

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flumazenil Pharmaselect 0,1 mg/ml
injekčný roztok/infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 0,1 mg flumazenilu.

1 ampulka s 5 ml obsahuje 0,5 mg flumazenilu.

1 ampulka s 10 ml obsahuje 1 mg flumazenilu.

Pomocná látka so známym účinkom:
sodík 3,6 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Infúzny koncentrát

Číry bezfarebný roztok

pH: 4,0 - 5,0

Osmolalita: 270-310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Flumazenil je indikovaný na úplnú alebo čiastočnú reverziu centrálnych sedatívnych účinkov benzodiazepínov u dospelých, detí a dospievajúcich od jedného roka. Môže sa preto používať v anestéziológii a intenzívnej starostlivosti v nasledovných situáciách:

V anestéziológii

- Ukončenie hypnoticko-sedatívnych účinkov pri celkovej anestézii indukovanej a/alebo udržiavanej benzodiazepínmi u hospitalizovaných pacientov.
- Reverzia sedácie vyvolanej benzodiazepínmi pri krátkodobých diagnostických a terapeutických postupoch u ambulantných a hospitalizovaných pacientov.
- Na reverziu sedácie pri vedomí vyvolanej benzodiazepínmi u detí vo veku > 1 rok.

Pri stavoch vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť

- Na špecifickú reverziu centrálnych účinkov benzodiazepínov, s cieľom obnoviť spontánne dýchanie.
- Na diagnostiku a liečbu intoxikácií alebo predávkovania vyvolaného iba alebo najmä benzodiazepínmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Flumazenil musí podávať intravenózne anesteziológ alebo lekár so skúsenosťami v anesteziológii.

Flumazenil sa môže podávať buď nenariedený alebo nariedený (informácie o riedení lieku pred podaním, pozri časť 6.6).

Flumazenil sa môže používať súbežne s inými resuscitačnými opatreniami.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Pred použitím sa má vizuálne skontrolovať a má sa použiť len ak je roztok číry a prakticky neobsahuje častice.

Dávkovanie

Dospelí:

Anestézia

Odporúčaná začiatková dávka je 0,2 mg podaná intravenózne v priebehu 15 sekúnd. Ak sa nedosiahne požadovaná úroveň vedomia počas 60 sekúnd, môže sa podať ďalšia dávka 0,1 mg a opakovať v 60-sekundových intervaloch, až do maximálnej dávky 1,0 mg. Zvyčajne je požadovaná dávka v rozpätí medzi 0,3 a 0,6 mg, ale môže sa líšiť v závislosti od charakteristiky pacienta a použitého benzodiazepínu.

Intenzívna starostlivosť

Odporúčaná začiatková dávka je 0,2 mg podaná intravenózne v priebehu 15 sekúnd. Ak sa nedosiahne požadovaná úroveň vedomia počas 60 sekúnd, môže sa podať ďalšia dávka 0,1 mg a opakovať v 60-sekundových intervaloch, až do celkovej dávky 2,0 mg alebo až do prebudenia pacienta.

Ak sa opäť objaví spavosť, môže sa podať druhá bolusová injekcia flumazenilu. Dodatočne môže byť prospešná aj intravenózna infúzia 0,1-0,4 mg/h.

Dávkovanie a rýchlosť infúzie sa má prispôbiť individuálne, aby sa dosiahla želaná úroveň vedomia. Infúzia sa môže podať dodatočne až do maximálnej dávky injekcie 2 mg.

Ak sa nedosiahne jasný účinok na bdelosť a dýchanie po opakovanom podávaní, musí sa zvažiť, že intoxikácia nie je spôsobená benzodiazepínmi.

Infúzia sa má prerušiť každých 6 hodín, aby sa zistilo, či znova dochádza k sedácii.

