



Datum: 09. November 2010
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-101109-21052-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: *Flumazenil*- hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller ***Flumazenil*** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung[#]

.....

Flumazenil ist durch einen Anästhesisten oder in Anästhesie erfahrenen Arzt intravenös zu verabreichen. Flumazenil kann sowohl verdünnt als auch unverdünnt angewendet werden (Hinweise zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

Flumazenil kann auch in Verbindung mit anderen Maßnahmen zur Wiederbelebung eingesetzt werden.

.....

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Flumazenil ist bei all jenen Patienten kontraindiziert, die zur Beherrschung eines potentiell lebensbedrohlichen Zustandes mit einem Benzodiazepin behandelt werden (z.B. Kontrolle des Hirndrucks, Kontrolle eines Status epilepticus).
- Flumazenil ist kontraindiziert bei Patienten mit Anzeichen einer schweren Intoxikation durch zyklische Antidepressiva (Zuckungen, fokale Krampfanfälle, QRS-Verlängerung, Arrhythmien, Mydriasis, anticholinerge Symptome).
- Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva kann die Toxizität der Antidepressiva durch die schützende Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden.





- Bei vegetativen (anticholinergen), motorischen oder kardialen Anzeichen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetrazyklika ist daher die Benzodiazepin-Wirkung nicht mit Flumazenil aufzuheben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung:

Patienten, die >Produkt< zur Aufhebung einer Benzodiazepin-induzierten Sedierung erhalten, sollen in Abhängigkeit von der Dosis und Wirkungsdauer des verwendeten Benzodiazepins für eine angemessene Zeitspanne auf Symptome einer Resedierung, Atemdepression oder andere residuale Benzodiazepin-Effekte überwacht werden (EKG, Puls, Oxymetrie, Bewusstseinszustand sowie andere Vitalzeichen wie Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck).

Da Flumazenil in der Regel eine kürzere Wirkungsdauer besitzt als Benzodiazepine und eine erneute Sedierung möglich ist, ist der Patient weiter engmaschig zu überwachen, wenn möglich auf der Intensivstation, bis die Wirkung von Flumazenil vermutlich abgeklungen ist.

Falls der Patient nicht aufwacht:

Der antagonistische Effekt von Flumazenil richtet sich spezifisch auf die Wirkung von Benzodiazepinen. Falls der Patient nicht aufwacht, ist eine andere Ursache in Betracht zu ziehen.

Anästhesie:

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

Besondere Patientengruppen/Hochrisiko-Patienten:

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

Epileptiker

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

Schädel-Hirn-Trauma

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

Entzugerscheinungen

Die rasche Injektion von Flumazenil in hohen Dosen (über 1 mg) sollte bei Patienten, die mit hohen Benzodiazepin-Dosen und/oder über lange Zeit mit Benzodiazepinen (bis einige Wochen vor der Flumazenil-Gabe) behandelt wurden, vermieden werden. Die rasche Injektion kann in diesen Fällen Entzugerscheinungen auslösen. Dazu gehören Palpitationen, Agitiertheit, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen.





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

Bei Patienten mit körperlicher Abhängigkeit, chronischem Benzodiazepin-Übergebrauch oder bei Patienten mit unklarer Mischintoxikation ist besondere Vorsicht notwendig und es sollten die empfohlenen 1-minütigen Dosierungsintervalle verlängert werden, da eine Einzeldosis bis zu 10 Minuten für einen vollständigen Wirkungseintritt benötigt. Hierdurch wird die geringste noch wirksame Dosis appliziert und damit das mögliche Auftreten von körperlichen Entzugssymptomen bzw. Krampfanfällen in vielen Fällen vermieden. Besonders im Falle einer Mischintoxikation von Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva können bestimmte toxische Effekte, die durch Antidepressiva verursacht werden, wie Krampfanfälle und kardiale Arrhythmien, die aber in geringerem Ausmaß bei gleichzeitiger Verabreichung mit Benzodiazepinen auftreten, bei Verabreichung von Flumazenil verschlimmert werden.

Angst

Bei Patienten mit Angst vor der Operation oder chronischen oder episodischen Angststörungen in der Vorgeschichte ist die Flumazenil-Dosis vorsichtig anzupassen.

Postoperative Schmerzen

Postoperative Schmerzen müssen berücksichtigt werden; es kann von Vorteil sein, eine leichte Sedierung des Patienten aufrecht zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der potentiellen Gefahr einer erneuten Sedierung und Atemdepression sind Kinder, die zuvor mit Midazolam sediert worden waren, nach der Gabe von Flumazenil mindestens zwei Stunden lang zu überwachen. Im Falle einer Sedierung mit anderen Benzodiazepinen muss die Dauer der Überwachung gemäß der jeweils erwarteten Wirkungsdauer angepasst werden. Flumazenil sollte wegen begrenzter Erfahrung bei folgenden Anwendungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden: Aufhebung einer Sedierung bei Kindern unter 1 Jahr, Behandlung einer Überdosierung bei Kindern, Wiederbelebung von Neugeborenen, Aufhebung der dämpfenden Wirkungen von zur Narkoseeinleitung eingesetzten Benzodiazepinen bei Kindern. Solange keine ausreichenden Daten vorliegen, ist Flumazenil bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder jünger nicht anzuwenden, es sei denn, die Risiken für den Patienten (v.a. im Falle einer versehentlichen Überdosierung) wurden sorgfältig gegenüber den Vorteilen der Behandlung abgewogen.

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen für andere Indikationen als die Aufhebung einer durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung kann aufgrund eines Mangels an kontrollierten Studien nicht empfohlen werden. Dasselbe gilt für Kinder unter 1 Jahr.

