

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flumazenil Fresenius Kabi 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, jonka vaikutus tunnetaan:

10 ml:n ampulli sisältää 37 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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 tietoisuuden rauhoitustilan kumoamiseksi yli 1-vuotiailla lapsilla.

#### Tehohoidossa

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

#### 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 annos 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*

Suosittelun alkuannos on 0,3 mg laskimoon annettuna 15 sekunnin ajan. Jos haluttua tajunnan tilaa ei saavuteta 60 sekunnin sisällä, voidaan antaa toinen 0,1 mg:n annos. Tämä annos 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 myös käyttökelpoiseksi. Annos ja infuusionopeus on sovittava 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 sovittava yksilöllisesti ja injektio annettava hitaasti (ks. kohta 4.4)

### Iäkkäät

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

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Annoksen huolellista titrausta suositellaan maksan vajaatoimintaa sairastaville, sillä flumatseniili eliminoituu pääasiallisesti maksassa.

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### Pediatriset potilaat

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

Bentsodiatsepiinien aiheuttaman tietoisuuden rauhoitusasteen kumoamiseksi yli 1-vuotiailla lapsilla suositellaan alkuannokseksi 10 mikrog/kg (enintään 200 mikrog), joka annetaan laskimoon 15 sekunnin ajan. Jos haluttua tajunnantasoja ei saavuteta 45 sekunnin odotusajan jälkeen, voidaan antaa 10 mikrog/kg (enintään 200 mikrog) lisäinjektio ja toistaa tämä 60 sekunnin välein tarpeen vaatiessa (enintään 4 kertaa) korkeintaan 50 mikrog/kg:n tai 1 mg:n kokonaisannokseen asti, valiten näistä alhaisempi annos. Annoksen tulisi olla potilaan vasteen mukainen. Flumatseniilin toistuvan käytön turvallisuudesta ja tehosta lasten resedaatioissa 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. kohta 6.6).

Valmistetta voidaan antaa muiden elvytystoimenpiteiden yhteydessä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

- bentsodiatsepiinien ja trisyklisten ja/tai tetrasyklisten antidepressanttien sekaintoksikaatiossa antidepressanttien toksisuus saattaa peittyä bentsodiatsepiinien suojaavan vaikutuksen vuoksi. Flumatseniilia ei pidä antaa bentsodiatsepiinien vaikutusten kumoamiseen sekaintoksikaatiopotilailla, joilla havaitaan vakavaan tri/tetrasyklisten antidepressantin intoksikaatioon viittaavia autonomisia (antikolinergisia), neurologisia (epänormaali motoriikka) tai kardiovaskulaarisia oireita.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

- Potilaan tilaa on seurattava riittävän pitkään (EKG, pulssi, oksimetria, potilaan vireystila ja muut elintoiminnot, kuten sydämen syke, hengitys ja verenpaine).
- Flumatseniili kumoaa spesifisesti bentsodiatsepiinien vaikutukset. Tästä syystä, mikäli potilas ei herää, 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 punnittava 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 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 aistiväärityksiä.
- Sellaisten potilaiden kohdalla, jotka ovat leikkausta edeltävässä vaiheessa levottomia tai joiden tiedetään kärsivän kroonisesta tai tilapäisestä ahdistuneisuudesta, flumatseniilin annostus on sovitettava huolellisesti.
- Leikkauksen jälkeinen kipu tulee ottaa 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 titrattu 5 mg:n diatsepaami- tai 5 mg:n midatsolaamiannos hitaana injektiona laskimoon.
- 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 yllä mainitut vaikutukset voivat viivästyä.
- 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 sovitettava odotetun vaikutuksen keston mukaan.
- Ennen kuin riittävästi tutkimustietoa on käytettävissä, flumatseniilia saa antaa 1-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille ainoastaan siinä tapauksessa, että potilaaseen kohdistuvat riskit (ennen kaikkea vahingossa tapahtunut yliannostus huomioiden) punnitaan hoidon tarjoamiin etuihin nähden.
- Antagonistin käyttöä ei suositella sellaisten epilepsiapotilaiden kohdalla, jotka saavat pitkäaikaista bentsodiatsepiinihoitoa. Vaikka flumatseniililla on lievä antiepileptinen 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.
- 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.
- 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.
- Eliminaatio voi hidastua potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt.
- Yksi 5 ml:n ampulli sisältää alle 1 mmol natriumia (tai 23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.
- Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 1,61 mmol natriumia (tai 37 mg), joka vastaa 1,9 % 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, triatsolopyridatsiinien ja muiden vaikutukset. Flumatseniili ei kuitenkaan estä muulla tavoin vaikuttavien lääkeaineiden vaikutusta. Yhteisvaikutuksia muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa ei ole havaittu. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä flumatseniilia tahattomissa yliannostustapauksissa, sillä muiden samanaikaisesti käytettyjen psykotrooppisten lääkeaineiden (erityisesti trisyklisten antidepressanttien) toksiset vaikutukset saattavat voimistua bentsodiatsepiinivaikutuksen heikentyessä.