Aby sa predišlo abstinenčným symptómom u pacientov s dlhodobou liečbou vysokými dávkami benzodiazepínov na jednotke intenzívnej starostlivosti, dávkovanie flumazenilu sa musí titrovať individuálne a injekcia sa musí podávať pomaly (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

V dôsledku chýbajúcich údajov o používaní flumazenilu u starších pacientov je potrebné upozorniť, že táto populácia je zvyčajne citlivejšia na účinky liekov a má byť liečená s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 1 rok:

Na obnovenie vedomia po sedácii vyvolanej benzodiazepínmi u detí starších ako 1 rok sa odporúča začiatková dávka 0,01 mg/kg (až do 0,2 mg), podávaná intravenózne počas 15 sekúnd. Ak sa po čakaní v trvaní 45 sekúnd nedosiahne požadovaná úroveň vedomia, môže sa podať ďalšia injekcia 0,01 mg/kg (až do 0,2 mg) a ak je to potrebné, môže sa opakovať v 60-sekundových intervaloch (maximálne 4-krát) do maximálnej dávky 0,05 mg/kg alebo 1 mg, v závislosti od toho, aká je najnižšia dávka. Dávka sa má prispôbiť reakcii pacienta. V prípade opakovania sedácie nie sú u detí dostupné žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti opakovaného podania flumazenilu.

Deti mladšie ako 1 rok:

Nie sú dostatočné údaje o používaní flumazenilu u detí mladších ako 1 rok. Preto sa má flumazenil podávať u detí mladších ako 1 rok len ak potenciálny úžitok pre pacienta preváži možné riziko.

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek:

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Flumazenil sa metabolizuje primárne v pečeni.

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť eliminácia flumazenilu predĺžená (pozri časť 5.2), a preto sa odporúča starostlivé titrovanie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Flumazenil je kontraindikovaný u pacientov, ktorí dostávajú benzodiazepíny na liečbu potenciálne život ohrozujúceho stavu (napr. kontrolu intrakraniálneho tlaku a status epilepticus).
- Flumazenil je kontraindikovaný u pacientov s príznakmi závažnej intoxikácie cyklickými antidepresívami (kŕče, fokálne konvulzie, predĺženie QRS, arytmie, mydriáza, anticholinergické príznaky). Pri zmiešaných intoxikáciách benzodiazepínmi a cyklickými antidepresívami môže byť toxicita antidepresív maskovaná ochrannými účinkami benzodiazepínov. Preto ak sú prítomné autonómne (anticholinergné), motorické alebo kardiovaskulárne symptómy ťažkej intoxikácie tricyklickými/tetracyklickými antidepresívami, flumazenil sa nepoužíva na reverziu účinku benzodiazepínov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie

Pacienti, ktorí sú liečení flumazenilom na reverziu sedácie vyvolanej benzodiazepínmi, sa majú sledovať počas odpovedajúceho časového obdobia (v závislosti od dávky a trvania účinku použitého benzodiazepínu) na príznaky znova nastupujúcej sedácie, respiračnej depresie alebo na iné príznaky reziduálneho účinku benzodiazepínov (EKG, pulz, oxymetria, bdelosť pacienta a iné vitálne funkcie, ako je srdcová frekvencia, frekvencia dýchania a tlak krvi).

Nakoľko pacienti so skrytou poruchou funkcie pečene môžu pozorovať oneskorené reakcie opísané vyššie, môže byť požadované predĺžené obdobie sledovania.

Flumazenil má vo všeobecnosti kratšie trvanie účinku ako benzodiazepíny, a pretože sa môže objaviť opätovná sedácia, má sa pokračovať v pozornom sledovaní klinického stavu pacienta, najlepšie na jednotke intenzívnej starostlivosti dovedy, kým sa účinok flumazenilu pravdepodobne nezníži.

Ak sa pacient nepreberie

Antagonistický účinok flumazenilu je špecifický voči benzodiazepínom. Preto, ak sa pacient neprebudí, má sa zvážiť iná príčina.

Anestéziológia

Ak sa používa v anestéziológii na konci chirurgického výkonu, flumazenil sa má podať len po uistení sa, že účinky periférnych myorelaxancií úplne odzneli, a že už nie sú prítomné depresívne účinky opiátov na dýchací systém (reverzibilné pri naloxóne).

Osobitné skupiny pacientov:

U pacientov so zvýšeným rizikom sa majú zväžiť výhody sedácie vyvolané benzodiazepínmi oproti nevýhodám náhleho prebudenia. U niektorých pacientov (napr. so srdcovými ťažkosťami) môže byť zachovanie určitého stupňa sedácie počas obdobia krátko po operácii vhodnejšie pre nadobudnutie plného vedomia.

