

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Flumazenil Pharmaselect 0,1 mg/ml raztopina za injiciranje/ koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 0,1 mg flumazenila.

Ena ampula s 5 ml raztopine vsebuje 0,5 mg flumazenila.

Ena ampula z 10 ml raztopine vsebuje 1 mg flumazenila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

3,6 mg/ml natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna raztopina

pH: 4,0-4,6

osmolarnost: 270-310 mOsmol/kg

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Flumazenil je indiciran za popolno ali delno zaviranje centralnih sedativnih učinkov benzodiazepinov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih eno leto ali več. Zato ga lahko uporabljamo v anesteziji in intenzivni negi v naslednjih primerih:

#### *V anesteziji*

- Prekinitev hipnosedativnih učinkov z benzodiazepini izzvane in/ali vzdrževane splošne anestezije pri hospitaliziranih bolnikih.
- Zaviranje z benzodiazepini izzvane sedacije po kratkih diagnostičnih in terapevtskih posegih pri ambulantnih in hospitaliziranih bolnikih.
- Za zaviranje sedacije ob ohranjeni zavesti, povzročene z benzodiazepini pri otrocih, starejših od 1 leta.

#### *V intenzivni negi*

- Za specifično prekinitev centralnih učinkov benzodiazepinov za ponovno vzpostavitev spontanega dihanja.

- Za diagnostiko in zdravljenje zastrupitev ali prevelikega odmerjanja benzodiazepinov ali kombinacij zdravil, v katerih prevladujejo benzodiazepini.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Flumazenil je namenjen samo za intravensko uporabo. Uporablja ga lahko samo anesteziist ali zdravnik z izkušnjami v anesteziologiji.

Flumazenil lahko damo razredčen ali nerazredčen (za navodila glede redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6).

Flumazenil lahko uporabljamo sočasno z drugimi ukrepi za oživljanje.

To zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Pred uporabo ga je treba optično pregledati, uporabiti pa se sme le, če je raztopina bistra in v njej ni prisotnih delcev.

### Odrasli:

#### *Anestezija*

Priporočeni začetni odmerek je 0,2 mg intravensko v 15 sekundah. Če po 60 sekundah ne dosežemo zelene stopnje zavesti, lahko po potrebi injiciramo še odmerke po 0,1 mg vsakih 60 sekund do največjega skupnega odmerka 1,0 mg. Običajno zadošča odmerek od 0,3 do 0,6 mg, vendar so lahko odmerki zelo različni, odvisno od bolnikovih karakteristik in uporabljenega benzodiazepina.

#### *Intenzivna nega*

Priporočeni začetni odmerek je 0,2 mg intravensko v 15 sekundah. Če po 60 sekundah ne dosežemo zelene stopnje zavesti, lahko po potrebi injiciramo še odmerke po 0,1 mg vsakih 60 sekund do skupnega odmerka 2,0 mg ali dokler se bolnik ne zbudi.

Če se pojavi zaspanost, lahko apliciramo drugo bolusno injekcijo flumazenila. Dodatno lahko koristi tudi intravenska infuzija v odmerku 0,1 do 0,4 mg/h.

Da dosežemo zeleno stopnjo zavesti, moramo hitrost infundiranja prilagoditi vsakemu bolniku posebej. Infuzija se lahko uporabi kot dodatek k največjemu odmerku 2 mg, apliciranemu v obliki injekcije.

Če tudi po ponovljenih odmerkih ne pride do ustreznega izboljšanja zavesti in dihanja, moramo upoštevati možnost, da intoksikacija ni posledica uporabe benzodiazepinov.

Infundiranje moramo prekiniti vsakih 6 ur, da preverimo, če prihaja do ponovne sedacije.

Da se izognemo odtegnitvenim simptomom pri bolnikih, ki so bili v enotah za intenzivno zdravljenje daljši čas zdravljeni z visokimi odmerki benzodiazepinov, moramo odmerke flumazenila titrirati individualno in injiciranje izvajati počasi (glejte poglavje 4.4).

