

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flumazenil B. Braun 0,1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 0,1 mg flumatseniilia.

5 ml:n ampulli sisältää 0,5 mg flumatseniilia.

10 ml:n ampulli sisältää 1 mg flumatseniilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Natrium 3,7 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas ja väritön liuos.

pH 3,9-5,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flumazenil on tarkoitettu aikuisille bentsodiatsepiinien aiheuttaman sedatiivisen vaikutuksen täydelliseen tai osittaiseen kumoamiseen. Sitä voidaan käyttää anestesiassa ja tehohoidossa seuraavissa tilanteissa:

Anestesiassa

- hypnosedatiivisten vaikutusten lopettaminen yleisessä bentsodiatsepiineilla aikaansaadussa ja/tai ylläpidetyssä anestesiassa sairaalapotilailla
- bentsodiatsepiinien rauhoittavan vaikutuksen kumoaminen avohoito- ja sairaalapotilaiden lyhytaikaisissa diagnostisissa ja terapeuttisissa toimenpiteissä.

Tehohoidossa

- bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutusten spesifinen kumoaminen (luonnollisen hengityksen palauttamiseksi)
- joko yksin tai pääasiassa bentsodiatsepiinin aiheuttaman intoksikaation tai yliannostuksen diagnosoinnissa ja hoidossa.

Pediatriset potilaat

Flumatseniili on tarkoitettu yli 1-vuotiaille lapsille bentsodiatsepiineilla aiheutetun sedatiivisen vaikutuksen kumoamiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Anestesia

Suosittelava aloitusannos on 0,2 mg laskimoon 15 sekunnin kuluessa. Jos haluttua tajunnan tasoa ei saavuteta 60 sekunnin kuluessa, voidaan antaa toinen 0,1 mg:n annos. Tämä voidaan toistaa 60 sekunnin välein tarpeen mukaan, mutta korkeintaan 1,0 mg:n annokseen asti. Tavallinen annos on 0,3-0,6 mg, mutta tämä voi vaihdella potilaskohtaisesti ja käytetyn bentsodiatsepiinin mukaan.

Tehohoito

Suosittelava aloitusannos on 0,3 mg laskimoon. Jos haluttua tajunnan tasoa ei saavuteta 60 sekunnin kuluessa, voidaan antaa toinen 0,1 mg:n annos. Tämä voidaan toistaa 60 sekunnin välein tarpeen mukaan, mutta korkeintaan 2 mg:n annokseen asti tai kunnes potilas herää. Jos uneliaisuus palautuu, voidaan antaa toinen flumatseniili-bolusinjektio. Voi olla tarpeen antaa 0,1-0,4 mg tunnissa infuusiona.

Annos ja infuusionopeus tulisi sovittaa yksilöllisesti halutun sedaatioasteen mukaisesti.

Jos toistuvilla annoksilla ei selvästi ole vaikutusta potilaan tajunnan tasoon tai hengitykseen, intoksikaatio ei johdu bentsodiatsepiineistä.

Infuusio tulee keskeyttää 6 tunnin välein resedaation toteamiseksi.

Vieroitusoireiden välttämiseksi tehohoitopotilailla, jotka ovat pitkään saaneet suuria bentsodiatsepiiniannoksia, flumatseniiliannos on määritettävä yksilöllisesti ja injektio annettava hitaasti (ks. kohta 4.4).

lääkkäät potilaat

Koska käytöstä vanhuksille ei ole tietoja, on otettava huomioon, että he ovat yleensä herkempiä lääkkeiden vaikutuksille ja heidän hoitonsa edellyttää varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Vauvat ja leikki-ikäiset, lapset ja nuoret (1–17-vuotiaat)

Bentsodiatsepiineilla aikaansaadun sedaation (sedaatio, jossa tajunta säilyy) kumoamiseksi yli 1-vuotiailla lapsilla suositellaan alkuannokseksi 0,01 mg/kg (enintään 0,2 mg), joka annetaan laskimoon 15 sekunnin kuluessa. Jos haluttua tajunnantaso ei saavuteta 45 sekunnin kuluessa, voidaan antaa 0,01 mg/kg (enintään 0,2 mg) lisäinjektio ja toistaa tämä 60 sekunnin välein tarpeen vaatiessa (enintään 4 kertaa) korkeintaan 0,05 mg/kg:n tai 1 mg:n annokseen asti, valiten näistä alhaisempi annos. Annoksen tulisi olla potilaan vasteen mukainen. Flumatseniilin toistuvan annostelun turvallisuudesta ja tehokkuudesta lasten resedaation hoidossa ei ole tietoja.

Alle 1-vuotiaat vastasyntyneet, vauvat ja leikki-ikäiset

Kokemusta flumatseniilin käytöstä alle 1-vuotiaille on rajoitetusti.

Tämän vuoksi flumatseniilia tulee antaa alle 1-vuotiaille ainoastaan, jos odotettavissa oleva hyöty ylittää mahdolliset riskit.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla flumatseniilin eliminaatio saattaa hidastua (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), minkä vuoksi suositellaan annoksen huolellista titrausta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Antotapa

Flumatseniili on annettava laskimoon anestesiologin tai muun anestesiologiaan perehtyneen lääkärin toimesta.

Flumatseniili voidaan antaa injektiona tai infuusiona (ohjeet valmisteen laimentamisesta ennen käyttöä, ks. kohta 6.6).