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

Etanolin ja flumatseniilin välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Vaikka eläinkokeissa ei ole todettu alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia, flumatseniilin raskaudenaikaisesta käytöstä mahdollisesti koituvia haittoja ihmiselle ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi 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. Flumatseniilin antaminen hätätapauksissa raskauden ja imetyksen aikana ei ole vasta-aiheinen.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä sikiötoksisuudesta tai teratogeenisyydestä (ks. kohta 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

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	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Allergiset reaktiot
Tuntematon	Yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien anafylaksia
Psykkiset häiriöt	
Yleinen	Ahdistuneisuus*, mielialan muutokset, unettomuus, uneliaisuus
Melko harvinainen	Pelko*
Tuntematon	Vieroitusoireet (katso alla), paniikkikohtaukset (potilailla, joilla on aiemmin ollut paniikkikohtauksia), epänormaali itkeminen, kiihtyneisyys, aggressiiviset reaktiot
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 yliannostuksen jälkeen (ks. kohta 4.4))
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Epänormaali kuulo
Silmät	
Yleinen	Kahtena näkeminen, karsastaminen, lisääntynyt kyynelneesten erity
Sydän	
Yleinen	Sydämentykytys*
Melko harvinainen	Tiheälyöntisyys tai harvalyöntisyys, ekstrasystole eli lisälyöntisyys
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, ohimenevä kohonnut verenpaine (herätessä)
Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus, yskä, nenän tukkoisuus, rintakipu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi (postoperatiivisen käytön aikana)
Yleinen	Oksentelu (postoperatiivisen käytön aikana), nikotus
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Hikoilu
Tuntematon	Punastuminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Väsytys, kipua injektio paikassa
Melko harvinainen	Vilunväristykset*

\* nopeasti annetun injektion jälkeen, ei vaadi hoitoa.

Flumatseniili saattaa aiheuttaa vieroitusoireita potilaissa, jotka ovat saaneet nopean flumatseniili-injektion suurena (yli 1 mg:n) annoksena tai jotka ovat saaneet bentsodiatsepiinihoitoa pitkäaikaisesti ja/tai suurina annoksina. Oireet ovat: jännitystila, levottomuus, ahdistuneisuus, mielialan muutokset, sekavuustila, havaintovirheet, hallusinaatiot, vapina ja kouristukset.

Lasten haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kuin aikuisilla. Kun flumatseniilivalmistetta käytetään tietoisien rauhoittamisvaikutuksen kumoamiseen, epätavallista itkemistä, ahdistuneisuutta ja aggressiivisia reaktioita on todettu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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**

Akuuteista flumatseniiliyliannostuksista ihmisillä on hyvin vähän kokemuksia. Kun flumatseniilia annettiin laskimonsisäisesti 100 mg, flumatseniiliin liittyviä yliannostusoireita ei kuitenkaan havaittu.

Flumatseniiliyliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Hoidon pitäisi koostua peruselintoimintoja tukevista hoitotoimenpiteistä mukaan lukien vitaalimerkkien seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu.

Usean lääkkeen yliannostustapauksessa, erityisesti syklisten masennuslääkkeiden kanssa, voi esiintyä toksisia vaikutuksia (kuten kouristuksia ja sydämen rytmihäiriöitä) kun flumatseniili kumoo bentsodiatsepiinivaikutuksen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antidootit, ATC-koodi: V03AB25

Flumatseniili on imidatsobentsodiatsepiini 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 Farmakokineetiikka**

#### *Jakautuminen*

Flumatseniili on heikko lipofiilinen emäs, joka on 50-prosenttisesti sitoutunut plasman proteiineihin, joista albumiinin osuus on kaksi kolmannesta. Flumatseniili jakaantuu laajalti ekstravaskulaaritilaan.

Plasman flumatseniilikonsentraatioiden puoliintumisaika on jakautumisvaiheessa 4–15 minuuttia. Jakautumistilavuus vapaassa tilassa ( $V_{ss}$ ) on 0,9–1,1 l/kg.

#### *Biotransformaatio*

Flumatseniili metaboloituu suurelta osin maksassa. Karboksyylihapo-metaboliitti (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 ja sen yläpuolella 100 mg:aan asti.

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

#### *Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet*

##### Iäkkäät

Flumatseniilin farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla ei eroa nuorten aikuisten farmakokinetiikasta.

##### Maksan vajaatoiminta

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

Flumatseniilin farmakokinetiikka potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta tai hemodialyysipotilailla ei eroa normaalien terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden farmakokinetiikasta.

##### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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  
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.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Pahvikotelo, joka sisältää 5 tai 10 tyyppiä I lasiampullia, joissa on 5 ml injektioestettä.  
Pahvikotelo, joka sisältää 5 tai 10 tyyppiä I ampullia, joissa on 10 ml injektioestettä.

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 Fresenius Kabi 0,1 mg/ml 500 ml:ssa liuosta). Flumatseniilin yhteensopivuutta muiden kuin yllä mainittujen infuusioliuosten kanssa ei ole varmistettu.

Laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitettujen liukosten tulee hävittää 24 tunnin kuluttua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB  
SE-751 74 Uppsala  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21291



**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.12.2005 / 20.1.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.11.2021

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flumazenil Fresenius Kabi 0,1 mg/ml injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 0,1 mg flumazenil.

En 5 ml ampull innehåller 0,5 mg flumazenil.

En 10 ml ampull innehåller 1 mg flumazenil.

Hjälpämne med känd effekt:

En 10 ml ampull innehåller 37 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### Vid anestesi

- avbrytande av hypnotisk, sederande effekt i samband med generell anestesi som inducerats av och/eller underhållits med bensodiazepiner hos sjukhusbehandlade patienter
- avbrytande av bensodiazepinsedering vid kortvariga diagnostiska och terapeutiska ingrepp hos såväl polikliniskt som hos sjukhusbehandlade patienter
- avbrytande av vaken 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.

## 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 1,0 mg. Normaldosen som krävs ligger vanligtvis mellan 0,3 och 0,6 mg, men kan variera beroende på olika patienters individuella egenskaper och beroende på vilken bensodiazepin som används.

##### *Intensivvård*

Den rekommenderade startdosen är 0,3 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 2 mg eller tills det att patienten vaknar.

Om patienten åter blir medvetandesänkt kan en andra bolusinjektion ges.

En intravenös infusion på 0,1–0,4 mg/timme har också visats vara verkningsfull.

Dos och infusionshastighet ska anpassas individuellt för att uppnå önskad sedationsgrad.