### Starejši bolniki:

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi flumazenila pri starejših bolnikih moramo upoštevati, da je ta skupina bolnikov v splošnem bolj občutljiva na učinke zdravil, zato je pri njih potrebna posebna previdnost pri dajanju flumazenila.

### *Pediatrična populacija:*

#### Otroci (stari eno leto ali več):

Za prekinitev zavestne z benzodiazepini povzročene sedacije pri otrocih, starejših od 1 leta, priporočeni začetni odmerek znaša 0,01 mg/kg (do 0,2 mg) intravensko v 15 sekundah. Če v

naslednjih 45 sekundah ne dosežemo zelene stopnje zavesti, ponovimo odmerek 0,01 mg/kg (do 0,2 mg) in ga po potrebi ponavljamo v 60 sekundnih intervalih (do največ 4-krat) do največjega skupnega odmerka 0,05mg/kg ali 1 mg, odvisno od tega, kateri je nižji. Odmerke moramo prilagoditi bolnikovemu odzivu. Podatki o varnosti in učinkovitosti večkratnega odmerjanja flumazenila pri otrocih v primeru povrnjene sedacije niso na voljo.

#### Otroci pod starostjo 1 leta

Podatki o uporabi flumazenila pri otrocih, mlajših od 1 leta, niso zadostni. Zato pri otrocih, mlajših od 1 leta, uporabimo flumazenil le v primerih, ko pričakovana korist za bolnika pretehta morebitno tveganje.

#### Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro:

Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter je izločanje flumazenila lahko zakasnjeno (glejte poglavje 5.2), zato je priporočeno previdno titriranje odmerkov. Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Flumazenil je kontraindiciran pri bolnikih, ki so dobili benzodiazepine za zdravljenje potencialno življenjsko ogrožujočega stanja (npr. za nadzor zvišanega intrakranialnega tlaka ali za zdravljenje epileptičnega statusa).
- Flumazenil je kontraindiciran pri bolnikih s simptomi hude zastrupitve s cikličnimi antidepresivi (krči, fokalne konvulzije, podaljšanje QRS intervala, aritmije, midriaza, antiholinergični simptomi). Pri kombiniranih zastrupitvah z benzodiazepini in cikličnimi antidepresivi je toksičnost antidepresivov lahko prikrita z varovalnimi učinki benzodiazepinov. Zaradi tega v primeru prisotnosti avtonomnih (antiholinergičnih), motoričnih ali kardialnih znakov hude zastrupitve s tricikličnimi ali tetracikličnimi antidepresivi flumazenila ne smemo uporabljati za izničenje učinkov benzodiazepinov.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Nadzor

Bolniki, ki so prejeli flumazenil za zaviranje z benzodiazepini izzvane sedacije, morajo ustrezno dolgo ostati pod zdravniškim nadzorom, odvisno od odmerka in trajanja delovanja uporabljenega benzodiazepina. Nadzorovati je treba simptome resedacije, depresijo dihanja ali druge znake rezidualnih učinkov benzodiazepinov (EKG, pulz, oksimetrija, bolnikova budnost in drugi vitalni znaki, kot so srčna frekvenca, frekvenca dihanja in krvni tlak).

V splošnem ima flumazenil krajši čas delovanja kakor benzodiazepini in zato lahko pride do ponovnega nastopa sedacije. Zaradi tega je treba klinično stanje bolnika skrbno nadzorovati, najbolje v enoti intenzivne nege, dokler učinek flumazenila najverjetneje ne izzveni.

#### Če se bolnik ne prebudi

Antagonistični učinek flumazenila je specifičen za benzodiazepine. Če se bolnik po dajanju flumazenila ne začne prebujati, moramo razmisliti o drugih vzrokih motene zavesti.