Valmistetta voidaan antaa muiden elvytystoimenpiteiden yhteydessä.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Käytä vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys flumatseniilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaat, joille on annettu bentsodiatsepiineja mahdollisesti hengenvaarallisen tilan hallitsemiseksi (esim. kohonnut aivopaine tai status epilepticus)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

-
- Flumatseniili kumoo spesifisesti bentsodiatsepiinien vaikutukset. Tästä syystä, mikäli potilas ei herää flumatseniilin annon jälkeen, on otettava huomioon muu etiologia.
- Jos flumatseniilia annetaan anestesian aikana leikkauksen loppuvaiheessa, perifeerisesti vaikuttavien lihasrelaksanttien vaikutuksen tulee olla täysin hävinnyt.
- Flumatseniilin vaikutus ei tavallisesti kestä yhtä kauan kuin bentsodiatsepiinien vaikutus, joten rauhoittava vaikutus saattaa palautua. Tämän vuoksi potilaan tilaa on seurattava, mieluiten teho-osastolla, kunnes flumatseniilin vaikutuksen voidaan olettaa olevan hävinnyt.
- Riskipotilailla bentsodiatsepiinien aikaansaaman sedaation etuja on arvioitava nopeasta heräämisestä aiheutuviin haittoihin nähden. Joidenkin (esim. sydänvaivoista kärsivien) potilaiden kohdalla saattaa olla edullisempaa ylläpitää tiettyä rauhoittavaa tasoa varhaisessa leikkauksen jälkeisessä vaiheessa kuin antaa heidän täysin herätä.
- Nopeaa flumatseniili-injektiota on vältettävä. Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia ja/tai altistuneet pitkäaikaisesti bentsodiatsepiineille joka on päättynyt viikon sisällä ennen flumatseniilin antoa, on nopea vähintään 1 mg:n annos aiheuttanut vieroitusoireita, mukaan lukien sydämentykytystä, kiihtymystä, ahdistusta, mielialan vaihteluita sekä lievää sekavuutta ja aistivääristymiä.
- Sellaisten potilaiden kohdalla, jotka ovat leikkausta edeltävässä vaiheessa levottomia tai joiden tiedetään kärsivän kroonisesta tai tilapäisestä ahdistuneisuudesta, flumatseniilin annostus on määritettävä huolellisesti.
- Suuren leikkauksen jälkeen postoperatiivinen kipu tulee ottaa huomioon. Suositeltavaa voi olla pitää potilas lievästi rauhoitettuna.
- Sellaisten potilaiden kohdalla, jotka saavat pitkäaikaishoitoa suurilla bentsodiatsepiiniannoksilla, flumatseniilin käytön tarjoamat edut on arvioitava huolellisesti vieroitusoireiden riskiin verrattuna. Mikäli vieroitusoireita esiintyy huolimatta asianmukaisesta annostuksesta, tulee antaa yksilöllisesti titrattu 5 mg:n diatsepaami- tai 5 mg:n midatsolaamiannos hitaana injektiona laskimoon.
- -Antagonistin käyttöä ei suositella sellaisten epilepsiapotilaiden hoitoon, jotka saavat pitkäaikaista bentsodiatsepiinihoitoa. Vaikka flumatseniililla on lievä anti-epileptinen vaikutus, äkillinen antagonistivaikutus saattaa aiheuttaa kouristuksia epilepsiapotilaille.
- Flumatseniilin käyttö - bentsodiatsepiinien vaikutusten kumoamiseksi - potilaille, joilla on vakava aivovamma (ja/tai epävakaa aivopaine), saattaa aiheuttaa aivopaineen kohoamista.
- Eliminaatio voi viivästyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Erityistä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä flumatseniilia usean lääkkeen yliannostustapauksissa. Erityisesti bentsodiatsepiinien ja syklisen masennuslääkkeen intoksikaatiotapauksessa tietyt toksiset vaikutukset, kuten kouristukset ja rytmihäiriöt, jotka aiheutuvat näistä masennuslääkkeistä mutta jotka ilmenevät hitaammin annettaessa samanaikaisesti bentsodiatsepiineja, pahenevat annettaessa flumatseniilia.
- Potilaita, jotka ovat saaneet flumatseniilia bentsodiatsepiinivaikutusten kumoamiseen, on seurattava uusiutuvan sedaation, hengityslaman tai muiden bentsodiatsepiinien aiheuttamien jäännösvaikutusten varalta riittävän aikaa perustuen käytetyn bentsodiatsepiinin annokseen ja vaikutuksen kestoon. Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, voi olla tarpeen seurata pidempään, koska yllämainitut vaikutukset voivat viivästyä.

- Flumatseniilia ei suositella bentsodiatsepiiniriippuvuuden hoitoon tai pitkittyneiden bentsodiatsepiinivieroitusoireiden hoitoon.
- Flumatseniilin on todettu aiheuttavan paniikkikohtauksia potilaille, joilla on aiemmin todettu paniikkihäiriötä.
- Koska bentsodiatsepiinitoleranssi ja -riippuvuus on alkoholisteilla ja muilla lääkeriippuvaisilla henkilöillä suurempi, flumatseniilia on annettava näille potilasryhmille varoen.
- Tämä valmiste sisältää alle 1 mmol/ml (23 mg/ml) natriumia, joten se on käytännössä natriumiton.