Om ingen märkbar effekt uppnås på medvetande och andning efter upprepad dosering beror förgiftningen ej på bensodiazepiner.

Infusionen ska avbrytas var 6:e timme för att kontrollera patienten för resedation.

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

#### Äldre

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

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom flumazenil primärt elimineras via levern, rekommenderas noggrann dositering för patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion krävs ingen justering av doseringen.

#### Pediatrik population

##### *Barn (över 1 år)*

Vid upphävande av vaken sedering med bensodiazepiner hos barn över ett år, är rekommenderad startdos 10 mikrog/kg (upp till en maximal startdos à 200 mikrog), som ges intravenöst under en tidsperiod på 15 sekunder. Om patienten ej nått önskad vakenhetsgrad inom 45 sekunder, kan ytterligare en injektionsdos à 10 mikrog/kg (upp till en maximal injektionsdos à 200 mikrog) ges. Detta kan upprepas med intervall på 60 sekunder (upp till högst 4 gånger), till en maximal dos på 50 mikrog/kg eller totalt 1 mg, beroende på vilken dos som är lägst. Dosen ska justeras efter patientens svar. Uppgifter saknas beträffande säkerhet och effekt vid upprepad administrering av flumazenil i samband med resedering hos barn.

### *Barn under 1 års ålder*

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

### **Administreringsätt**

Flumazenil ska ges intravenöst av anestesilog eller läkare som är insatt i anesthesiologi.

Flumazenil kan ges som infusion (se avsnitt 6.6).

Flumazenil kan användas samtidigt med andra åtgärder för återupplivning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter som givits bensodiazepiner för kontroll av potentiellt livshotande tillstånd (t.ex. kontroll av intrakraniellt tryck eller status epilepticus)
- Vid blandförgiftningar med bensodiazepiner och tricykliska och/eller tetracykliska antidepressiva medel kan toxiciteten hos de antidepressiva medlen döljas av bensodiazepinernas skyddande effekter.  
Flumazenil ska inte användas för att häva bensodiazepinernas effekt vid blandförgiftningar om patienten har autonoma (antikolinergiska), neurologiska (motoriska avvikelser) eller kardiovaskulära symtom som tyder på en allvarlig förgiftning med tricykliska/tetracykliska antidepressiva.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Användning hos barn för andra indikationer än upphävande av vaken sedering rekommenderas ej, eftersom inga kontrollstudier finns tillgängliga.

- Patienten ska övervakas under en lämplig tidsperiod (EKG, puls, oximetri, patientens vakenhetsgrad, och andra vitala parametrar såsom hjärtfrekvens, andningsfrekvens och blodtryck).
- Flumazenil motverkar specifikt effekterna av bensodiazepiner. Därför ska man överväga en annan etiologi om patienten inte vaknar.
- Om flumazenil används vid anesthesi i operationens slutskede, ska 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, ska patienten fortsättningsvis övervakas noggrant, helst på intensivvårdsavdelning, tills effekten av flumazenil har avtagit.
- Hos patienter med ökad risk ska fördelarna med sedering med bensodiazepiner vägas mot nackdelarna med snabbt uppvaknande. Hos vissa patienter (t.ex. patienter med hjärtproblem) kan det vara mer fördelaktigt att underhålla en viss nivå av sedering i den tidiga postoperativa perioden framför fullständig vakenhet.
- Snabb injicering med höga doser (mer än 1 mg) av flumazenil ska undvikas hos patienter som fått höga doser eller kronisk behandling med bensodiazepiner vid något tillfälle veckorna innan administrering av flumazenil. Hos dessa patienter har en snabb injektion med doser på 1 mg eller högre lett till abstinenssymtom, innefattande hjärtklappning, oro, ångest, känslomässig instabilitet samt lätt förvirring och sensoriska störningar.
- Hos patienter som är oroliga inför operationen eller som har en sjukdomshistoria med kronisk eller tillfällig ångest ska flumazenildosen anpassas noggrant.
- Postoperativ smärta måste tas i beaktande. Det kan vara att föredra att hålla patienten lätt sederad.
- Hos patienter som behandlats under långa perioder med höga doser av bensodiazepiner, ska fördelarna med användning av flumazenil noga vägas mot risken för abstinenssymtom. Om abstinenssymtom uppstår, trots noggrann dosering, ska en individuellt inställd dos på 5 mg diazepam eller 5 mg midazolam ges som långsam intravenös injektion.
- Patienter som fått flumazenil för upphävande av bensodiazepineffekter ska övervakas för resedation, andningsdepression eller andra kvardröjande bensodiazepineffekter under lämplig

