

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flumazenil hameln 0,1 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio/infuusionestettä sisältää 0,1 mg flumatseniilia.

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

10 ml:n ampulli sisältää 1,0 mg flumatseniilia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä valmiste sisältää noin 3,7 mg natriumia/ml flumatseniili-injektio/infuusionestettä (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### Anestesiassa

- hypnoottisten rauhoittavien vaikutusten lopettaminen yleisessä bentsodiatsepiineilla aikaansaadussa ja/tai ylläpidetyssä anestesiassa sairaalapotilailla,
- bentsodiatsepiinien rauhoittavan vaikutuksen kumoaminen avohoito- ja sairaalapotilaiden lyhytaikaisissa diagnostisissa ja terapeuttisissa toimenpiteissä,
- bentsodiatsepiinien aiheuttaman tietoisien rauhoitustilan kumoamiseksi yli 1-vuotiailla lapsilla.

#### Tehohoidossa:

- bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutusten spesifinen kumoaminen (luonnollisen hengityksen palauttamiseksi).
- joko yksin tai pääasiassa bentsodiatsepiinin aiheuttaman intoksikaation tai yliannostuksen diagnosoinnissa ja hoidossa (ks. kohta 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset

##### *Anestesia*

Suosittelava aloitusannos on 0,2 mg laskimoon 15 sekunnin ajan. Jos haluttua tajunnan tilaa 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*

Suosittelu alkuannos on 0,3 mg laskimoon annettuna. Jos haluttua tajunnan tilaa ei saavuteta 60 sekunnin sisällä, 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 bolusinjektio. (0,1 - 0,4 mg tunnissa) laskimonsisäisenä infuusiona on osoittautunut käyttökelpoiseksi. Infuusionopeus tulisi sovittaa yksilöllisesti halutun sedaatioasteen mukaisesti.

Jos toistuvilla annoksilla ei selvästi ole vaikutusta potilaan tajunnan tasoon tai hengitykseen, on otettava huomioon muu etiologia.

Infuusio tulee keskeyttää 6 tunnin välein re-sedaation toteamiseksi.

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

### Erityisryhmät

#### Vanhukset:

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

#### Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat:

Flumatseniili metaboloituu pääosin maksassa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla flumatseniilin eliminaatio saattaa viivästyä, minkä vuoksi suositellaan annoksen huolellista titrausta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### *Pediatriset potilaat*

##### Lapset (yli 1-vuotiaat)

Bentsodiatsepiinien aiheuttaman tietoisien rauhoitustilan kumoamiseksi >1-vuotiailla lapsilla suositellaan alkuannokseksi 0,01 mg/kg (enintään 0,2 mg), joka annetaan laskimoon 15 sekunnininjektiona. Jos haluttua tajunnantasoja ei saavuteta seuraavan 45 sekunnin aikana, voidaan antaa 0,01 mg/kg lisäinjektio (enintään 0,2 mg) ja toistaa tämä 60 sekunnin välein tarpeen vaatiessa (enintään 4 kertaa) korkeintaan 0,05 mg/kg:n tai 1 mg:n totaaliannokseen asti, valiten näistä alhaisempi annos. Annoksen tulisi olla yksilöity potilaan vasteen mukaan. Flumatseniilin toistuvan käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta lasten re-sedaatiossa ei ole tietoja.

##### Alle 1-vuotiaat lapset:

Kokemusta flumatseniilin käytöstä alle 1-vuotiaille on rajoitetusti. Tämän vuoksi flumatseniilia tulee antaa alle 1-vuotiaille ainoastaan, jos odotettavissa oleva hyöty ylittää mahdolliset riskit.

## Antotapa

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

Flumatseniili voidaan antaa infuusiona (ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon).

Valmistetta voidaan antaa muiden elvytystoimenpiteiden yhteydessä.

### **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**

Valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsilla muun kuin tietoisien rauhoittamisen kumoamisessa, koska tuloksia vertailevista tutkimuksista ei ole käytettävissä. 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.

