

## 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).

### Iäkkäät 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 tajunnantasoja 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 anesthesiologiaan 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 antiepileptinen 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 keston. Potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, voi olla tarpeen seurata pidempään, koska yllämainitut vaikutukset voivat viivästyä.

- Flumatseniilia ei suositella bentsodiatsepiiniriippuvuuden hoitoon tai pitkittyneiden bentsodiatsepiinivieroituseiden hoitoon.
- Flumatseniilin on todettu aiheuttavan paniikkikohtauksia potilaille, joilla on aiemmin todettu paniikkihäiriötä.
- Koska bentsodiatsepiintoleranssi 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 trisyklisen antidepressanttien) toksiset vaikutukset saattavat voimistua bentsodiatsepiinivaikutuksen heikentyessä. Midatsolaami-, flunitratsepaami- ja lormetatssepaami-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 kudos*

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 hättävää vaikutusprofiili ei yleensä eroa paljoakaan aikuisten hättävää vaikutusprofiilista. Kun flumatseniilivalmistetta on käytetty sellaisen rauhoittavan vaikutuksen kumoamiseen, jossa tajunta säilyy, on todettu epätavallista itkemistä, ahdistuneisuutta ja aggressiivisuutta.

#### Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden hättävää vaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-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 flumatseniilillä.

Akuttista 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 lääkkeaineet.  
ATC-koodi: V03A B25

#### *Vaikutusmekanismi*

Flumatseniili on imidatsobentsodiatsepiini ja bentsodiatsepiiniantagonisti, joka estää bentsodiatsepiinireseptorin kautta vaikuttavien aineiden vaikutuksen kilpailemalla bentsodiatsepiinireseptorista. Bentsodiatsepiinien paradoksaalisten vaikutusten 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 adenosiinireseptorin 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 antikonvulsiivinen vaikutus. Flumatseniili aiheutti vieroitusoireita, mukaan lukien kouristuskohtauksia, eläimissä, jotka saivat flumatseniilia pitkäaikaishoitona.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### 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 farmakokinetiikka 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 farmakokinetiikka*

#### Iäkkäät potilaat

Flumatseniilin farmakokinetiikka ei eroa iäkkäillä verrattuna nuorten aikuisten farmakokinetiikkaan.

#### 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 farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tai hemodialyysipotilailla ei eroa terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden farmakokinetiikasta.

#### *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 bentsodiatsepiinireseptoritiheyden 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 Kesto aika**

3 vuotta.

*Kesto aika avaamisen jälkeen:*

Avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä välittömästi.

*Kesto aika 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**

22.4.2014