Pediatriset potilaat

- Uusiutuvan sedaation ja hengityslaman mahdollisuuden vuoksi lapsia, jotka on rauhoitettu midatsolaamilla, on seurattava vähintään kaksi tuntia flumatseniilin annon jälkeen. Muiden sedaatioissa käytettävien bentsodiatsepiinien kohdalla seuranta-aikaa on muutettava kyseisten lääkkeiden odotetun vaikutusajan mukaan.
- Kunnes saatavilla on riittävästi tietoa, flumatseniilia ei saa käyttää 1-vuotiaille tai tätä nuoremmille lapsille, elleivät potilaalle aiheutuvat riskit (erityisesti tahattoman yliannostuksen tapauksessa) ole pienempiä kuin hoidon tuomat hyödyt.
- Käyttö lapsille muihin tarkoituksiin kuin sedaation kumoamiseen ei ole suositeltavaa, koska kontrolloituja tutkimuksia ei ole saatavilla. Tämä koskee myös alle 1-vuotiaita lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flumatseniili kumoo bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutukset reseptoritasolla kilpailevan interaktion kautta. Flumatseniili estää myös bentsodiatsepiinireseptorin kautta vaikuttavien bentsodiatsepiiniryhmään kuulumattomien agonistien, kuten tsopiklonin, triatsolopyridatsiinin ja muiden vaikutukset. Flumatseniili ei kuitenkaan estä muulla tavoin vaikuttavien lääkeaineiden vaikutusta. Yhteisvaikutuksia muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa ei ole havaittu. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä flumatseniilia tahattomissa yliannostustapauksissa, sillä muiden samanaikaisesti käytettyjen psykotrooppisten lääkeaineiden (erityisesti trisyklisten antidepressanttien) toksiset vaikutukset saattavat voimistua bentsodiatsepiinivaikutuksen heikentyessä. Midatsolaami-, flunitratsepaami- ja lormetatsepaami-bentsodiatsepiinien samanaikainen anto flumatseniilin kanssa ei vaikuta flumatseniilin farmakokinetiikkaan. Flumatseniilillä ei ole vaikutusta näiden bentsodiatsepiinien farmakokinetiikkaan.

Etanolin ja flumatseniilin välillä ei ole farmakokineettistä yhteisvaikutusta.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja flumatseniilin käytöstä raskaana oleville naisille, jotta voitaisiin arvioida mahdollisia haitallisia vaikutuksia ja vaikutuksia sikiöön. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava.

Eläinkokeissa ei ole todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi flumatseniilia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty potilaalle on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Flumatseniilin antaminen hätätapauksissa raskauden aikana ei ole vasta-aiheista.

Imetys

Flumatseniilin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja. Tämän vuoksi imettäminen tulee keskeyttää 24 tunnin ajaksi flumatseniilihoidon aikana.

Flumatseniilin antaminen hätätapauksissa imetyksen aikana ei ole vasta-aiheinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bentsodiatsepiinien sedatiivisen vaikutuksen kumoamiseksi flumatseniilia saaneita potilaita tulee neuvoa pidättäytymään autolla ajosta, vaarallisten koneiden käyttämisestä tai muista fyysistä tai henkistä valppautta vaativista tehtävistä vähintään 24 tunnin aikana, sillä aiemmin annetun bentsodiatsepiinin vaikutus saattaa palata.

4.8 Haittavaikutukset

Alla mainittuja haittavaikutuksia on raportoitu. Haittavaikutukset häviävät yleensä nopeasti eikä erityistä hoitoa tarvita.

Esiintymistiheydet on seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia, voi esiintyä

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Unettomuus, uneliaisuus.

Melko harvinainen: Ahdistuneisuus*, pelko*

Tuntematon: Vieroitusoireet (esim. kiihtymys, ahdistus, mielialan vaihtelut, sekavuus, aistivääristymät), 1 mg:n tai suurempien annosten nopean injektion jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia ja/tai altistuneet pitkäaikaisesti bentsodiatsepiineille, joka on päättynyt viikon sisällä ennen flumatseniilin antoa (ks. kohta 4.4); paniikkikohtaukset (potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt paniikkireaktioita); epänormaali itkuisuus, kiihtymys, aggressiiviset reaktiot.

Hermosto

Yleinen: Kiertohuimaus, päänsärky, kiihtymys*, vapina, suun kuivuminen, hyperventilaatio, puhehäiriö, tuntohäiriö.

Tuntematon: Kouristuskohtaukset, erityisesti epilepsiapotilailla tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, pääasiassa pitkäkestoisen bentsodiatsepiinihoidon tai usean lääkkeen yliannostuksen (ks. kohta 4.4) jälkeen.

Silmät

Yleinen: Kahtena näkeminen, karsastus, lisääntynyt kyyneleritys.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Kuulohäiriöt.

Sydän

Melko harvinainen: Sydämentykytykset*, takykardia tai bradykardia, lisälyönnit.

Verisuonisto

Yleinen: Hypotensio, ortostaattinen hypotensio.

Tuntematon: Ohimenevä verenpaineen nousu (herätessä).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Hengenahdistus, yskä, nenän tukkoisuus, rintakipu.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi ja oksentelu (anestesian yhteydessä erityisesti, jos on käytetty myös opiaatteja), hikka.