tidsrymd baserat på dosen och effektdurationen av den bensodiazepin det gäller. Då patienter med underliggande leverfunktionsnedsättning kan uppleva fördröjda effekter enligt beskrivningen ovan, kan en längre övervakningsperiod krävas.

- 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 verkningsstid.
- Till dess att tillräcklig dokumentation finns tillgänglig ska flumazenil inte användas hos barn som är 1 år eller yngre om inte riskerna för patienten (i synnerhet vid oavsiktlig överdosering) har vägts mot fördelarna av behandlingen.
- 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.
- Flumazenil rekommenderas inte för behandling av bensodiazepinberoende eller för behandling av långvariga bensodiazepinrelaterade abstinenssymtom.
- 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 läkemedelsberoenden, ska flumazenil användas med försiktighet i denna grupp.
- Särskild försiktighet är nödvändig vid användning av flumazenil till patienter som överdoserat flera läkemedel samtidigt. Detta gäller särskilt fall där bensodiazepiner överdoserats tillsammans med cykliska antidepressiva läkemedel. Vissa toxiska effekter såsom kramper och hjärtarytmier, som orsakas av dessa antidepressiva läkemedel, framträder inte lika lätt vid samtidig administrering av bensodiazepiner men förvärras vid administrering med flumazenil.
- Elimineringen kan vara fördröjd hos patienter med nedsatt leverfunktion.
- Varje 5 ml ampull innehåller mindre än 1 mmol (eller 23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- Varje 10 ml ampull innehåller 1,61 mmol (eller 37 mg) natrium, motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga 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 bensodiazepinreceptorn, såsom zopiklon, triazolopyridazin med flera, motverkas också av flumazenil. Flumazenil blockerar dock inte effekten av läkemedel som inte verkar på detta sätt. Interaktion med andra medel som hämmar 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 finns ingen farmakokinetisk interaktion mellan etanol och flumazenil.

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

##### Graviditet

Trots att studier hos djur inte visat på embryotoxicitet eller teratogenicitet, har den möjliga risken med flumazenil under graviditet inte undersökts hos människor (se avsnitt 5.3). Därför ska flumazenil 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 ska därför göras om flumazenil används. Användning av flumazenil i akutsituationer under graviditet och amning är inte kontraindicerat.

### Fertilitet

Djurstudier har inte visat några tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

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

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

## **4.8 Biverkningar**

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta	< 1/10 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Immunsystemet	
Vanliga	Allergiska reaktioner
Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi
Psykiska störningar	
Vanliga	Ångest*, emotionell labilitet, sömnlöshet, sömnighet
Mindre vanliga	Rädsla*
Ingen känd frekvens	Abstinenssymtom (se nedan), panikattacker (hos patienter med anamnes på panikattacker), abnormt gråtande, upprördhet, aggressiva reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk, agitation*, tremor, muntorrhet, hyperventilering, talrubbing, parestesi
Mindre vanliga	Kramper (hos patienter som lider av epilepsi eller svår leverinsufficiens, huvudsakligen efter långvarig behandling med bensodiazepiner eller överdos av flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4))
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Onormal hörsel
Ögon	
Vanliga	Dubbelseende, skelning, ökad sekretion av tårvätska
Hjärtat	
Vanliga	Palpitationer*
Mindre vanliga	Takykardi eller bradykardi, extrasystole dvs. extraslag
Blodkärl	
Vanliga	Hypotoni, ortostatisk hypotoni, kortvarig höjning av blodtrycket (vid uppvaknandet)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Andnöd, hosta, nästäppa, bröstsmärta
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående (under postoperativ användning)
Vanliga	Kräkningar (under postoperativ användning), hicka
Hud och subkutan vävnad	

