

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flumazenil B. Braun 0,1 mg/ml soluzione iniettabile

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 0,1 mg di flumazenil.

1 fiala da 5 ml contiene 0,5 mg di flumazenil.

1 fiala da 10 ml contiene 1 mg di flumazenil.

Eccipiente con effetti noti: sodio 3.7 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

soluzione iniettabile.

concentrato per soluzione per infusione.

soluzione limpida incolore.

pH 3.9-5.0

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il flumazenil è indicato negli adulti per l'inversione completa o parziale dell'effetto sedativo centrale delle benzodiazepine. Può essere pertanto impiegato in anestesia e in terapia intensiva nelle situazioni seguenti:

##### *In anestesia*

- Cessazione degli effetti ipnosedativi dell'anestesia generale indotta e/o mantenuta con benzodiazepine nei pazienti ospedalizzati.
- Inversione della sedazione da benzodiazepine nelle procedure terapeutiche e diagnostiche a breve termine nei pazienti ambulatoriali e ospedalizzati.

##### *In situazioni di terapia intensiva*

- Per l'inversione specifica degli effetti centrali delle benzodiazepine, al fine di ripristinare la respirazione spontanea.
- Per la diagnosi e il trattamento di intossicazioni o di overdose esclusivamente o principalmente da benzodiazepine.

##### *Popolazione pediatrica*

Flumazenil è indicato per l'inversione della sedazione cosciente indotta da benzodiazepine nei bambini di età superiore a 1 anno.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

##### *Anestesia*

La dose iniziale raccomandata è di 0,2 mg somministrati per via endovenosa in 15 secondi. Se non si ottiene il livello di coscienza richiesto entro 60 secondi, si può iniettare una dose ulteriore di 0,1 mg, ripetendola a intervalli di 60 secondi fino a una dose massima di 1,0 mg. La dose usuale necessaria è compresa tra 0,3 e 0,6 mg, ma può variare a seconda delle caratteristiche del paziente e delle benzodiazepine usate.

#### *Terapia intensiva*

La dose iniziale raccomandata è di 0,3 mg somministrati per via endovenosa. Se non si ottiene il livello di coscienza richiesto entro 60 secondi, si può iniettare una dose ulteriore di 0,1 mg, ripetendola a intervalli di 60 secondi fino a una dose totale di 2 mg o fino al risveglio del paziente.

Se la sonnolenza si ripete, può essere somministrata una seconda iniezione in bolo di flumazenil. Può essere utile un'infusione endovenosa di 0,1-0,4 mg/h.

La velocità e il dosaggio d'infusione devono essere regolati individualmente per conseguire il livello di coscienza desiderato.

Se non si ottengono chiari effetti sulla consapevolezza e la respirazione dopo dosaggi ripetuti, si deve considerare l'ipotesi che l'intossicazione non sia causata da benzodiazepine.

Si deve interrompere l'infusione ogni 6 ore per verificare che non intervenga nuovamente la sedazione.

Per evitare sintomi da astinenza nei pazienti trattati per lunghi periodi con dosi elevate di benzodiazepine nell'unità di terapia intensiva, il dosaggio del flumazenil deve essere calibrato individualmente e l'iniezione deve essere somministrata lentamente (vedere paragrafo 4.4).

#### Anziani

In assenza di dati sull'uso del flumazenil nei pazienti anziani, si deve notare che questa popolazione è in generale più sensibile agli effetti dei prodotti medicinali e quindi deve essere trattata con cautela.

#### Popolazione pediatrica

##### *Lattanti, bambini e adolescenti (da 1 a 17 anni)*

Per invertire la sedazione cosciente indotta dalle benzodiazepine nei bambini di età superiore a 1 anno, la dose iniziale raccomandata è di 0,01 mg/kg (fino a 0,2 mg), somministrata per via endovenosa in un periodo di 15 secondi. Se non si ottiene il livello di coscienza richiesto dopo un tempo d'attesa di 45 secondi, si può somministrare una dose ulteriore di 0,01 mg/kg (fino a 0,2 mg), ripetendola se necessario a intervalli di 60 secondi (per un massimo di 4 volte) fino a una dose massima di 0,05 mg/kg o 1 mg, a seconda di quale sia la dose più bassa. Si deve regolare la dose a seconda della risposta del paziente. Non esistono dati sulla sicurezza e l'efficacia della somministrazione ripetuta di flumazenil nei bambini in caso di risedazione.