- Eliminaatio voi viivästyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Potilaan tilaa on seurattava riittävän pitkään perustuen käytetyn bentsodiatsepiinin annokseen ja vaikutuksen keston. (EKG, pulssi, oksimetria, potilaan vireystila ja muut elintoiminnot, kuten sydämen syke, hengitys ja verenpaine).
- Flumatseniili kumoaa spesifisesti bentsodiatsepiinien vaikutukset. Vaikutus ei tästä syystä ole odotettavissa mikäli sedaatio on jonkun muun aineen aiheuttama.
- 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.
- Suuren riskin potilailla bentsodiatsepiinisedaation etuja on punnittava nopeasta heräämisestä aiheutuviin riskeihin 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 suurina (yli 1 mg:n) annoksina tulisi välttää sellaisten potilaiden kohdalla, jotka ovat saaneet suuria bentsodiatsepiiniannoksia tai joilla on krooninen bentsodiatsepiinilääkitys milloin tahansa viikkoja ennen flumatseniilin antoa. Näille potilaille on nopea vähintään 1 mg injektio 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, flumatseniiliannos on sovitettava huolellisesti.
- Suurten leikkausten jälkeen, leikkauksen jälkeinen kipu on otettava huomioon. Voi olla parempi pitää potilasta kevyesti sedatoituna.
- Sellaisten potilaiden kohdalla, jotka saavat pitkäaikaishoitoa suurilla bentsodiatsepiiniannoksilla, flumatseniilin käytön tarjoamat edut on punnittava huolellisesti vieroitusoireiden riskiin verrattuna. Mikäli vieroitusoireita esiintyy huolimatta asianmukaisesta annostuksesta, tulee antaa yksilöllisesti titratu pieni annos bentsodiatsepiinia (diatsepaami tai midatsolaami) hitaana injektiona laskimoon.
- Mahdollisen resedaation ja hengityslaman takia lapsia, joiden rauhoitukseen on aiemmin käytetty midatsolaamia, on seurattava vähintään 2 tuntia flumatseniilin annon jälkeen.

Muiden sedatiivisten bentsodiatsepiinien kyseessä ollessa monitorointiaika on sovittava odotetun vaikutuksen keston mukaan.

- Antagonistin käyttöä ei suositella sellaisten epilepsiapotilaiden kohdalla, jotka saavat pitkäaikaista bentsodiatsepiinihoitoa. Vaikka flumatseniililla on lievä anti-epileptinen vaikutus, saattaa äkillinen antagonistivaikutus aiheuttaa kouristuksia epilepsiapotilaille.
- Flumatseniilin käyttö - bentsodiatsepiinin vaikutusten kumoamiseksi - potilaille, joilla on vakava aivovamma (ja/tai epävakaa aivopaine), saattaa aiheuttaa aivopaineen kohoamista.
- Erityisen varovainen pitää olla kun flumatseniilia käytetään usean lääkkeen yliannostustapauksessa. Varsinkin bentsodiatsepiinien ja syklisten masennuslääkkeiden myrkytystapausten yhteydessä flumatseniilin anto pahentaa tiettyjä toksisia vaikutuksia, kuten kouristuksia ja sydämen rytmihäiriöitä, joita nämä masennuslääkkeet aiheuttavat mutta joita esiintyy vähemmässä määrin yhteiskäytössä bentsodiatsepiinien kanssa.
- Potilaita, jotka ovat saaneet flumatseniilia bentsodiatsepiinivaikutusten kumoamiseen, on seurattava uusiutuvan sedaation, hengityslaman tai muiden bentsodiatsepiinin aiheuttamien jäännösvaikutusten varalta riittävän aikaa perustuen käytetyn bentsodiatsepiinin annokseen ja vaikutuksen keston. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi ilmetä yllä mainittuja viiveellä esiintyviä vaikutuksia, siksi pidennetty tarkastelujakso voi olla tarpeen.
- Flumatseniilia ei suositella bentsodiatsepiiniriippuvuuden hoitoon tai pitkittyneiden bentsodiatsepiinivieroitusoireiden hoitoon.
- Flumatseniilin on todettu aiheuttavan paniikkikohtauksia potilaissa, joilla on aiemmin todettu paniikkihäiriöitä.
- Koska bentsodiatsepiinitoleranssi ja -riippuvuus on alkoholisteilla ja muilla lääkeriippuvaisilla henkilöillä suurempi, flumatseniilia on annettava näille potilasryhmille varoen.

#### Natriumpitoisuus:

Tämä valmiste sisältää noin 3,7 mg natriumia/ml flumatseniili-injektio/infusionestettä.

- Jokainen 5 ml:n ampulli sisältää alle 1 mmol natriumia eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".
- Jokainen 10 ml:n ampulli sisältää 37 mg natriumia, joka vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Flumatseniili kumoaa bentsodiatsepiinien keskushermostovaikutukset reseptoritasolla kilpailevan interaktion kautta. Flumatseniili estää myös bentsodiatsepiinireseptorin kautta vaikuttavien ei-bentsodiatsepiini-agonistien, kuten tsopiklonin, triatsolopyridatsiinin ja muiden vaikutukset. Flumatseniili ei kuitenkaan estä muulla tavoin vaikuttavien lääkeaineiden vaikutusta. Yhteisvaikutuksia muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa 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.