#### Anesteziologija

Če flumazenil uporabljamo pri anesteziji ob koncu operacije, ga smemo aplicirati šele, ko smo se prepričali, da so učinki perifernih mišičnih relaksantov popolnoma izzveneli in učinki respiratorne depresije, povzročene z opiaty (obratni učinek Naloxonu) niso več prisotni.

#### *Posebne skupine bolnikov*

Pri bolnikih s povečanim tveganjem moramo pretehtati prednosti z benzodiazepini izzvane sedacije in neželene posledice prehitrega prebujanja. Pri nekaterih bolnikih (npr. s srčnimi težavami) je

vzdrževanje določene stopnje sedacije v zgodnjem pooperacijskem obdobju lahko bolj zaželeno kot popolna prisotnost zavesti.

#### Epileptični bolniki

Flumazenil pri bolnikih z epilepsijo, ki so bili daljši čas zdravljeni z benzodiazepini, ni priporočljiv. Čeprav ima flumazenil nekaj intrinzičnih antikonvulzijskih učinkov, lahko nenadna supresija zaščitnega učinka pri bolnikih z epilepsijo izzove epileptični napad.

#### Bolniki s hudimi poškodbami možganov

Pri bolnikih s hudimi poškodbami možganov (in/ali nestabilnim intrakranialnim tlakom) je treba zdravljenje s flumazenilom uporabiti previdno, ker flumazenil antagonizira delovanje benzodiazepinov in lahko povzroči dvig intrakranialnega tlaka, spremembo perfuzije možganov ali konvulzije.

#### Odtegnitveni simptomi

Pri bolnikih, ki so prejeli visoke odmerke in/ali bili dolgotrajno izpostavljeni benzodiazepinom (do nekaj tednov pred dajanjem flumazenila), se moramo izogibati hitremu injiciranju velikih odmerkov flumazenila (več kot 1 mg). V takšnih primerih hitro injiciranje lahko povzroči odtegnitvene simptome vključno s palpitacijami, vznemirjenostjo, tesnobo in čustveno nestabilnostjo kakor tudi blago zmedenost in motnje zaznavanja.

Pri bolnikih, ki so dlje časa zdravljeni z velikimi odmerki benzodiazepinov, moramo pretehtati koristi uporabe flumazenila v primerjavi s tveganjem za pojav odtegnitvenih simptomov. Če se odtegnitveni simptomi kljub previdnemu odmerjanju pojavijo, je treba s počasno intravensko injekcijo individualno titrirati diazepam v odmerku 5 mg ali midazolam v odmerku 5 mg.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so fizično odvisni, ki so kronično prejeli prevelike odmerke benzodiazepina ali ki so se zastrupili z neznano kombinacijo zdravil. Priporočene 1-minutne odmerne intervale je treba podaljšati, saj je za popoln nastop delovanja posameznega odmerka lahko potrebnih do 10 minut. Tako uporabimo najmanjši še učinkoviti odmerek in se v večini primerov izognemo možnemu nastopu simptomov fizične odvisnosti ali konvulzij.

Zlasti v primeru kombiniranih zastrupitev z benzodiazepini in cikličnimi antidepresivi se po dajanju flumazenila močneje izrazijo toksični učinki kot so konvulzije in srčne aritmije, ki jih povzročajo ti antidepresivi, a se manj pogosto pojavljajo ob sočasni uporabi benzodiazepinov.

#### Zaskrbljenost

Bolnikom s pretirano zaskrbljenostjo pred operacijo ali z anamnezo kronične oziroma občasne zaskrbljenosti moramo odmerke flumazenila dajati previdno.

#### Pooperativna bolečina

Upoštevati moramo pojav pooperativne bolečine. Morda je bolje, da bolnik ostane rahlo sediran.

#### Pediatrična populacija

Zaradi možnosti ponovnega pojava sedacije in težav z dihanjem moramo otroke, ki so bili predhodno sedirani z midazolamom, opazovati vsaj dve uri po zadnjem odmerku flumazenila. V primeru uporabe drugih sedirajočih benzodiazepinov moramo čas opazovanja ustrezno prilagoditi glede na njihovo pričakovano trajanje.