Pacienti s epilepsiou

Použitie flumazenilu sa neodporúča u pacientov s epilepsiou, ktorí sa liečili benzodiazepínmi počas dlhého obdobia. Hoci flumazenil vykazuje mierny vnútorný antikonvulzívny účinok, náhle potlačenie ochranného účinku môže vyvolať konvulzie u pacientov s epilepsiou.

Pacienti so závažným poranéním mozgu

U pacientov so závažným poranéním mozgu (a/alebo nestabilným intrakraniálnym tlakom) sa má flumazenil používať s opatrnosťou, pretože flumazenil antagonizuje účinok benzodiazepínov a môže spôsobiť zvýšenie intrakraniálneho tlaku, zmenu v prekrvení mozgu alebo konvulzie.

Príznaky z vysadenia

U pacientov, ktorí dostávajú vysokú dávku a/alebo u pacientov s dlhodobou expozíciou (do niekoľkých týždňov pred podaním flumazenilu) benzodiazepínom, je potrebné predísť rýchlej injekcii s vysokými dávkami (viac ako 1 mg) flumazenilu. V týchto prípadoch môže rýchla injekcia spôsobiť príznaky z vysadenia vrátane palpitácií, agitovanosti, úzkosti, emocionálnej lability ako aj miernej zmätenosti a poruchy zmyslov.

U pacientov liečených vysokými dávkami benzodiazepínov počas dlhého obdobia majú výhody používania flumazenilu prevažovať nad rizikom príznakov z vysadenia. Ak sa aj napriek pozornému dávkovaniu objavia príznaky z vysadenia, môže sa podávať individuálne titrovaná dávka 5 mg diazepamu alebo 5 mg midazolamu pomocou pomalej intravenózneho injekcie.

Osobitná pozornosť je nevyhnutná u pacientov s fyzickou závislosťou, chronickým predávkovaním benzodiazepínom alebo nejasnými zmiešanými intoxikáciami a odporúčané 1-minútové intervaly dávkovania sa majú predĺžiť, pretože úplný nástup účinku jednorazovej dávky trvá do 10 minút. Týmto sa podáva najmenšia dávka, ktorá je stále účinná, čím sa vo väčšine prípadov zabráni možnému výskytu príznakov fyzickej závislosti alebo vzniku konvulzií.

Najmä v prípade zmiešanej intoxikácie benzodiazepínmi a cyklickými antidepresívami sa určité toxické účinky ako napr. konvulzie a srdcové arytmie, ktoré sú spôsobené týmito antidepresívami, ale ktoré sa objavujú pomalšie pri súbežnom podávaní s benzodiazepínmi, zhoršujú pri podávaní flumazenilu.

Úzkosť

U pacientov s predoperačnou úzkosťou alebo s chronickou alebo záchvatovou úzkosťou v anamnéze sa má dávkovanie flumazenilu starostlivo upraviť.

Pooperačná bolesť

Musí sa vziať do úvahy pooperačná bolesť. Môže byť vhodnejšie udržiavať pacienta v miernej sedácii.

Pediatrická populácia:

Vzhľadom na možný výskyt opätovnej sedácie a oslabenia dýchania sa majú deti, ktoré boli sedované midazolamom monitorovať najmenej 2 hodiny po podaní flumazenilu. V prípade iných sedatívnych benzodiazepínov sa musí čas monitorovania prispôbiť ich očakávanému trvaniu účinku.

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti, flumazenil sa má používať s opatrnosťou počas nasledujúcich podaní:

- reverzia sedácie u detí mladších ako 1 rok

- liečba predávkovania u detí
- oživovanie novorodenca
- reverzia sedatívnych účinkov benzodiazepínov používaných na navodenie anestézie u detí

Kým nebudú dostupné dostatočné údaje, flumazenil sa nemá používať u detí vo veku 1 roka alebo mladších, pokiaľ riziko pre pacienta (najmä v prípade náhodného predávkovania) nepreváži výhody liečby.

Keďže nie sú dostupné kontrolované štúdie, u detí a dospievajúcich sa neodporúča použitie pri iných indikáciách, ako je reverzia sedácie pri vedomí vyvolanej benzodiazepínmi. To isté sa týka aj detí mladších ako 1 rok.

Závislosť od benzodiazepínov

Flumazenil sa neodporúča na liečbu závislosti od benzodiazepínov alebo na liečbu dlhodobých benzodiazepínových abstinenčných syndrómov.