Jos flumatseniilia annetaan samanaikaisesti midatsolaami-, flunitratsepaami- ja lormetatssepaami-bentsodiatsepiinien kanssa, tämä ei vaikuta flumatseniilin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Flumatseniili ei vaikuta näiden bentsodiatsepiinien farmakokineetiikkaan.

Etanolin ja flumatseniilin välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Flumatseniilin antaminen hätätapauksissa raskauden ja imetyksen aikana ei ole vasta-aiheinen.

## Raskaus

Flumatseniilia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty potilaalle on suurempi kuin potentiaalinen riski sikiölle.

## Imetys

Flumatseniilin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja. Tämän vuoksi imettäminen tulee keskeyttää 24 tunnin ajaksi flumatseniilin antamisen jälkeen.

## Hedelmällisyys

Vaikka eläinkokeissa ei ole todettu alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia, flumatseniilin raskaudenaikaisesta käytöstä mahdollisesti koituvia haittoja ihmiselle ei ole tutkittu (ks. 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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**

Flumatseniiliin yhdistetyt haittavaikutukset häviävät yleensä nopeasti ilman erityistä hoitoa.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000)
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Alla mainittuja haittavaikutuksia on raportoitu.

### Immuunijärjestelmä

Yleinen:	allerginen reaktio
Harvinainen:	vakavat yliherkkyysoireet, (mukaan lukien anafylaksia)

### Psyykkiset häiriöt

Yleinen:	Ahdistuneisuus*, mielialan muutokset, unettomuus, uneliaisuus.
Melko harvinainen	Pelko

Tuntematon: Vieroitusoireet (esim. kiihtymys, ahdistus, mielialan vaihtelut, sekavuus, aistivääristymät, takykardia, huimaus ja hikoilu), 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. (Haittavaikutusprofiili lapsilla on yleensä samanlainen kuin aikuisilla. Kun flumatseniilia on käytetty tietoisien rauhoittamisen kumoamiseen, on epänormaalia itkuisuutta, kiihtymystä ja aggressiivisia reaktioita raportoitu).

### Hermosto

Yleinen:	Huimaus, päänsärky, levottomuus*, vapina, suun kuivuminen, hyperventilaatio, puheen häiriöt, parestesiat.
Melko harvinainen:	Kouristukset (sellaisten potilaiden kohdalla, jotka sairastavat epilepsiaa tai vakavaa maksan vajaatoimintaa, useimmiten pitkäaikaisen

bentsodiatsepiinihoidon tai monien lääkevalmisteiden väärinkäytön jälkeen, ks. kohta 4.4)

#### Silmät

Yleinen: Kahtena näkeminen, karsastaminen, lisääntynyt kyynelnesteen erityys.

#### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Kuulohäiriöt.

#### Sydän

Yleinen: Sydämentykytys\*

Melko harvinainen: Tiheälyöntisyys tai harvalyöntisyys, ekstrasystole eli lisälyöntisyys.

#### Verisuonisto

Yleinen: Punastuminen, hypotensio eli matala verenpaine, ortostaattinen hypotensio, ohimenevä kohonnut verenpaine (herätessä).

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

#### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi (nukutuksen aikana).

Yleinen: Oksentelu (nukutuksen aikana), niktos.

#### Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: Hikoilu.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Injektiopaikan kipu.

Melko harvinaiset: Vilunväristykset.

Harvinaiset: vakavat yliherkkyysoireet (mukaan lukien anafylaksia).

\* nopeasti annetun injektion jälkeen, ei yleensä vaatinut hoitoa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Usean lääkkeen yliannostustapauksissa, erityisesti jos potilas on käyttänyt syklisiä masennuslääkkeitä, toksisia vaikutuksia (kuten kouristuksia ja sydämen rytmihäiriöitä) voi ilmaantua kumottaessa bentsodiatsepiinin vaikutukset flumatseniililla.

Akuutista flumatseniiliyli-annostuksesta ihmisillä on rajoitetusti kokemuksia.

Erityistä vastalääkettä flumatseniiliyli-annostukseen ei ole. Hoitona on käytettävä yleisiä tukitoimenpiteitä, kuten elintoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailua.