Zaradi omejenih izkušenj je treba flumazenil uporabljati s posebno previdnostjo pri naslednjih stanjih:

- za zaviranje sedacije pri otrocih, mlajših od 1 leta
- za zdravljenje prevelikega odmerjanja pri otrocih
- pri reanimaciji novorojenčkov
- za zaviranje sedativnih učinkov benzodiazepinov, ki so bili uporabljeni kot uvod v anestezijo pri otrocih.

Dokler ni na voljo zadostnih podatkov, flumazenila ne smemo uporabljati pri otrocih, starih 1 leto ali manj, razen v primerih, ko je tveganje za bolnika sprejemljivo v primerjavi s koristnostjo zdravljenja (zlasti v primerih nenamerne zastrupitve).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih za druge indikacije kot je zaviranje sedacije ob ohranjeni zavesti, povzročene z benzodiazepini, ni priporočljiva, ker nadzorovane študije niso na voljo. Isto velja za otroke, mlajše od 1 leta.

**Odvisnost od benzodiazepinov**

Flumazenil ni priporočljiv za zdravljenje benzodiazepinske odvisnosti ali za zdravljenje podaljšanih benzodiazepinskih odtegnitvenih sindromov.

**Panične motnje**

Pri bolnikih s paničnimi motnjami v anamnezi so poročali o paničnih napadih po uporabi flumazenila.

**Anamneza odvisnosti**

Zaradi povečane pogostnosti benzodiazepinske tolerance in odvisnosti pri bolnikih, odvisnih od alkohola, zdravil in/ali drugih substanc, moramo pri teh skupinah bolnikov flumazenil uporabljati previdno.

**Okvarjeno delovanje jeter**

Izločanje flumazenila je lahko upočasnjeno.

Zdravilo Flumazenil Pharmaselect vsebuje približno 3,6 mg natrija na ml raztopine flumazenila za injiciranje (18 mg na 5 ml vialo, 36 mg na 10 ml vialo). Ta podatek je pomemben za bolnike, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Flumazenil antagonizira učinke benzodiazepinov s kompetitivno interakcijo na receptorju. Flumazenil blokira tudi učinke nebenzodiazepinskih agonistov, ki delujejo na benzodiazepinski receptor, kot so zopiklon, triazolopiridazin ali nekateri drugi. Vendar pa flumazenil ne zavira učinka zdravil, ki ne učinkujejo po tej poti. Interakcij z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema niso opazili.

Previdnost je zlasti pomembna, ko flumazenil uporabljamo pri nenamernih zastrupitvah, ker se z zmanjšanjem benzodiazepinskega učinka lahko okrepijo toksični učinki sočasno vzetih drugih psihotropnih zdravil (zlasti tricikličnih antidepresivov).

Benzodiazepini kot so midazolam, flunitrazepam in lormetazepam ne vplivajo na farmakokinetiko flumazenila. Farmakokinetika teh benzodiazepinov pod vplivom flumazenila ostaja nespremenjena.

Farmakokinetične interakcije med flumazenilom in etanolom niso poznane.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Čeprav študije na živalih niso pokazale posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3), je med nosečnostjo po skrbni oceni tveganja in možnih koristi potrebna previdnost, ker podatkov o možnem tveganju za ljudi zaradi uporabe flumazenila med nosečnostjo ni. Učinkovitost na plodu v študijah na živalih ni bila raziskana. Možne prednosti uporabe zdravila med nosečnostjo je treba pretehtati glede na možno tveganje za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se flumazenil izloča v materino mleko. Dojenje naj bo prekinjeno za 24 ur, kadar flumazenil uporabljamo pri doječih materah.

##### Plodnost

Glejte poglavje 5.3.