Panická porucha

U pacientov s panickou poruchou v anamnéze sa hlásili záchvaty paniky po použití flumazenilu.

Závislosť v anamnéze

Z dôvodu zvýšenej frekvencie znášanlivosti a závislosti od benzodiazepínov u pacientov s alkoholizmom, liekovými a/alebo inými závislosťami sa má flumazenil v tejto populácii používať opatrne.

Insuficiencia pečene

Eliminácia flumazenilu sa môže oddialiť.

Flumazenil Pharmaselect obsahuje približne 3,6 mg sodíka v 1 ml injekčného roztoku flumazenilu (18 mg v 5 ml injekčnej liekovke, 36 mg v 10 ml injekčnej liekovke). Má sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa vykonali len u dospelých.

Flumazenil antagonizuje účinky benzodiazepínov kompetitívnou interakciou na receptore. Účinky nebenzodiazepínových agonistov, ktoré pôsobia prostredníctvom benzodiazepínového receptora, ako je zopiklón, triazolopyridazín a iné, sú taktiež blokované flumazenilom. Avšak, flumazenil neblokuje účinok liekov, ktoré nepôsobia touto cestou. Interakcie s inými liekmi s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém sa nepozorovali. Osobitná opatrnosť je potrebná, ak sa flumazenil používa v prípadoch náhodného predávkovania, keďže sa toxické účinky iných psychotropných liekov (najmä tricyklických antidepresív) užitých súbežne môžu zvýšiť s ústupom účinku benzodiazepínov.

Nepozorovali sa žiadne zmeny vo farmakokinetike flumazenilu v kombinácii s benzodiazepínmi midazolamom, flunitrazepamom a lormetazepamom. Farmakokinetika týchto benzodiazepínov zostáva neovplyvnená flumazenilom.

Neexistuje žiadna známa farmakokinetická interakcia medzi etanolom a flumazenilom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

Hoci štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz priamych alebo nepriamych škodlivých účinkov na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3), počas gravidity sa vyžaduje pozornosť po striktnom zhodnotení rizika a prínosu, keďže neexistujú žiadne údaje o možnom riziku pre ľudí, ktoré je spôsobené podávaním flumazenilu počas gravidity. Účinky

na plod neboli v štúdiách na zvieratách skúmané. Možné prínosy používania počas gravidity majú prevažovať nad možnými rizikami pre plod.

Dojčenie:

Nie je známe, či sa flumazenil vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa má na 24 hodín prerušiť, ak sa flumazenil používa počas laktácie.

Fertilita:

Pozri časť 5.3.

Použitie v prípade núdze:

Parenterálne podávanie flumazenilu počas gravidity a laktácie v **núdzových situáciách** nie je kontraindikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hoci sú pacienti po podaní flumazenilu bdeli a pri vedomí, majú byť poučení, aby sa nezapájali do nebezpečných aktivít, ktoré si vyžadujú plnú duševnú námahu (ako napr. obsluha strojov alebo vedenie vozidiel) počas 24 hodín po podaní, pretože účinok benzodiazepínov podaných na začiatku sa môže obnoviť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky boli zoradené do skupín podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu s použitím nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (nie je možné stanoviť ich z dostupných údajov)

<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Časté:	Hypersenzitívne reakcie, anafylaxia.
<i>Psychické poruchy</i>	
Časté:	Úzkosť*, insomnia, somnolencia, emocionálna nestabilita.
Menej časté:	Strach*
Neznáme:	Zmeny duševného stavu, eufória, nepokoj, abnormálny plač, reakcie spojené s agresivitou, panické ataky** Príznaky z vysadenia: agitovanosť*, úzkosť*, emocionálna nestabilita, zmätenosť, poruchy zmyslov (pozri časť 4.4).
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	Bolesť hlavy, vertigo, agitovanosť*, tremor, suchosť v ústach, hyperventilácia, poruchy reči, parestézia.
Menej časté:	Konvulzie, kŕče (najmä u pacientov trpiacich epilepsiou alebo závažnou insuficienciou pečene, najmä po dlhodobej liečbe benzodiazepínmi alebo v prípadoch zmiešaného predávkovania liekmi).
Neznáme:	Spontánne pohyby
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	Diplopia, strabizmus, zvýšené slzenie.
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Menej časté:	Poruchy sluchu.
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Časté:	Palpitácie*.