Flumatseniilista johtuvia yliannostusoireita ei ole havaittu edes annettaessa 100 mg laskimonsisäisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet, Antidootit, ATC-koodi: V03AB25

Flumatseniili on imidatsobentsodiatsepiinin ja bentsodiatsepiinin vastavaikuttajalääke, joka estää vaikuttavien aineiden vaikutuksen kilpailemalla bentsodiatsepiinireseptorista. Bentsodiatsepiinien paradoksaalisten reaktioiden heikkenemistä on todettu.

Eläinkokeissa on todettu, että flumatseniili ei kumoa sellaisten aineiden vaikutusta, jotka eivät vaikuta bentsodiatsepiinireseptorien kautta (kuten barbituraatit, GABA-analogit ja adenosinireseptorin agonistit). Ei-bentsodiatsepiini-lääkkeiden, esim. syklopyrrolonit (tsopikloni) ja triatsolopyridatsiinit, vaikutus estyy.

Bentsodiatsepiinien hypnoottinen ja sedatiivinen vaikutus kumoutuu nopeasti (1-2 minuutin kuluessa) flumatseniilin laskimonsisäisen annon jälkeen. Vaikutus saattaa ilmetä uudelleen joidenkin tuntien kuluttua, riippuen vaikuttaja- ja vastavaikuttajalääkkeen eliminaationopeuden erosta.

Flumatseniililla on mahdollisesti lievästi agonistinen (esim. kouristuksia ehkäisevä) vaikutus.

Flumatseniili sai aikaan vieroitusreaktioita, mukaan lukien kouristuskohtauksia, eläimissä, jotka saivat flumatseniilia pitkäaikaishoitona.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### *Jakaantuminen:*

Flumatseniili on heikko lipofiilinen emäs, joka on 50%:sesti sitoutunut plasman proteiineihin, joista albumiinin osuus on kaksi kolmannesta. Flumatseniili jakaantuu laajalti ekstravaskulaaritilaan. Plasman flumatseniilikonsentraatioiden puoliintumisaika on jakaantumisvaiheessa 4 - 15 minuuttia. Jakaantumistilavuus vakaassa tilassa (V<sub>ss</sub>) on 0,9-1,1 l/kg.

#### *Biotransformaatio:*

Flumatseniili metaboloituu suurelta osin maksassa. Karboksyylihappometaboliitti (pääasiallisena aineenvaihdunnan tuotteena) todettiin plasmasta (vapaassa muodossa) ja virtsasta (vapaassa ja konjugoituneessa muodossa). Tällä metaboliitilla ei farmakologisissa tutkimuksissa todettu olevan minkäänlaista bentsodiatsepiiniagonistista tai antagonistista vaikutusta.

### Eliminaatio:

Flumatseniili ei käytännöllisesti katsoen 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 farmakokinetiikka riippuu annoksesta terapeuttisella annosvälillä 100 mg:aan asti.

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

### Erityisten potilasryhmien farmakokinetiikka:

#### Vanhukset:

Flumatseniilin farmakokinetiikka vanhuksissa ei eroa nuorten aikuisten farmakokinetiikasta.

#### Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat:

Flumatseniilin puoliintumisaika on pitempi (70 – 210 %:n lisä) potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai tuntuvasti heikentynyt, ja kokonaispuhdistuma on alhaisempi (57 – 74 %) kuin normaaleilla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä.

#### Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat:

Flumatseniilin farmakokinetiikka munuaisten heikentyneestä toiminnasta kärsivien potilaiden tai hemodialyysipotilaiden kohdalla ei eroa normaalien terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden farmakokinetiikasta.

#### Pediatriiset potilaat:

Yli 1-vuotiailla lapsilla eliminaation puoliintumisaika on lyhyempi ja vaihtelee enemmän kuin aikuisilla, puoliintumisaika on noin 40 minuuttia ja vaihteluväli 20–75 minuuttia. Puhdistuma ja jakaantumistilavuus yhtä painokiloa kohti ovat verrattavissa aikuisten vastaaviin arvoihin.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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**

natriumedetaatti  
väkevä etikkahappo  
natriumkloridi  
natriumhydroksidi pH:n säätämiseen  
injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**



Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **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.

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

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäättyä.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Pahvikotelo sisältäen 5 tai 10 tyyppiä I lasiampullia, joissa 5 ml injektio-/infuusioneste, liuos.  
Pahvikotelo sisältäen 5 tai 10 tyyppiä I ampullia, joissa 10 ml injektio-/infuusioneste, liuos.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, tulee käyttää.