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Hikoilu.
Tuntematon: Punoitus

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Väsymys, kipu antopaikassa.
Melko harvinainen: Vilunväreet*

*: nopeasti annetun injektion jälkeen, ei vaadi hoitoa

Pediatriset potilaat

Lasten hättävähäikutusprofiili ei yleensä eroa paljoakaan aikuisten hättävähäikutusprofiilista. Kun flumatseniilivalmistetta on käytetty sellaisen rauhoittavan häikutuksen kumoamiseen, jossa tajunta säilyy, on todettu epätavallista itkemistä, ahdistuneisuutta ja aggressiivisuutta.

Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden hättävähäikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Usean lääkkeen yliannostustapauksissa, erityisesti jos potilas on käyttänyt syklisiä masennuslääkkeitä, toksisia häikutuksia (kuten kouristuksia ja sydämen rytmihäiriöitä) voi ilmaantua kumottaessa bentsodiatsepiiniin häikutukset flumatseniilillä.

Akuutista flumatseniiliyliannostuksesta ihmisillä on rajoitetusti kokemuksia.

Erityistä vastalääkettä flumatseniiliyliannostukseen ei ole. Hoitona on käytettävä yleisiä tukitoimenpiteitä, kuten elintoimintojen seurantaa ja potilaan kliinisen tilan tarkkailua.

Yliannostusoireita ei ole havaittu edes annettaessa 100 mg laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Myrkytysten hoitoon käytettävät lääkeaineet.
ATC-koodi: V03A B25

Väikutusmekanismi

Flumatseniili on imidatsobentsodiatsepiini ja bentsodiatsepiiniantagonisti, joka estää bentsodiatsepiinireseptorin kautta häikututtavien aineiden häikutuksen kilpailemalla bentsodiatsepiinireseptorista. Bentsodiatsepiinien paradoksaalisten häikutusten kumoutumista on todettu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläinkokeissa on todettu, että flumatseniili ei kumoa sellaisten aineiden vaikutusta, jotka eivät vaikuta bentsodiatsepiinireseptorien kautta (kuten barbituraatit, GABA-analogit ja adenosiniinireseptorin agonistit). Bentsodiatsepiiniryhmään kuulumattomien agonistien, kuten syklopyrrolonien (tsopikloni) ja triatsolopyridatsiinien, vaikutus estyy. Bentsodiatsepiinien hypnosedatiivinen vaikutus kumoutuu nopeasti (1-2 minuutin kuluessa) flumatseniilin laskimonsisäisen annon jälkeen. Vaikutus saattaa ilmetä uudelleen joidenkin tuntien kuluttua, riippuen agonistin ja antagonistin eliminaationopeuden erosta. Flumatseniililla on mahdollisesti lievä agonistinen antikonvulsivinen vaikutus. Flumatseniili aiheutti vieroitusoireita, mukaan lukien kouristuskohtauksia, eläimissä, jotka saivat flumatseniilia pitkäaikaishoitona.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Flumatseniili on heikko lipofiilinen emäs, joka on 50-prosenttisesti sitoutunut plasman proteiineihin, joista albumiinin osuus on kaksi kolmannesta. Flumatseniili jakaantuu laajalti ekstravaskulaaritilaan. Plasman flumatseniilipitoisuuden puoliintumisaika on jakaantumisvaiheessa 4-15 minuuttia. Jakaantumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 0,9-1,1 l/kg.

Biotransformaatio

Flumatseniili metaboloituu suurelta osin maksassa. Karboksyylihappometaboliitti on pääasiallinen aineenvaihduntatuote plasmassa (vapaassa muodossa) ja virtsassa (vapaassa ja konjugoituneessa muodossa).

Tällä metaboliitilla ei farmakologisissa tutkimuksissa todettu olevan minkäänlaista bentsodiatsepiiniagonistista eikä antagonistista vaikutusta.

Eliminaatio

Flumatseniili ei juurikaan erity virtsaan muuttumattomana, mikä viittaa lääkkeen täydelliseen metaboloitumiseen elimistössä. Radioaktiivisesti merkitty lääke eliminoituu täydellisesti 72 tunnin kuluessa, jolloin 90-95 % radioaktiivisuudesta todetaan virtsassa ja 5-10 % ulosteessa. Eliminaatio on nopeaa, kuten lyhyt 40-80 minuutin puoliintumisaika osoittaa. Flumatseniilin kokonaisplasmapuhdistuma on 0,8-1,0 l/h/kg, mikä on lähes kokonaan maksan metaboliasta johtuvaa.

Flumatseniilin farmakokineetiikka on verrannollinen annokseen terapeuttisella alueella ja sen yläpuolella 100 mg:aan asti.

Ruokailu laskimonsisäisen flumatseniili-infuusion aikana lisää puhdistumaa 50 %:lla, mikä johtuu mitä todennäköisimmin veren lisääntyvästä virtauksesta maksassa ravinnon nauttimisen seurauksena.

Erityisten potilasryhmien farmakokineetiikka

Iäkkäät potilaat

Flumatseniilin farmakokineetiikka ei eroa iäkkäillä verrattuna nuorten aikuisten farmakokineetiikkaan.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Flumatseniilin puoliintumisaika on pidentynyt (70-210 %:lla) ja kokonaispuhdistuma on pienentynyt (57-74 %:lla) keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin vapaaehtoisin koehenkilöihin verrattuna.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Flumatseniilin farmakokineetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tai hemodialyysipotilailla ei eroa terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden farmakokineetiikasta.