Menej časté:	Tachykardia alebo bradykardia, extrasystola.
<i>Poruchy ciev</i>	
Časté:	Sčervenenie, hypotenzia, ortostatická hypotenzia, prechodná hypertenzia (pri prebúdzaní).
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ, upchatie nosa, bolesť v hrudníku.
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté:	Nevolnosť (počas anestézie najmä pri súbežnom používaní s opiátmi).
Časté:	Vracanie (počas anestézie, najmä pri súbežnom používaní s opiátmi), štikútanie.
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté:	Potenie.
Menej časté:	Bledosť.
Neznáme:	Sčervenanie tváre.
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté:	Únava, bolesť v mieste podania injekcie.
Menej časté	Tras.
Neznáme:	Zvýšené vnímanie bolesti, zvýšenie telesnej hmotnosti, zimnica.

*: po rýchlej injekcii, sa nevyžaduje žiadna liečba

U pacientov dlhodobo liečených benzodiazepínmi môže flumazenil spôsobiť abstinenčné symptómy. Symptómy môžu zahŕňať: napätie, nepokoj, úzkosť, emocionálnu labilitu, zmätenosť, poruchy zmyslov, halucinácie, tras a kŕče.

U pacientov, ktorí dostávajú vysokú dávku a/alebo u pacientov s dlhodobou expozíciou benzodiazepínom je potrebné predísť rýchlej injekcii s vysokými dávkami (viac ako 1 mg) flumazenilu. V týchto prípadoch môže rýchla injekcia spôsobiť príznaky z vysadenia vrátane agitovanosti, emocionálnej lability ako aj miernej zmätenosti a poruchy zmyslov (pozri časť 4.4).

**U pacientov s panickou poruchou v anamnéze môže flumazenil spôsobiť panické záchvaty.

Pediatrická populácia:

Profil nežiaducich účinkov u detí sa všeobecne veľmi nelíši od dospelých. Po použití flumazenilu na reverziu sedácie pri vedomí u detí sa navyše môže objaviť abnormálny plač, nepokoj a agresívne reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípadoch zmiešaných intoxikácií, najmä cyklickými antidepressívami sa môžu pri reverzii účinkov benzodiazepínov objaviť toxické účinky (ako napr. konvulzie a srdcové dysrhythmie).

Existuje veľmi obmedzená skúsenosť a akútnym predávkovaním flumazenilom u ľudí. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre flumazenil.

Liečba predávkovania flumazenilom má pozostávať z celkových podporných opatrení zahŕňajúcich sledovanie vitálnych znakov a pozorovanie klinického stavu pacienta.

I keď sa podával vo vyšších dávkach než sú odporúčané (až do 100 mg i.v.), nepozorovali sa žiadne symptómy predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidotá.
ATC kód: V03AB25

Mechanizmus účinku

Flumazenil, imidazobenzodiazepín, je antagonist benzodiazepínu, ktorý kompetitívnu interakciou blokuje účinky látok pôsobiacich prostredníctvom benzodiazepínového receptora. Hlásila sa neutralizácia paradoxných reakcií benzodiazepínov.

Farmakodynamické účinky

Podľa pokusov na zvieratách sa účinky látok, ktoré nepôsobia prostredníctvom benzodiazepínového receptora (ako sú barbituráty, GABA-mimetiká a agonisty adenosínového receptora) neblokujú flumazenilom. Nebenzodiazepínové agonisty, ako sú cyklopyrolóny (zopiklón) a triazolopyridazíny, sú blokované flumazenilom. Hynoticko-sedatívne účinky benzodiazepínov sú po intravenóznom podaní rýchlo blokované (v priebehu 1-2 minút). V závislosti od rozdielu v čase eliminácie medzi agonistom a antagonistom sa môže účinok obnoviť po niekoľkých hodinách. Flumazenil má možný nepatrný agonistický, antikonvulzívny účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U zvierat dostávajúcej dlhodobú liečbu flumazenilom, flumazenil vyvolal abstinenčné symptómy vrátane kŕčov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Flumazenil je slabá lipofilná zásada. Flumazenil sa viaže približne na 50% na plazmatické bielkoviny, z čoho dve tretiny sú viazané na albumín. Flumazenil sa vo veľkej miere distribuuje do extravaskulárneho priestoru. Počas distribučnej fázy klesá plazmatická hladina flumazenilu s polčasom 4-15 minút. Distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je 0,9-1,1 l/kg.