Annettaessa flumatseniilia 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 (10, 20 tai 50 ml Flumazenil hameln 0,1 mg/ml 500 ml:ssa liuosta). Flumatseniilin yhteensopivuutta muiden kuin yllä mainittujen infuusioliuosten kanssa ei ole varmistettu.

Laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitetut liukset tulee hävittää 24 tunnin kuluttua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21290

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.02.2006 / 16.06.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.06.2020

## Produktresumé

### 1 Läkemedlets namn

Flumazenil hameln 0,1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml innehåller 0,1 mg flumazenil.

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

1 ampull med 10 ml innehåller 1,0 mg flumazenil.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller cirka 3,7 mg natrium per ml flumazenil injektions-/infusionsvätska, lösning (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 Läkemedelsform

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

### 4 Kliniska uppgifter

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Vid anestesi

- Avbrytande av anestesi som inducerats av och/eller underhållits med bensodiazepiner hos sjukhusbehandlade patienter.
- Upphävande av bensodiazepinsedering vid kortvariga diagnostiska och terapeutiska ingrepp hos såväl polikliniskt som hos sjukhusbehandlade patienter.
- Upphävande av sedering med bensodiazepiner hos barn äldre än 1 år.

Vid intensivvård

- För specifikt upphävande av de centrala effekterna av bensodiazepiner, med syfte att återställa spontan andning.
- För diagnos och behandling vid förgiftning eller överdosering orsakad av endast eller huvudsakligen bensodiazepiner (se avsnitt 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Anestesi

Den rekommenderade startdosen är 0,2 mg givet intravenöst under 15 sekunder. Om tillräcklig vakenhetsgrad ej uppnås inom 60 sekunder, kan ytterligare en dos om 0,1 mg injiceras. Denna dos kan upprepas med 60 sekunders intervall upp till en maximal dos på 1 mg. Normaldosen är vanligtvis 0,3 till 0,6 mg, men kan variera beroende på olika patienters individuella egenskaper och beroende på vilka bensodiazepiner som används.

### Intensivvård

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

Om patienten åter blir medvetandesänkt, kan en andra bolusinjektion av flumazenil administreras. En intravenös infusion på 0,1 - 0,4 mg/timme kan vara verkningsfull. Dosen och infusionstakten ska anpassas individuellt för att uppnå önskad vakenhetsgrad.

Om en betydande förbättring i medvetandegraden eller lungfunktionen inte uppnås efter upprepade doser av flumazenil måste en icke-bensodiazepin etiologi antas.

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

För att undvika abstinenssymtom hos patienter som behandlats under lång tid med höga doser av bensodiazepiner på intensivvårdsenhet skall doseringen av flumazenil titreras individuellt och injektionen administreras långsamt (se avsnitt 4.4).

### Särskilda populationer

#### Äldre

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

#### Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Eftersom flumazenil primärt metaboliseras i levern rekommenderas noggrann dosinställning för patienter med nedsatt leverfunktion.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

### Pediatrik population

#### Barn över 1 år

Vid upphävande av sedering med bensodiazepiner ("conscious sedation") hos barn över 1 år, är rekommenderad startdos 0,01 mg/kg (upp till 0,2 mg), som ges intravenöst under 15 sekunder. Om patienten ej nått önskad vakenhetsgrad inom 45 sekunder, kan ytterligare en injektionsdos på 0,01 mg/kg (upp till 0,2 mg) ges. Detta kan vid behov upprepas med intervall på 60 sekunder (högst 4 gånger), till en maximal dos på 0,05 mg/kg eller totalt 1 mg, beroende på vilken som är lägst. Dosen skall justeras efter patientens svar. Inga data finns tillgängliga beträffande säkerhet och effekt vid upprepad administrering av flumazenil i samband med resedering hos barn.

#### Barn under ett år

Det saknas tillräcklig information om användning av flumazenil hos barn yngre än 1 år. Därför skall flumazenil endast ges till barn yngre än 1 år om de potentiella fördelarna väger tyngre än de eventuella riskerna för patienten.

### Administreringssätt

Flumazenil skall ges intravenöst av narkosläkare eller läkare med erfarenhet av anesthesiologi. Flumazenil kan ges som infusion (anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6).

Flumazenil kan användas samtidigt med andra åtgärder för återupplivning.