Benzodiazepin-Abhängigkeit

Flumazenil wird nicht zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit oder zur Steuerung eines protrahierten Benzodiazepin-Entzugssyndroms empfohlen.

Panikstörungen

Bei Patienten mit einer Panikstörung in der Vorgeschichte sind nach Anwendung von Flumazenil Panikattacken beobachtet worden.



Abhängigkeitsanamnese

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Benzodiazepintoleranz und -abhängigkeit bei Alkohol-, Medikamenten- und/oder sonstiger Drogenabhängigkeit sollte Flumazenil bei dieser Population mit Vorsicht angewendet werden.

Leberinsuffizienz

Die Elimination von Flumazenil kann verzögert sein.

>Produkt< enthält xymg Natrium pro Ampulle. Das sollte bei Patienten mit natriumreduzierter Ernährung berücksichtigt werden. # #

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Flumazenil hemmt die Wirkungen der Benzodiazepine durch kompetitiven Rezeptorantagonismus. Die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepin-Agonisten wie Zopiclon, Triazolopyridazinen u.a. an den Benzodiazepin-Rezeptoren werden durch Flumazenil ebenfalls blockiert. Die Wirkung von anderen Wirkstoffen, die nicht denselben Wirkmechanismus aufweisen, wird nicht beeinflusst.

Wechselwirkungen mit anderen zentraldämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil bei versehentlicher Überdosierung eingesetzt wird, da toxische Effekte anderer, gleichzeitig eingenommener, psychotroper Medikamente (vor allem zyklische Antidepressiva) durch das Abklingen der Wirkung des Benzodiazepins verstärkt in Erscheinung treten können.

In Verbindung mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam ist keine Veränderung der Pharmakokinetik von Flumazenil beobachtet worden. Ebenso bleibt die Pharmakokinetik dieser Benzodiazepine in Gegenwart von Flumazenil unverändert.

Es ist keine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ethanol und Flumazenil bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

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

Stillzeit:

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

Notfallanwendung:

Die parenterale Verabreichung von Flumazenil in **Notfällen** ist während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht kontraindiziert.

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

Obwohl Patienten nach Verabreichung von Flumazenil wach und bei Bewusstsein sind, sollen sie mindestens in den 24 Stunden, die der Verabreichung folgen, von gefährlichen Verrichtungen, die volle geistige Aufmerksamkeit erfordern (z.B. Bedienen von Maschinen, Lenken von

Kraftfahrzeugen) absehen, da die Wirkung des ursprünglich eingenommenen oder verabreichten Benzodiazepins erneut auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Üblicherweise klingen die Nebenwirkungen ohne die Notwendigkeit einer Behandlung rasch wieder ab.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig:	Allergische Reaktionen
---------	------------------------

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Furcht*, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit
---------	---

Nicht bekannt:	Psychische Veränderungen, Euphorie, Ruhelosigkeit, anormales Weinen, aggressive Reaktionen Entzugserscheinungen: Agitiertheit*, Angstgefühl*, emotionale Labilität, Verwirrung und Wahrnehmungsstörungen.
----------------	--

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, , Tremor, Mundtrockenheit, Hyperventilation, Sprachstörungen, Parästhesie
---------	---

Nicht bekannt:	Generalisierte Krämpfe, Krampfanfälle (insbesondere bei Patienten mit bestehender Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung, insbesondere nach Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder Mischintoxikationen), unwillkürliche Bewegungen
----------------	--

Augenerkrankungen

Häufig:	Diplopie, Strabismus, verstärkter Tränenfluss
---------	---

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth

Gelegentlich:	Hörstörung
---------------	------------

Herzerkrankungen

Häufig:	Palpitationen*
---------	----------------

Gelegentlich:	Tachykardie oder Bradykardie, Extrasystolen
---------------	---

Gefäßerkrankungen

Häufig:	Flush, Hypotonie, orthostatische Hypotonie
---------	--

Nicht bekannt:	Vorübergehende Hypertonie (nach dem Aufwachen)
----------------	--

<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten, verstopfte Nase, Schmerzen in der Brust
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig:	Nausea (bei der Verwendung in der Anästhesie, vor allem bei zusätzlicher Verwendung von Opiaten)
Häufig:	Erbrechen (bei der Verwendung in der Anästhesie, vor allem bei zusätzlicher Verwendung von Opiaten), Schluckauf
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig:	Schwitzen
Gelegentlich:	Blässe
Nicht bekannt:	Gesichtsrötung
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle
Nicht bekannt:	Verstärktes Schmerzgefühl, Gewichtszunahme, Kältegefühl, Schüttelfrost*

* nach rascher Injektion; keine Behandlung erforderlich

Bei Patienten, die Benzodiazepine über längere Zeit erhalten haben, kann Flumazenil zu Entzugserscheinungen führen. Die Symptome können umfassen: Spannungszustände, Agitiertheit, Angstgefühl, Konfusion, Halluzinationen, Tremor, Krämpfe.

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

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

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

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Mischintoxikation, besonders mit zyklischen Antidepressiva, können die toxischen Effekte (z.B. Krampfanfälle und kardiale Arrhythmien) durch das Abklingen der Wirkung des Benzodiazepins in Erscheinung treten.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen hinsichtlich akuter Überdosierungen mit Flumazenil vor. Es existiert kein spezielles Antidot für Flumazenil.



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

Auch bei Gaben von höheren als den empfohlenen Dosen (bis 100 mg i.v.) wurden keine Symptome einer Überdosierung beobachtet.

nur sicherheitsrelevante Information

entsprechenden Gehalt angeben

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.