##### *Neonati, lattanti e bambini di età inferiore a 1 anno*

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso del flumazenil nei bambini al di sotto di 1 anno.

Pertanto il flumazenil deve essere somministrato ai bambini al di sotto di 1 anno solo se i potenziali benefici sono valutati superiori al possibile rischio.

### Pazienti con funzione renale o epatica compromessa

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica l'eliminazione del flumazenil può essere ritardata (vedere paragrafo 4.4 e 5.2) e si raccomanda pertanto un'attenta titolazione del dosaggio. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio per i pazienti con compromissione della funzione renale.

### Modo di somministrazione

Flumazenil deve essere somministrato per via endovenosa da parte di un anestesista o di un medico esperto. Flumazenil può essere somministrato tramite iniezione o infusione (per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6).

Flumazenil può essere utilizzato congiuntamente ad altre misure di rianimazione. Questo medicinale è esclusivamente monouso. La soluzione deve essere ispezionata a vista prima dell'uso e utilizzata solo se si presenta limpida e di fatto priva di particelle.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al flumazenil o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti ai quali vengono somministrate benzodiazepine per il controllo di una condizione che potenzialmente pone in pericolo di rischio della vita (per es. controllo della pressione intracranica o stato epilettico).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

- Il flumazenil inverte specificamente gli effetti delle benzodiazepine. Pertanto, in caso di mancato risveglio del paziente dopo la somministrazione di flumazenil si deve considerare un'eziologia diversa.
- Se usato in anestesiology alla fine di un intervento, il flumazenil non deve essere somministrato fino a che non si siano completamente invertiti gli effetti dei miorilassanti periferici.
- Poichè l'azione del flumazenil è di solito più breve di quella delle benzodiazepine e la sedazione può ricomparire, il paziente deve rimanere sotto stretto controllo, di preferenza nell'unità di terapia intensiva, fino a che l'effetto del flumazenil non sia presumibilmente svanito.
- Nei pazienti a maggior rischio i vantaggi della sedazione mediante benzodiazepine devono essere soppesati rispetto agli svantaggi di un rapido risveglio. Ad es. nei pazienti con problemi cardiaci il mantenimento di un certo livello di sedazione potrebbe essere preferibile allo stato di veglia completa.
- Si deve evitare l'iniezione rapida di flumazenil. Nei pazienti trattati con benzodiazepine a dosi elevate e/o per periodi prolungati, nei quali l'esposizione a questi medicinali è terminata durante la settimana precedente la somministrazione di flumazenil, l'iniezione rapida di dosi pari o superiori a 1 mg ha indotto sintomi di astinenza

- comprendenti palpitazioni, agitazione, ansia e instabilità emotiva, oltre che lieve confusione e distorsioni sensoriali.
- Nei pazienti che soffrono di ansia preoperatoria o che hanno precedenti di ansia cronica o episodica, il dosaggio del flumazenil deve essere attentamente adattato.
  - Si deve tenere conto del dolore postoperatorio che segue interventi chirurgici invasivi, pertanto potrebbe essere preferibile mantenere il paziente leggermente sedato.
  - Nei pazienti trattati per lunghi periodi con dosi elevate di benzodiazepine, i vantaggi dell'uso del flumazenil devono essere valutati rispetto al rischio di sintomi da astinenza. Se i sintomi da astinenza compaiono nonostante l'attento dosaggio, si deve somministrare una dose titolata individualmente di 5 mg di diazepam o di 5 mg di midazolam mediante iniezione endovenosa lenta.
  - L'uso dell'antagonista non è raccomandato nei pazienti epilettici che siano stati trattati con benzodiazepine per un lungo periodo di tempo. Sebbene il flumazenil possieda alcuni effetti antiepilettici intrinseci, il brusco effetto antagonista può causare episodi convulsivi nei pazienti epilettici.
  - Nei pazienti con danni cerebrali gravi (e/o pressione intracranica instabile) a cui viene somministrato flumazenil (per invertire gli effetti delle benzodiazepine) può manifestarsi un aumento della pressione intracranica.
  - L'eliminazione può essere ritardata nei pazienti con compromissione della funzione epatica.
  - Particolare cautela è necessaria se si utilizza flumazenil in caso di sovradosaggio con più farmaci. In particolare, in caso di intossicazione con benzodiazepine e antidepressivi ciclici, la somministrazione di flumazenil induce un'esacerbazione di determinati effetti tossici come convulsioni e aritmie cardiache, che sono indotti da tali antidepressivi, ma emergono meno tempestivamente in caso di somministrazione concomitante di benzodiazepine.
  - I pazienti che hanno ricevuto flumazenil per l'inversione degli effetti delle benzodiazepine devono essere monitorati in merito a risedazione, depressione respiratoria e altri effetti residui delle benzodiazepine per un periodo idoneo basato sulla dose e sulla durata dell'effetto della benzodiazepina utilizzata. Poiché i pazienti con compromissione epatica latente possono manifestare in ritardo gli effetti sopra descritti, può essere necessario un periodo di osservazione prolungato.
  - Il flumazenil non è raccomandato per il trattamento della dipendenza da benzodiazepine o per il trattamento delle sindromi da astinenza da benzodiazepine a lungo termine.
  - Sono stati riferiti attacchi di panico dopo l'uso del flumazenil nei pazienti con anamnesi positiva di disturbi da panico.
  - A causa dell'aumentata frequenza della tolleranza e della dipendenza da benzodiazepine nei pazienti con dipendenza dall'alcol e da altri farmaci, in questa popolazione il flumazenil deve essere usato con cautela.

- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

#### Popolazione pediatrica

- A causa della potenziale risedazione e depressione respiratoria, i bambini precedentemente sedati con midazolam devono essere monitorati per almeno 2 ore dopo la somministrazione di flumazenil. Nel caso di altre benzodiazepine ad azione sedativa, la durata del monitoraggio deve essere adattata alla durata prevista degli effetti.
- Fino a che non siano disponibili dati sufficienti, il flumazenil non deve essere utilizzato nei bambini di età pari o inferiore a 1 anno, a meno che i rischi per il paziente (in particolare in caso di sovradosaggio accidentale) non siano stati valutati in rapporto ai vantaggi della terapia.
- L'uso nei bambini per indicazioni diverse dall'inversione della sedazione cosciente non è raccomandato, perché non sono disponibili studi controllati. Lo stesso dicasi per i bambini di età inferiore a 1 anno.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il flumazenil inverte gli effetti centrali delle benzodiazepine per mezzo di interazione competitiva a livello dei recettori: gli effetti degli agonisti non benzodiazepinici che agiscono tramite il recettore delle benzodiazepine, quali zopiclone, triazolopiridazina e altri, sono anch'essi antagonizzati dal flumazenil. Il flumazenil non blocca invece l'effetto dei prodotti medicinali che non agiscono secondo tramite questa via. Non sono state osservate interazioni con altri depressivi del sistema nervoso centrale. Particolare cautela si rende necessaria durante l'utilizzo di flumazenil in caso di sovradosaggio accidentale, poiché con la diminuzione dell'effetto delle benzodiazepine può aumentare l'effetto tossico dovuto ad altri farmaci psicotropi (in particolare antidepressivi triciclici) assunti in concomitanza. Non sono state osservate variazioni nella farmacocinetica del flumazenil in combinazione con le benzodiazepine midazolam, flunitrazepam e lormetazepam. Il flumazenil non influisce sulla farmacocinetica di queste benzodiazepine.

Non vi è alcuna interazione farmacocinetica tra etanolo e flumazenil.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

I dati relativi all'uso di flumazenil in donne in gravidanza sono insufficienti per una valutazione dei possibili effetti dannosi e dell'efficacia sul feto. Pertanto è necessario usare cautela. Gli studi sugli animali non indicano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto il flumazenil deve essere usato in gravidanza solo se il possibile vantaggio per la paziente supera i rischi potenziali per il feto.

Non è controindicato l'uso d'emergenza del flumazenil durante la gravidanza.

##### *Allattamento*

Non è noto se flumazenil sia escreto nel latte materno umano. Per questo motivo l'allattamento al seno deve essere interrotto per 24 ore durante il trattamento con flumazenil.

Non è controindicato l'uso d'emergenza del flumazenil durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti ai quali sia stato somministrato flumazenil per invertire gli effetti della sedazione da benzodiazepine devono essere avvisati di non guidare veicoli, usare macchinari o impegnarsi in altre attività che richiedano sforzi fisici o mentali per almeno 24 ore, dal momento che l'effetto delle benzodiazepine può ripresentarsi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sono stati segnalati gli eventi avversi elencati di seguito. Gli eventi avversi solitamente diminuiscono rapidamente senza necessità di trattamenti specifici.

Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Non nota: possono verificarsi reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi.

##### *Disturbi psichiatrici*

Comune: insonnia, sonnolenza.

Non comune: ansia\*, paura\*

Non nota: sintomi da astinenza (ad es. agitazione, ansia, instabilità emotiva, confusione, distorsioni sensoriali) a seguito di un'iniezione rapida di dosi pari o superiori a 1 mg nei pazienti trattati con benzodiazepine a dosi elevate e/o per periodi prolungati, nei quali l'esposizione a questi medicinali è terminata durante la settimana precedente la somministrazione di flumazenil (vedere paragrafo 4.4); attacchi di panico (nei pazienti con reazioni di panico all'anamnesi); pianto anomalo, agitazione, reazioni aggressive.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: vertigine, cefalea, agitazione\*, tremore, bocca secca, iperventilazione, disturbi del linguaggio, parestesia.

Non nota: crisi convulsive, in particolare nei pazienti affetti da epilessia o da grave disfunzione epatica, soprattutto dopo un trattamento a lungo termine con benzodiazepine o in caso di sovradosaggio con più medicinali (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie dell'occhio*

Comune: diplopia, strabismo, aumento della lacrimazione.

#### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Non comune: anomalie dell'udito.

#### *Patologie cardiache*

Non comune: palpitazioni\*, tachicardia o bradicardia, extrasistoli.

#### *Patologie vascolari*

Comune: ipotensione, ipotensione ortostatica.

Non nota: aumento transitorio della pressione arteriosa (al risveglio).

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comune: dispnea, tosse, congestione nasale, dolore toracico.

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea e vomito durante l'uso post-operatorio, in particolare se sono stati utilizzati anche oppiacei, singhiozzo.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: sudorazione

Non nota: rossore

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: affaticamento, dolore nella sede di iniezione

Non comune: brividi\*

\*: dopo iniezione rapida, non richiede trattamento.

#### Popolazione pediatrica

In generale il profilo degli effetti indesiderati nei bambini è generalmente simile a quello degli adulti. Con l'uso del flumazenil per l'inversione della sedazione cosciente sono stati riferiti pianto anormale, agitazione e reazioni aggressive.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio con più medicinali, in particolare con antidepressivi ciclici, possono manifestarsi effetti tossici (come convulsioni e disritmie cardiache) con l'inversione degli effetti delle benzodiazepine da parte di flumazenil.

L'esperienza con il sovradosaggio acuto di flumazenil nell'uomo è molto limitata.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con flumazenil. Il trattamento deve basarsi su misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Anche a dosi di 100 mg e.v. non si sono osservati sintomi da sovradosaggio.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antidoti

Codice ATC: V03AB25

*Meccanismo d'azione*

Il flumazenil, una imidazobenzodiazepina, è un antagonista delle benzodiazepine che, per interazione competitiva, blocca gli effetti delle sostanze che agiscono tramite il recettore delle benzodiazepine. È stata riferita la neutralizzazione delle reazioni paradose delle benzodiazepine.

*Effetti farmacodinamici*

Secondo esperimenti effettuati sugli animali, non sono bloccati dal flumazenil gli effetti delle sostanze che non agiscono tramite il recettore delle benzodiazepine (quali barbiturici, GABA-mimetici e agonisti del recettore dell'adenosina). Gli agonisti non benzodiazepinici, quali i ciclopirroloni (zopiclone) e le triazolopiridazine, sono bloccati dal flumazenil. Gli effetti ipnosedativi delle benzodiazepine sono bloccati rapidamente (entro 1-2 minuti) dopo la somministrazione endovenosa. In base alla differenza nel tempo d'eliminazione tra agonista e antagonista, l'effetto può ripresentarsi dopo alcune ore. Il flumazenil ha un possibile lieve effetto agonista anticonvulsivo. Il flumazenil ha causato sintomi da astinenza, incluse le convulsioni, negli animali trattati con flumazenil a lungo termine.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*Distribuzione*

Il flumazenil è una base lipofila debole. Il flumazenil si lega per il 50% circa alle proteine del plasma, con due terzi legati all'albumina. Il flumazenil si divide estensivamente nello spazio extravascolare. Durante la fase di distribuzione, la concentrazione plasmatica del flumazenil diminuisce con un'emivita di 4-15 minuti. Il volume di distribuzione in condizioni di equilibrio dinamico (Vss) è di 0,9-1,1 l/kg.