Biotransformácia

Flumazenil sa v prevažnej miere eliminuje prostredníctvom pečenejho metabolizmu. Metabolit kyseliny karboxylovej, ktorý sa pozoroval v plazme (vo voľnej forme) a v moči (vo voľnej a konjugovanej forme), je jeho najdôležitejším metabolitom.

Vo farmakologických testoch sa tento metabolit ukázal ako neaktívny benzodiazepínový agonista alebo antagonist.

Eliminácia

Do moču sa nevylučuje takmer žiaden flumazenil v nezmennej forme. Toto naznačuje úplný metabolický rozklad liečiva v tele. Rádioaktívne označený liek sa úplne vylúči počas 72 hodín, pričom 90 až 95% rádioaktivity sa objaví v moči a 5 až 10% v stolici. Vylučovanie je rýchle, čo potvrdil krátky polčas 40 až 80 minút. Celkový plazmatický klírens flumazenilu je 0,8 až 1,0 l/h/kg a môže byť takmer úplne pripísaný metabolizácii v pečeni.

Farmakokinetika flumazenilu je závislá od dávky v rozsahu terapeutického dávkovania a až do 100 mg.

Príjem potravy počas intravenózneho infúzie flumazenilu vedie k vzostupu klírnsu o 50% pravdepodobne v dôsledku postprandiálneho vzostupu pečenejho perfúzie.

Farmakokinetika špeciálnych skupín pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetika flumazenilu u starších pacientov nie je odlišná od farmakokinetiky dospelých.

Pacienti s poškodenou funkciou pečene

U pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie pečene je polčas flumazenilu zvýšený (zvýšenie o 70 – 210%) a celkový klírens je nižší (medzi 57 a 74%) v porovnaní s normálnymi zdravými dobrovoľníkmi.

Pacienti s poškodenou funkciou obličiek

Farmakokinetika flumazenilu u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov na hemodialýze nie je odlišná v porovnaní s normálnymi zdravými dobrovoľníkmi.

Pediatrická populácia

Polčas flumazenilu u detí starších ako jeden rok je trochu kratší a kolíše viac ako u dospelých a činí v priemere 40 minút (všeobecne kolíše od 20 do 75 minút). Klírens a distribučný objem, korigované k telesnej hmotnosti, sú rovnaké ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neskorá prenatálne ako aj per- a postnatálne vystavenie účinku flumazenilu indukovalo poruchy správania aj zvýšenie denzity hipokampálnych benzodiazepínových receptorov u potomstva potkanov. Vplyv týchto zistení sa nepovažuje za relevantný, ak sa liek používa len veľmi krátky čas podľa pokynov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dinátriumedetát
1 % kyselina octová
chlorid sodný
1 % roztok hydroxidu sodného
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení:

Po prvom otvorení sa má liek ihneď použiť.

Čas použiteľnosti po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita na použitie sa dokázala počas 24 hodín pri 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek ihneď použiť. Ak sa hneď nepoužije, čas uchovávania a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a zvyčajne to nemá byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie neuskutoční na mieste s kontrolovanými a validovanými aseptickými podmienkami.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierové škatuľky s 5 alebo 10 ampulkami (bezfarebné sklo typ I, OPC (miesto zlomu na ampulke) ampulky s modrou bodkou) obsahujúce 5 ml/10 ml injekčného roztoku/infúzneho koncentrátu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Ak sa flumazenil použije na infúziu, musí sa pred infúziou zriediť. Flumazenil sa má riediť len s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %) alebo Ringerovým roztokom (8,6 g NaCl, 0,3 g KCl a 0,33 g CaCl₂/l).

Kompatibilita medzi flumazenilom a inými injekčnými roztokmi nebola stanovená.

Infúzne intravenózne roztoky sa majú zlikvidovať po 24 hodinách.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Viedeň
Rakúsko

Tel: + 431- 7860386-0

Fax: + 431- 7860386-20

E-mail: medical@pharmaselect.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

19/0540/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. september 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023