Vanliga	Svettning
Ingen känd frekvens	Rodnad
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet, smärta på injektionsstället
Mindre vanliga	Frossa*

\* efter snabb injektion, kräver ingen behandling.

Efter en snabb injektion av höga doser (1 mg eller mer) eller hos patienter som behandlats med bensodiazepiner under långa perioder och/eller i hög dos kan flumazenil framkalla abstinenssymtom. Dessa symtom är: spänning, agitation, ångest, känslomässig labilitet samt förvirring och sensoriska störningar, hallucinationer, tremor och kramper.

I regel skiljer sig inte biverkningsprofilen hos barn från den hos vuxna. Vid användande av flumazenil för upphävande av vaken sedering har abnormt gråtande, ångest och aggressiva reaktioner rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns mycket begränsad erfarenhet av akut överdosering hos människor med flumazenil. Dock har inga symptom på överdosering observerats som kan härledas till flumazenil även då läkemedlet administrerats intravenöst i doser om 100 mg.

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av flumazenil. Behandling ska bestå av allmänt understödjande åtgärder inklusive kontroll av vitala tecken och observation av klinisk status hos patienten.

Vid överdos av flera läkemedel samtidigt, särskilt med cykliska antidepressiva, kan toxiska effekter (såsom kramper och hjärtarytmier) framkomma då bensodiazepinernas effekter upphävs genom flumazenil.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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-analoger och adenosinreceptoragonister), inte blockeras av flumazenil. Icke-bensodiazepinagonister, som cyklopyrroloner (zopiklon) och triazolopyridaziner, blockeras av flumazenil.

De hypnotiska och sedativa 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 (t.ex. antikonvulsiv) effekt.

Flumazenil orsakade abstinens, inklusive kramper, hos djur som fått långvarig behandling med flumazenil.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Distribution*

Flumazenil är en svag lipofil bas. Flumazenil är till ca 50 % bundet till plasmaproteiner, varav albuminets andel är två tredjedelar. 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 urinen 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/h/kg, vilket nästan helt och hållet 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.

### *Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden*

#### Äldre

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

#### 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.

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Pediatrik population

Elimineringshalveringstiden för flumazenil hos barn över 1 år är kortare och varierar mer än hos vuxna och uppgår till cirka 40 minuter (varierar mellan 20 och 75 minuter). Clearance och distributionsvolym, justerade efter kroppsvikt, är de samma 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 i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet i öppnad förpackning:

När förpackningen har öppnats ska 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 ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart så ligger ansvaret för förvaringstider och -förhållanden före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 5 eller 10 ampuller (glas typ I) innehållande 5 ml injektionsvätska.

Kartong med 5 eller 10 ampuller (glas typ I) innehållande 10 ml injektionsvätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk och eventuell oanvänd lösning ska kasseras.

Gör en visuell kontroll av läkemedlet före användning. Det ska användas endast om lösningen är klar och fri från synliga partiklar.

Om flumazenil ska användas för infusion måste det spädas före infusionen. Flumazenil ska 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 eller 50 ml Flumazenil Fresenius Kabi 0,1 mg/ml i 500 ml

lösning). Kompatibiliteten mellan flumazenil och andra än ovan nämnda infusionslösningar har inte fastställts.

Lösningar för intravenös infusion ska kasseras efter 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
SE-751 74 Uppsala  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21291

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19.12.2005 / 20.1.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.11.2021