Pediatriset potilaat

Flumatseniilin puoliintumisaika on yli 1-vuotiailla lapsilla keskimäärin 40 minuuttia ja se vaihtelee välillä 20-75 minuuttia. Tämä on hieman lyhyempi ja vaihtelee enemmän kuin aikuisilla. Painoon suhteutettu puhdistuma ja jakaantumistilavuus ovat verrattavissa aikuisten vastaaviin arvoihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Altistus flumatseniilille tiineysajan myöhäisvaiheessa samoin kuin peri- ja postnataalivaiheessa aiheutti käyttäytymismuutosten ohella hippokampuksen bentsodiatsepiinireseptoriheyden kasvua rottien jälkeläisissä. Näiden havaintojen vaikutusta ei pidetä oleellisena, jos valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti hyvin lyhyen ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Etikkahappo, väkevä
Natriumkloridi
Natriumhydroksidiliuos 4 % pH:n säätämiseen
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmistetta ei pidä sekoittaa muihin kuin kohdassa 6.6 mainittuihin lääkevalmisteisiin.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kestoaika avaamisen jälkeen:

Avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä välittömästi.

Kestoaika laimentamisen jälkeen:

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pahvirasia, jossa 5 tai 10 tyyppin I väritöntä lasiampullia, joissa 5 ml injektioestettä
Pahvirasia, jossa 5 tai 10 tyyppin I väritöntä lasiampullia, joissa 10 ml injektioestettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Jos flumatseniilia annetaan infuusiona, se on laimennettava ennen käyttöä. Laimentamista varten voidaan käyttää seuraavia infuusioliuoksia: 9 mg/ml (0,9 %) NaCl, 50 mg/ml (5 %) glukoosi, 4,5 mg/ml (0,45 %) NaCl + 25 mg/ml (2,5 %) glukoosi. Flumatseniilin yhteensopivuutta muiden kuin yllä mainittujen infuusioliuosten kanssa ei ole varmistettu.

Laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitetut liuokset tulee hävittää 24 tunnin kuluessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Saksa
Postiosoite:
34209 Melsungen
Saksa

Tel: + 49 5661 71 0
Fax: + 49 5661 71 4567

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22559

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.8.2007
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 21.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flumazenil B. Braun 0,1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 0,1 mg flumazenil.

1 ampull med 5 ml innehåller 0,5 mg flumazenil.

1 ampull med 10 ml innehåller 1 mg flumazenil.

Hjälpämne med känd effekt: Natrium 3,7 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

pH 3,9-5,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Flumazenil är indicerat för vuxna för att helt eller delvis upphäva de centralnervösa effekterna av bensodiazepiner. Läkemedlet kan därför användas inom anestesi och i intensivvård i följande situationer:

Vid anestesi

- Avbrytande av anestesi som inducerats av och/eller underhållits med bensodiazepiner hos sjukhusbehandlade patienter.
- Reversering av bensodiazepinsedering vid kortvariga diagnostiska och terapeutiska ingrepp hos såväl polikliniskt som hos sjukhusbehandlade patienter.

Vid intensivvård

- För specifikt upphävande av de centrala effekterna av bensodiazepiner, med syfte att återställa spontan andning.
- För diagnos och behandling av förgiftning eller överdosering orsakad av enbart eller huvudsakligen bensodiazepiner.

Pediatrik population

Flumazenil är indicerat för upphävande av sedering inducerad med bensodiazepiner hos barn under 1 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Anestesi

Den rekommenderade startdosen är 0,2 mg givet intravenöst under 15 sekunder. Om tillräcklig vakenhetsgrad inte uppnås inom 60 sekunder, kan ytterligare en dos om 0,1 mg injiceras. Denna dos kan upprepas med 60 sekunders intervall, upp till en maximaldos på 1,0 mg. Den vanliga dosen som krävs ligger mellan 0,3 och 0,6 mg men kan variera beroende på olika patienters individuella egenskaper och vilken bensodiazepin som används.

Intensivvård

Den rekommenderade startdosen är 0,3 mg givet intravenöst. Om tillräcklig vakenhetsgrad inte uppnås inom 60 sekunder kan ytterligare en dos om 0,1 mg injiceras. Denna dos kan upprepas med 60 sekunders intervall, upp till en maximaldos på 2 mg eller tills det att patienten vaknar.

Om patienten åter blir medvetandesänkt kan en andra bolusinjektion flumazenil ges. En intravenös infusion om 0,1-0,4 mg/timme kan vara verkningsfull.

Dosen och infusionstakten avpassas individuellt så att önskad vakenhetsgrad uppnås.

Om upprepad dosering inte ger någon märkbar effekt på medvetandet och andningen, bör man utgå från att förgiftningen inte är orsakad av bensodiazepiner.

Infusionen ska avbrytas var 6:e timme för att kontrollera om patienten åter sjunker i medvetande.

För att undvika abstinenssymtom hos patienter som under lång tid har behandlats med höga doser bensodiazepiner på intensivvårdsavdelning, måste dosen flumazenil titreras individuellt och injektionen ges långsamt (se avsnitt 4.4).

Äldre

Då information saknas beträffande användning av flumazenil hos äldre patienter, bör det observeras att denna patientgrupp generellt är känsligare för läkemedelseffekter och därför skall behandlas med vederbörlig försiktighet.