### 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

Användning hos barn för andra indikationer än upphävande av sedering rekommenderas ej eftersom inga kontrollstudier finns tillgängliga. Tills dess att tillräcklig dokumentation finns tillgänglig, bör flumazenil endast ges till barn under 1 år om riskerna för patienten (särskilt vid oavsiktlig överdosering) har vägts mot fördelarna av behandlingen.

- Eliminationen kan fördröjas hos patienter med nedsatt leverfunktion.
- Patienten skall övervakas under en lämplig tidsperiod beroende av dos och effektduration hos den använda bensodiazepinen (EKG, puls, oximetri, patientens vakenhetsgrad, och andra vitala parametrar såsom hjärtfrekvens, andningsfrekvens och blodtryck).
- Den antagoniserande effekten av flumazenil är specifik för bensodiazepiner; effekt kan därför inte förväntas om sederingen orsakats av andra substanser.
- 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 noggrant, helst på intensivvårdsavdelning, tills effekten av flumazenil har avtagit.
- Hos högriskpatienter bör fördelarna med sedering med bensodiazepiner vägas mot riskerna med snabbt uppvaknande. Hos patienter (t.ex. med hjärtproblem) kan det vara mer fördelaktigt att underhålla en viss nivå av sedering framför fullständig vakenhet.
- Snabb injicering av flumazenil bör undvikas. Hos patienter med hög dos och/eller långtidsbehandling med bensodiazepiner som avslutats någon gång under veckorna innan flumazeniladministrationen, har snabb injicering av doser motsvarande 1 mg eller högre, lett till abstinenssymtom inklusive hjärtklappning, agitation, ångest, emotionell labilitet samt lätt förvirring och sensoriska störningar.
- Hos patienter som är oroliga inför operationen eller som har en sjukdomshistoria med kronisk eller tillfällig ångest bör flumazenildosen anpassas noggrant.
- Efter en stor operation måste postoperativ smärta tas i beaktande och det kan vara att föredra att hålla patienten lätt nedsövd.
- Hos patienter som behandlats under långa perioder med höga doser av bensodiazepiner, bör fördelarna med användning av flumazenil vägas mot risken för abstinenssymtom. Om abstinenssymtom uppstår, trots noggrann dosering, bör en individuellt inställd låg dos av bensodiazepiner (diazepam eller midazolam) ges som långsam intravenös injektion.
- Barn som tidigare behandlats med midazolam ska övervakas minst två timmar efter administreringen av flumazenil på grund av risken för resedering och andningsdepression. Om andra sederande bensodiazepiner har använts ska övervakningstiden anpassas efter läkemedlets förväntade verkningstid.
- Användning av antagonisten rekommenderas ej hos patienter med epilepsi som har behandlats med bensodiazepiner under en längre tid. Trots att flumazenil har vissa inneboende anti-epileptiska 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 ökat intrakraniellt tryck utvecklas.

- Särskild försiktighet är nödvändig vid användningen av flumazenil i fall av överdosering med ett flertal läkemedel samtidigt (mixed-drug overdose). Detta gäller särskilt fall där bensodiazepiner överdoserats tillsammans med cykliska antidepressiva läkemedel. Vissa toxiska effekter så som kramper och hjärtarytmier, som orsakas av dessa antidepressiva läkemedel, framträder inte lika lätt vid samtidig administrering av bensodiazepiner men förvärras vid administrering med flumazenil.
- Patienter som har givits flumazenil för hävning av bensodiazepineffekter ska observeras för resedering, andningsdepression och andra kvarvarande bensodiazepineffekter under en tillräckligt lång tid, beroende på dos och effektduration hos den bensodiazepin som använts. Eftersom patienter med nedsatt leverfunktion kan uppleva fördröjda effekter, som beskrivits ovan, kan en förlängd observationsperiod vara nödvändig.
- 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 paniksyndrom.
- På grund av ökad frekvens av bensodiazepintolerans och beroende hos patienter med alkohol- och andra drogberoenden, skall flumazenil användas med försiktighet i denna grupp.

#### Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller cirka 3,7 mg natrium per ml flumazenil injektions-/infusionsvätska, lösning.