*Biotrasformazione*

Il flumazenil viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo epatico. Il metabolita acido carbossilico è stato dimostrato nel plasma (in

forma libera) e nelle urine (in forma libera e coniugata) come il metabolita più importante.

Nei test farmacologici questo metabolita si è dimostrato inattivo come agonista o antagonista delle benzodiazepine.

#### *Eliminazione*

È quasi assente il flumazenil escreto invariato nelle urine. Questo indica una degradazione metabolica completa del principio attivo da parte dell'organismo. Il medicinale radiomarcato viene eliminato completamente entro 72 ore, con comparsa del 90-95% della radioattività nelle urine e del 5-10% nelle feci. L'eliminazione è rapida, come dimostrato dalla brevità dell'emivita, di 40-80 minuti. La clearance plasmatica totale del flumazenil è tra 0,8 e 1,0 l/ora/kg e può essere attribuita quasi completamente al metabolismo epatico.

La farmacocinetica del flumazenil è proporzionale alla dose nel range terapeutico di dosaggio e fino a un massimo di 100 mg.

L'assunzione di alimenti durante l'infusione endovenosa del flumazenil determina un aumento del 50% della clearance, dovuto probabilmente all'incremento postprandiale della perfusione epatica.

#### Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

##### *Anziani*

La farmacocinetica del flumazenil negli anziani non differisce da quella dei giovani adulti.

##### *Pazienti con funzione epatica compromessa*

Nei pazienti con funzione epatica compromessa in misura da moderata a grave l'emivita del flumazenil risulta aumentata (aumento del 70-210 %) e la clearance totale è inferiore (tra il 57 e il 74 %) rispetto ai volontari normali sani.

##### *Pazienti con funzione renale compromessa*

La farmacocinetica del flumazenil nei pazienti con funzione renale compromessa o nei pazienti sottoposti a emodialisi non è diversa da quella dei volontari normali sani.

##### *Popolazione pediatrica*

L'emivita del flumazenil nei bambini oltre l'anno di età è un poco più breve e più variabile che negli adulti e dura in media 40 minuti (in generale con una variazione tra 20 e 75 minuti). La clearance e il volume di distribuzione, corretti per il peso corporeo, sono gli stessi che negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

L'esposizione al flumazenil sia in tarda fase prenatale che peri- e postnatale ha indotto alterazioni comportamentali e un aumento della densità dei recettori ippocampali delle benzodiazepine nella prole dei ratti. L'effetto di questi riscontri non è considerato rilevante se il prodotto viene usato per un tempo brevissimo come da istruzioni.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Disodio edetato

Acido acetico glaciale

Sodio cloruro

Sodio idrossido soluzione al 4% per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

*Periodo di validità dopo la prima apertura:*

Dopo la prima apertura il medicinale deve essere usato immediatamente.

*Periodo di validità dopo la diluizione:*

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, la durata di conservazione in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatole in cartone da 5 o 10 fiale (vetro incolore Tipo I) contenenti 5 ml di soluzione iniettabile.

Scatole in cartone da 5 o 10 fiale (vetro incolore Tipo I) contenenti 10 ml di soluzione iniettabile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Quando il flumazenil deve essere usato in infusione, diluirlo prima dell'infusione stessa. Il flumazenil deve essere diluito esclusivamente con soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), soluzione di destrosio 50 mg/ml (5 %) o soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %) + destrosio 25 mg/ml (2,5 %). Non è stata accertata la compatibilità del flumazenil con altre soluzioni iniettabili.

Le soluzioni per infusione endovenosa devono essere eliminate dopo 24 ore.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun Strasse 1  
34212 Melsungen, Germania  
Indirizzo postale:  
34209 Melsungen, Germania  
Tel.: +49-5661-71-0  
Fax: +49-5661-71-4567

**8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

0.1 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale di vetro da 5 ml A.I.C.  
037756018  
0.1 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale di vetro da 5 ml A.I.C.  
037756020  
0.1 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale di vetro da 10 ml A.I.C.  
037756032  
0.1 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale di vetro da 10 ml A.I.C.  
037756044

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

03/07/2007 // 22/01/2013

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**