Pediatrisk population

Spädbarn och småbarn, barn och ungdomar (från 1 till 17 år)

Vid reversering av sedering med bensodiazepiner ("conscious sedation") hos barn över 1 år är den rekommenderade startdosen 0,01 mg/kg (upp till en maximal startdos à 0,2 mg), som ges intravenöst under en tidsperiod på 15 sekunder. Om tillräcklig vakenhetsgrad inte har uppnåtts inom 45 sekunder, kan en ytterligare injektionsdos à 0,01 mg/kg (upp till en maximal injektionsdos à 0,2 mg) ges. Detta kan vid behov upprepas med 60 sekunders intervall (upp till maximalt 4 gånger) till en maximal dos på 0,05 mg/kg eller totalt 1 mg, beroende på vilken dos som är lägst. Dosen skall anpassas efter patientens respons. Uppgifter saknas beträffande säkerhet och effekt vid upprepad administrering av flumazenil till barn vid resedering.

Nyfödda, spädbarn och småbarn under 1 år

Det finns inte tillräcklig information om användningen av flumazenil hos barn under 1 år. Därför skall flumazenil ges till barn under 1 år endast om de potentiella fördelarna för patienten väger tyngre än de eventuella riskerna.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan eliminationen av flumazenil vara fördröjd (se avsnitt 4.4 och 5.2) och därför rekommenderas noggrann titrering av dosen. Ingen dosanpassning behövs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Flumazenil skall ges intravenöst av en narkosläkare eller kliniskt erfaren läkare.

Flumazenil kan ges som injektion eller som infusion (för anvisningar om utspädning av produkten före användning, se avsnitt 6.6).

Flumazenil kan användas samtidigt med andra återupplivningsåtgärder.

Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk. Produkten ska inspekteras visuellt före användning och ska användas endast om lösningen är klar och fri från synliga partiklar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot flumazenil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som får bensodiazepiner för kontroll av potentiellt livshotande tillstånd (t.ex. kontroll av intrakraniellt tryck eller status epilepticus).

4.4 Varningar och försiktighet

- Flumazenil motverkar specifikt effekterna av bensodiazepiner. Därför bör en annan etiologi övervägas, ifall patienten inte vaknar efter administrering av flumazenil.
 - Om flumazenil används vid anestesi i operationens slutskede, skall läkemedlet inte ges förrän effekterna av de perifera muskelavslappande medlen har upphört fullständigt.
 - Eftersom verkningstiden för flumazenil normalt är kortare än den för bensodiazepiner och resedering kan ske, skall patienten fortsätta att övervakas noga, helst på intensivvårdsavdelning, tills effekten av flumazenil har avtagit.
 - Hos patienter med ökad risk bör fördelarna med sedering med bensodiazepiner vägas mot nackdelarna med snabbt uppvaknande. Hos patienter (t.ex. med hjärtbesvär) kan underhåll av en viss sederingsnivå vara att föredra framför fullständig vakenhet.
 - Snabb injektion av flumazenil bör undvikas. Hos patienter som behandlats med bensodiazepiner i höga doser och/eller under lång tid och som satts ut vid någon tidpunkt under veckan som föregick flumazeniladministrering har snabb injektion av doser på 1 mg eller mer orsakat abstinenssymtom, inklusive palpitationer, agitation, ångest, emotionell labilitet såväl som lindrig förvirring och sensoriska störningar.
 - Hos patienter som oroar sig inför operationen eller har en historia med kronisk eller tillfällig ångest, bör dosen flumazenil anpassas omsorgsfullt.
 - Postoperativ smärta måste beaktas efter större operationer, och det kan vara fördelaktigt att hålla patienten lätt sederad.
 - Hos patienter som under långa perioder har behandlats med höga doser av bensodiazepiner bör fördelarna med användning av flumazenil vägas mot risken för abstinenssymtom. Om abstinenssymtom uppträder trots omsorgsfull dosering, skall en individuellt titrerad dos på 5 mg diazepam eller 5 mg midazolam ges som långsam intravenös injektion.
 - Användning av antagonisten rekommenderas inte för patienter med epilepsi som har behandlats med bensodiazepiner under längre tid. Även om flumazenil har vissa inneboende antiepileptiska effekter, kan den plötsliga antagonistiska effekten orsaka kramper hos patienter med epilepsi.
 - Hos patienter med allvarlig hjärnskada (och/eller instabilt intrakraniellt tryck) som får flumazenil, för att upphäva effekterna av bensodiazepiner, kan ett förhöjt intrakraniellt tryck utvecklas.
 - Eliminering kan vara fördröjd hos patienter med nedsatt leverfunktion.
 - Särskild försiktighet krävs när flumazenil används vid fall av överdosering av flera läkemedel. Särskilt vid förgiftning med bensodiazepiner och cykliska antidepressiva medel kan vissa toxiska effekter som t.ex. kramper och hjärtarytmier, vilka orsakas av dessa antidepressiva medel men som inte uppträder lika lätt vid samtidig användning av bensodiazepiner, förvärras vid administrering av flumazenil.
- Patienter som har fått flumazenil för att upphäva effekterna av bensodiazepiner ska övervakas med avseende på resedering, andningsdepression eller andra residualeffekter av bensodiazepiner under en lämplig period baserad på dos av använd bensodiazepin och effektens varaktighet.