- Varje 5 ml ampull innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- Varje 10 ml ampull innehåller 37 mg natrium, motsvarande 2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Flumazenil motverkar bensodiazepinernas centrala effekter genom kompetitiv interaktion på receptornivå: effekterna av icke-bensodiazepinagonister som verkar via bensodiazepin-receptorn, såsom zopiklon, triazolopyridazin med flera, motverkas också av flumazenil. Flumazenil blockerar dock inte effekten av mediciner 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 psykotropiska läkemedel (speciellt tricykliska antidepressiva medel) som tas samtidigt kan öka när bensodiazepineffekten avtar. Ingen förändring i farmakokinetiken för flumazenil har observerats vid kombination med bensodiazepinerna midazolam, flunitrazepam och lormetazepam. Flumazenil påverkar inte farmakokinetiken hos dessa bensodiazepiner. Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan etanol och flumazenil.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

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

##### Graviditet

Flumazenil skall användas under graviditet endast om den förväntade nyttan för patienten överstiger de eventuella riskerna för fostret.

##### Amning

Det är okänt om flumazenil utsöndras i modersmjölk. Ett uppehåll i amningen under 24 timmar skall därför göras om flumazenil används.

##### Fertilitet

Trots att studier hos djur inte visat på embryotoxicitet eller teratogenicitet, har den möjliga risken med flumazenil under graviditet inte kunnat fastställas hos människor (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som har fått flumazenil för att upphäva effekterna av bensodiazepinsedering skall avrådas från att köra bil, att använda maskiner eller sysselsätta sig med andra aktiviteter som kräver fysisk eller mental ansträngning under minst 24 timmar, eftersom bensodiazepineffekterna kan återkomma.

#### 4.8 Biverkningar

De biverkningar som förknippats med flumazenil försvinner i regel snabbt utan behov av särskild behandling.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	≥1/10
Vanliga:	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga;	≥1/1000, <1/100
Sällsynta:	≥1/10000, <1/1000
Mycket sällsynta:	<1/10000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningarna som listas nedan har rapporterats.

##### Immunsystemet

Vanliga:	Allergiska reaktioner
Sällsynta:	Svåra överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi)

##### Psykiska störningar

Vanliga:	Ångest*, emotionell labilitet, sömnlöshet, sömnhet.
Mindre vanliga;	Rädsla

Ingen känd frekvens: Abstinenssymptom (t.ex. agitation, ångest, emotionell labilitet, förvirring, sensoriska störningar, takykardi, yrsel och svettningar) efter snabb injektion av doser på 1 mg eller högre till patienter med hög dos och/eller långtidsbehandling med bensodiazepiner som avslutats någon gång under veckorna innan flumazeniladministration (se avsnitt 4.4), panikattacker (hos patienter med tidigare panikreaktioner), onormal gråt, oro, aggressioner. (Biverkningsprofilen hos barn är vanligen liknande den hos vuxna. När flumazenil har använts för hävning av sedering har onormal gråt, oro och aggressioner rapporterats).

##### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	Yrsel, huvudvärk, agitation*, tremor, muntorrhet, hyperventilering, talrubbing, parestesier.
Mindre vanliga;	Kramper (hos patienter som lider av epilepsi eller svår leverinsufficiens, huvudsakligen efter långvarig behandling med bensodiazepiner eller missbruk av flera läkemedel se avsnitt 4.4).

##### Ögon

Vanliga:	Dubbelseende, skelning, ökat tårflöde.
----------	----------------------------------------

##### Öron och balansorgan

Mindre vanliga;	Onormal hörsel
-----------------	----------------

##### Hjärtat

Vanliga:	Palpitationer*.
----------	-----------------



Mindre vanliga: Takykardi eller bradykardi, extrasystole.

#### Blodkärl

Vanliga: Blodvallning, hypotoni, ortostatisk hypotoni, tillfällig höjning av blodtrycket (vid uppvaknandet).

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Andnöd, hosta, nästäppa, bröstsmärta.

#### Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående (under anestesi).

Mindre vanliga: Kräkningar (under anestesi), hicka.

#### Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Svettning.

#### Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: Smärta på injektionsstället.

Mindre vanliga: Frossa.

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi)

\*: efter snabb injektion, krävde i allmänhet ingen behandling.

#### 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 via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

#### Sverige:

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### Finland:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

Vid överdos av flera läkemedel samtidigt, särskilt med cykliska antidepressiva, kan toxiska effekter uppkomma (som kramper och hjärtarytmier) när bensodiazepineffekten upphävs genom administrering av flumazenil.

Det finns mycket begränsad erfarenhet av akut överdosering av flumazenil hos människor.

Det finns ingen särskild antidot mot en överdos av flumazenil. Behandling bör bestå av allmänt stödjande behandling inklusive övervakning av väsentliga parametrar och observation av klinisk status.

