicatie voor gebruik van flumazenil bij spoedeisende situaties tijdens de borstvoeding.

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

Er is melding gemaakt van de hieronder opgegeven bijwerkingen. Bijwerkingen nemen gewoonlijk snel af zonder dat bijzondere behandeling nodig is.

Frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld)

Immuunsysteemaandoeningen

Onbekend: Allergische reacties kunnen optreden, waaronder anafylaxie.

Psychische stoornissen

Vaak: Slapeloosheid, slaperigheid.

Soms: Angstgevoelens*, angst*.

Onbekend: Ontwenningverschijnselen (bv. onrust, angst, emotionele labiliteit, verwardheid, afwijkende zintuiglijke waarnemingen) na snel injecteren van doses van 1 mg of meer bij patiënten die met hoge doses of langdurig met benzodiazepinen zijn behandeld en bij wie deze behandeling in de weken voorafgaand aan de toediening van flumazenil is gestopt (zie rubriek 4.4); paniekaanvallen (bij patiënten met een voorgeschiedenis van paniekaanvallen); abnormaal huilen, onrust, agressieve reacties.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn, onrust*, tremor, droge mond, hyperventilatie, spraakstoornis, paresthesie.

Onbekend: Insulten, in het bijzonder bij patiënten van wie bekend is dat ze lijden aan epilepsie of een sterk verminderde leverfunctie, voornamelijk na langdurige behandeling met benzodiazepinen of bij gemengde overdosering (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Vaak: Dubbelzien, scheelzien, toegenomen traansecretie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Gehoorafwijkingen.

Hartaandoeningen

Soms: Hartkloppingen*, tachycardie of bradycardie, extrasystole.

Bloedvataandoeningen

Vaak: Hypotensie, orthostatische hypotensie.

Onbekend: Tijdelijk verhoogde bloeddruk (bij het wakker worden).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Kortademigheid, hoest, neusverstopping, pijn op de borst.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid en braken (tijdens postoperatief gebruik, in het bijzonder als opiaten zijn gebruikt), hikken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Zweten.

Onbekend: Opvliegers.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid, pijn op de injectieplaats

Soms: Rillen*

*: na snelle injectie, vereist geen behandeling

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij gebruik van flumazenil voor het opheffen van procedurele of bewuste sedatie 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

Bij gemengde overdosering van geneesmiddelen, met name met cyclische antidepressiva, kunnen zich intoxicatieverschijnselen (zoals convulsies en hartritmestoornissen) voordoen bij de opheffing van de werking van benzodiazepinen door flumazenil.

De ervaring met acute overdosering van flumazenil bij mensen is zeer beperkt.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met flumazenil. De behandeling dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder de controle van pols, bloeddruk, temperatuur en ademhaling en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Zelfs bij doseringen van 100 mg intraveneus zijn geen symptomen van overdosering geconstateerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidota
ATC-code: V03A B25

Werkingsmechanisme

Flumazenil, een imidazo-benzodiazapine, 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.

Farmacodynamische effecten

Volgens 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 triazolopyrdiazines, 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 veroorzaakte bij dieren die langdurig werden behandeld met benzodiazepinen ontwenningssverschijnselen, 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 geëlimineerd door levermetabolisme. De carbonzuurmetabooliet werd in het plasma (in vrije vorm) en in de urine (in vrije en geconjugeerde vorm) als belangrijkste metabooliet aangetoond.

In farmacologische testen is deze metabooliet 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. Radioactief 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 van 50 % van de klaring met als meest waarschijnlijke oorzaak de toegenomen leverdoorbloeding na het eten.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Ouderen

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 toegenomen (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

De halfwaardetijd van flumazenil bij kinderen boven de 1 jaar is iets korter en varieert meer dan bij volwassenen en bedraagt gemiddeld 40 minuten (in het algemeen variërend van 20 tot 75 minuten) De klaring en het verdelingsvolume, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht, zijn hetzelfde als bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

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
Ijszijn
Natriumchloride
Natrium hydroxide oplossing 4% voor pH aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit medicijn mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening:

Na eerste opening 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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Als flumazenil gebruikt wordt in een infusie, dient het direct voor de infusie verdund te worden. Flumazenil dient alleen verdund te worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing, glucose 50 mg/ml (5%) oplossing of natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) + glucose 25 mg/ml (2,5%) oplossing. Verenigbaarheid van flumazenil met andere oplossing is niet vastgesteld.

Intraveneuze infusieoplossingen dienen na 24 uur weggegooid te worden.

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

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Duitsland

Postadres
34209 Melsungen
Duitsland

Telefoon: +49 5661/71-0
Fax: +49 5661/71-4567

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

RVG 32038

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10-05-2005

Datum van laatste hernieuwing: 21-12-2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 20 oktober 2014