- Patienter med nedsatt leverfunktion kan behöva en längre observationsperiod eftersom effekterna som beskrivits ovan kan vara fördröjda.
- Flumazenil rekommenderas inte för behandling av bensodiazepinberoende eller för behandling av långvariga bensodiazepinrelaterade abstinenssyndrom.
 - Panikattacker har rapporterats efter användning av flumazenil hos patienter som tidigare drabbats av panikstörningar.
 - På grund av den ökade frekvensen av tolerans mot och beroende av bensodiazepiner hos patienter som missbrukar alkohol eller andra droger, skall flumazenil användas med försiktighet i denna patientgrupp.
 - Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrik population

- På grund av möjligheten för resedering och andningsdepression ska barn som tidigare sederats med midazolam övervakas minst 2 timmar efter administrering av flumazenil. Vid användning av andra sederande bensodiazepiner ska övervakningstiden anpassas efter deras förväntade verkningstid.
- Till dess att tillräckliga data är tillgängliga bör flumazenil inte användas till barn som är 1 år eller yngre om inte riskerna för patienten (särskilt vid oavsiktlig överdosering) har vägts mot fördelarna av behandlingen.
- Användning hos barn för andra indikationer än reversering av medveten sedering rekommenderas inte eftersom inga kontrollerade studier är tillgängliga. Detsamma gäller för användning till barn under 1 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flumazenil motverkar bensodiazepinernas centrala effekter genom kompetitiv interaktion på receptornivå: flumazenil motverkar också effekterna av icke-bensodiazepinagonister som verkar via bensodiazepinreceptorn, såsom zopiklon, triazolopyridazin med flera. Flumazenil blockerar emellertid inte effekten av läkemedel som inte verkar på detta sätt. Interaktion med andra lugnande medel som verkar på det centrala nervsystemet har inte observerats. Särskild försiktighet är nödvändig när flumazenil används vid oavsiktlig överdosering, eftersom de toxiska effekterna av andra psykotropa läkemedel (särskilt tricykliska antidepressiva medel) som tagits samtidigt kan öka när bensodiazepineffekten avtar.

Ingen förändring i farmakokinetiken för flumazenil har observerats vid kombination med bensodiazepinerna midazolam, flunitrazepam och lorazepam. Flumazenil påverkar inte farmakokinetiken hos dessa bensodiazepiner.

Det finns ingen farmakokinetisk interaktion mellan etanol och flumazenil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av flumazenil i gravida kvinnor för att kunna bedöma eventuella skadliga effekter och effekt på fostret. Försiktighet ska därför iakttas.

Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Flumazenil skall därför användas under graviditet endast om den förväntade nyttan för patienten väger tyngre än de eventuella riskerna för fostret.

Användning av flumazenil i akuta situationer under graviditet är inte kontraindicerat.

Amning

Det är okänt om flumazenil utsöndras i bröstmjölk. Av detta skäl skall amning upphöra i 24 timmar under behandling med flumazenil.

Användning av flumazenil i akuta situationer under graviditet och amning är inte kontraindicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som har fått flumazenil för att häva effekterna av sedering med bensodiazepiner skall avrådas från att under minst 24 timmar framföra fordon, använda maskiner eller utföra några sysslor som kräver fysisk eller psykisk ansträngning, eftersom bensodiazepineffekterna kan återkomma.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som listas nedan har rapporterats. Biverkningarna försvinner i regel snabbt utan behov av särskild behandling.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, kan förekomma

Psykiska störningar

Vanliga: Sömlöshet, sömnlighet.

Mindre vanliga: Ängest*, rädsla*

Ingen känd frekvens: Abstinenssymtom (t.ex. agitation, ångest, emotionell labilitet, förvirring, sensoriska störningar) efter snabb injektion av doser på 1 mg eller mer hos patienter som behandlats med bensodiazepiner i höga doser och/eller under lång tid och som satts ut vid någon tidpunkt under veckorna före flumazeniladministrering (se avsnitt 4.4); panikattacker (hos patienter som tidigare drabbats av panikstörningar); abnormt gråtande, agitation och aggressiva reaktioner

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, huvudvärk, agitation* tremor, muntorrhet, hyperventilation, talrubbing, parestesi.

Ingen känd frekvens: Kramper, särskilt hos patienter med känd epilepsi eller gravt nedsatt leverfunktion, främst efter långvarig behandling med bensodiazepiner eller vid överdosering av flera läkemedel (se avsnitt 4.4).

Ögon

Vanliga: Dubbelseende, skelning, ökat tårflöde.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Onormal hörsel

Hjärtat

Mindre vanliga: Palpitationer*, takykardi eller bradykardi, extrasystole.

Blodkärl

Vanliga: Hypotoni, ortostatisk hypotoni

Ingen känd frekvens: Tillfällig blodtryckshöjning (vid uppvaknande).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Andnöd, hosta, nästäppa, bröstsmärta.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående och kräkningar (under postoperativ användning, särskilt om också opiater använts), hicka.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Svettning.
Ingen känd frekvens: Blodvallningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet, smärta vid injektionsstället.
Mindre vanliga: Frossa*

*: efter snabb injektion; kräver ingen behandling

Pediatrik population

I regel skiljer sig inte biverkningsprofilen hos barn särskilt mycket från den hos vuxna. Vid användning av flumazenil för reversering av sedering har abnormt gråtande, agitation och aggressiva reaktioner rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid fall av överdosering med flera läkemedel, särskilt med cykliska antidepressiva medel kan toxiska effekter som t.ex. kramper och hjärtarytmier uppträda vid reversering av bensodiazepineffekter med flumazenil.