Även då läkemedlet administrerats intravenöst i doser om 100 mg, har inga symptom på överdosering observerats som kan härledas till flumazenil.

## 5 Farmakologiska egenskaper

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga terapeutiska produkter, Medel vid förgiftningar  
ATC kod: VO3AB25

Flumazenil, en imidazobensodiazepin, är en bensodiazepinantagonist som via kompetitiv interaktion blockerar effekterna av de substanser som verkar via bensodiazepinreceptorn. Neutralisering av paradoxala reaktioner med bensodiazepiner har rapporterats.

Djurförsök har visat att effekterna av substanser som inte verkar via bensodiazepinreceptorn (som barbiturater, GABA-mimetika och adenosinreceptoragonister), inte blockeras av flumazenil. Icke-bensodiazepinagonister, som cyklopyrroloner (zopiklon) och triazolopyridaziner, blockeras av flumazenil. De sömnframkallande effekterna av bensodiazepiner blockeras snabbt (inom 1-2 minuter) efter intravenös administrering. Beroende på de olika elimineringsstiderna mellan agonist och antagonist, kan effekten återkomma efter flera timmar. Flumazenil har möjligen en lätt agonistisk, antikonvulsiv effekt. Flumazenil orsakade abstinens, inklusive kramper, hos djur som fått långvarig behandling med flumazenil.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### *Distribution*

Flumazenil är en fettlöslig, svag bas. Flumazenil är till ca. 50% bundet till plasmaproteiner, av vilket 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. Distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{ss}$ ) är 0,9-1,1 l/kg.

#### *Metabolism*

Flumazenil elimineras huvudsakligen genom levermetabolism. Karboxylsyrametaboliten har visat sig 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 i urinen. Detta tyder på en fullständig metabolisk nedbrytning av den aktiva substansen i kroppen. Elimineringen av radioaktivt märkt läkemedel är fullständig inom 72 timmar, där 90 till 95% av radioaktiviteten visar sig i urin och 5 till 10% i fekalierna. 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/tim/kg, vilket huvudsakligen beror på levermetabolism.

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

Intag av föda under den intravenösa infusionen av flumazenil resulterar i en 50%-ig ökning av clearance, troligen på grund av ökad leverperfusion som en följd av födointag.

#### *Farmakokinetik hos speciella patientgrupper*

##### *Äldre*

Flumazenils farmakokinetik hos äldre är inte annorlunda än den hos unga vuxna.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion är halveringstiden av flumazenil längre (en ökning med 70 -210%) och totalt clearance lägre (mellan 57 och 74%) jämfört med normala friska frivilliga.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

Hos barn över ett år är halveringstiden kortare och variationen är större än hos vuxna, i genomsnitt 40 minuter (mellan 20 och 75 minuter). Clearance och distributionsvolym, efter kroppsvikt, är desamma som för vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Såväl sen prenatal som peri- och postnatal exponering för flumazenil framkallade både beteenderelaterade förändringar och en ökad bensodiazepinreceptortäthet i hippocampus hos råttors avkomma. Effekterna av dessa resultat anses ej vara relevanta om produkten används under en mycket kort period enligt föreskrift.

## **6 Farmaceutiska uppgifter**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Dinatriumedetat  
Koncentrerad ättiksyra  
Natriumklorid  
Natriumhydroxid för pH-justering  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Hållbarhet efter bruten förpackning  
När förpackningen har brutits 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. Får ej frysas.  
Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartong med 5 eller 10 ampuller (glas typ I) innehållande 5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Kartong med 5 eller 10 ampuller (glas typ I) innehållande 10 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Detta läkemedel är avsett för engångsbruk och eventuell oanvänd lösning skall kasseras. Gör en visuell kontroll av läkemedlet. Det skall bara användas om lösningen är klar och praktiskt taget fri från partiklar.

Om flumazenil skall användas för infusion måste det spädas före infusionen. Flumazenil skall endast spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5%) eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%) + glukos 25 mg/ml (2,5%) (10, 20, 50 ml flumazenil 0,1 mg/ml i 500 ml lösning). Kompatibiliteten mellan flumazenil och andra injektionsvätskor, lösningar har inte fastställts.

Lösningar för intravenös infusion skall kasseras efter 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

## **7 Innehavare av godkännande för försäljning**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln, Tyskland

## **8 Nummer på godkännande för försäljning**

21290

## **9 Datum för första godkännande/förnyat godkännande**

16.02.2006 / 16.06.2014

## **10 Datum för översyn av produktresumén**

2020-06-11