Det finns endast mycket begränsad erfarenhet av akut överdosering med flumazenil hos människa. Det finns ingen specifik motgift mot flumazenil. Behandling bör omfatta allmänna understödande åtgärder inklusive övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska tillstånd.

Inte ens vid doser på 100 mg i.v. observerades överdoseringssymtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar.

ATC-kod: V03AB25

Verkningsmekanism

Flumazenil, en imidazobenzodiazepin, är en bensodiazepinantagonist som genom kompetitiv interaktion blockerar effekterna av de substanser som verkar via bensodiazepinreceptorn.

Neutralisering av bensodiazepinernas paradoxala reaktioner har rapporterats.

Farmakodynamisk effekt

Enligt djurförsök blockerar flumazenil inte effekten av substanser som inte verkar via bensodiazepinreceptorn (såsom barbiturater, GABA-mimetika och adenosinreceptoragonister). Icke-bensodiazepinagonister, såsom cyklopyrroloner (zopiklon) och triazolopyridaziner, blockeras av flumazenil. Bensodiazepinernas hypnotiska/sedativa effekter blockeras snabbt (inom 1-2 minuter) efter intravenös administrering. Beroende på skillnaden i eliminationstid mellan agonist och antagonist, kan effekten återkomma efter flera timmar. Flumazenil har möjligen en svagt agonistisk, antikonvulsiv effekt. Flumazenil orsakade abstinens, inklusive kramper, hos djur som fick långvarig behandling med flumazenil.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Flumazenil är en fettlöslig, svag bas. Flumazenil är till ca 50 % bundet till plasmaproteiner, varav två tredjedelar är bundet till albumin. Flumazenil fördelas i stor utsträckning i det extravaskulära rummet. Under distributionsfasen minskar plasmakoncentrationen av flumazenil med en halveringstid på 4-15 minuter. Vid steady-state är distributionsvolymen (V_{ss}) 0,9-1,1 l/kg.

Metabolism

Flumazenil elimineras huvudsakligen via levermetabolism. Karboxylsyrametaboliten visades vara den viktigaste metaboliten i plasma (i fri form) och i urin (i fri och konjugerad form). I farmakologiska tester har denna metabolit visat sig vara inaktiv som bensodiazepinagonist -och antagonist.

Eliminering

Nästan inget oförändrat flumazenil utsöndras via urinen. Detta tyder på att den aktiva substansen bryts ned fullständigt i kroppen. Radioaktivt märkt läkemedel elimineras fullständigt inom 72 timmar då 90-95 % av radioaktiviteten kan konstateras i urinen och 5-10 % i avföringen. Elimineringen är snabb, vilket framgår av den korta halveringstiden på 40 till 80 minuter. Totalt plasmaclearance av flumazenil är 0,8 till 1,0 l/timme/kg och kan nästan uteslutande tillskrivas levermetabolism.

Flumazenils farmakokinetik är dosproportionell inom det terapeutiska dosintervallet och upp till 100 mg.

Intag av föda under intravenös infusion av flumazenil leder till att clearance ökar med 50 %, troligen på grund av ökad leverperfusion som en följd av födointag.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre

Flumazenils farmakokinetik hos äldre skiljer sig inte från den hos unga vuxna.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion ökar flumazenils halveringstid (ökning med 70-210 %) och total clearance är lägre (mellan 57 och 74 %) jämfört med friska försökspersoner.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Flumazenils farmakokinetik är inte annorlunda hos patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys jämfört med friska försökspersoner.

Pediatrisk population

Flumazenils halveringstid hos barn över 1 år är lite kortare och varierar mer än hos vuxna och uppgår till i genomsnitt 40 minuter (varierar i regel mellan 20 till 75 minuter) Clearance och distributionsvolym, korrigerade för kroppsvikt, är desamma som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Såväl sen prenatal som peri- och postnatal exponering för flumazenil framkallade både beteendeförändringar och ökad täthet av bensodiazepinreceptorer i hippocampus hos råttors avkomlingar. Dessa fynd anses inte ha någon relevant betydelse om läkemedlet används under mycket kort tid och i enlighet med anvisningarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumklorid
Natriumhydroxidlösning 4 % för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter det att förpackningen har öppnats:
Efter det att förpackningen öppnats skall läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter utspädning:
Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata visar att färdigberedd lösning är hållbar i 24 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 5 eller 10 ampuller (färglöst glas typ I) innehållande 5 ml injektionsvätska, lösning.
Kartonger med 5 eller 10 ampuller (färglöst glas typ I) innehållande 10 ml injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Eventuell oanvänd lösning skall kasseras.

När flumazenil skall användas till infusion, måste det spädas före administrering. Flumazenil skall endast spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller en

lösning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) + glukos 25 mg/ml (2,5 %). Kompatibiliteten mellan flumazenil och andra injektionsvätskor har inte fastställts.

Lösningar för intravenös infusion skall kasseras efter 24 timmar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

Tel: +49 5661 71 0
Fax: +49 5661 71 4567

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22559

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.8.2007
Datum för den senaste förnyelsen: 21.12.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.10.2019