### Uporaba v nujnih primerih

V **nujnih okoliščinah** parenteralno dajanje flumazenila med nosečnostjo in dojenjem ni kontraindicirano.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Čeprav so bolniki po prejetju flumazenila budni in pri zavesti, jih je potrebno opozoriti, naj 24 ur po prejetju zdravila ne sodelujejo pri nevarnih aktivnostih, ki zahtevajo popolno umsko sposobnost (kot je upravljanje strojev ali vozil), saj se učinek predhodno vzetih benzodiazepinov lahko ponovi.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Pogosti:	alergijske reakcije
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti:	tesnoba*, nespečnost, somnolenca, čustvena nestabilnost
Občasni:	strah*
Neznana pogostnost:	spremembe mišljenja, euforija, nemir, nenormalno jokanje, agresivni odzivi, napadi panike** odtegnitveni simptomi: vznemirjenost*, tesnoba*, čustvena nestabilnost, zmedenost, motnje zaznavanja (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol, vrtoglavica, vznemirjenost*, tremor, suha usta, hiperventiliranje, motnje govora, parestezije
Občasni:	konvulzije, epileptični napadi (zlasti pri bolnikih z epilepsijo ali hudo jetrno insuficienco, v glavnem po dolgotrajnem zdravljenju z benzodiazepini ali pri hkratni zlorabi več zdravil)
Neznana pogostnost:	spontani gibi
<i>Očesne bolezni</i>	
Pogosti:	dvojni vid, škiljenje, povečano solzenje
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Občasni:	motnje sluha
<i>Srčne bolezni</i>	
Pogosti:	palpitacije*
Občasni:	tahikardija ali bradikardija, ekstrasistole
<i>Žilne bolezni</i>	
Pogosti:	zardevanje, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, prehodno zvišan krvni tlak (ob zbujanju)

<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Občasni:	dispneja, kašelj, zamašen nos, bolečina v prsih
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti:	navzeja (med anestezijo, zlasti ob sočasni uporabi opiatov)
Pogosti:	bruhanje (med anestezijo, zlasti ob sočasni uporabi opiatov), kolcanje
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti:	znojenje
Občasni:	bledica
Neznana pogostnost:	zardevanje obraza
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	utrujenost, bolečina na mestu injiciranja
Občasni:	drgetanje
Neznana pogostnost:	povečana občutljivost za bolečine, pridobivanje teže, mrzlica

\*: po hitrem injiciranju, zdravljenje ni potrebno.

Pri bolnikih, ki so bili daljše časovno obdobje zdravljeni z benzodiazepini, flumazenil lahko vodi v pojav odtegnitvenih simptomov. Ti simptomi lahko vključujejo: napetost, vznemirjenost, tesnobo, čustveno nestabilnost, zmedenost, motnje zaznavanja, halucinacije, tremor in konvulzije. Hitremu injiciranju visokih odmerkov (več kot 1 mg) flumazenila se je treba pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni visokim odmerkom benzodiazepinov in/ali so jih prejeli dalj časa, izogniti (tudi v primeru, da se je to dogajalo v obdobju do nekaj tednov pred dajanjem flumazenila). V takšnih primerih hitro injiciranje lahko povzroči odtegnitvene simptome vključno z vznemirjenostjo, tesnobo, in čustveno nestabilnostjo kakor tudi blago zmedenost in motnje zaznavanja (glejte poglavje 4.4).

\*\*Pri bolnikih s paničnimi motnjami v anamnezi flumazenil lahko povzroči napade panike.

#### Pediatrična populacija

V splošnem se neželeni učinki pri otrocih ne razlikujejo veliko od neželenih učinkov pri odraslih. Pri uporabi flumazenila za prekinitve zavestne sedacije pri otrocih se dodatno lahko pojavi nenormalno jokanje, razburjenje in agresivne reakcije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika Center za zastrupitve Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V primerih kombiniranih zastrupitev, zlasti s cikličnimi antidepresivi, se po zavrtju učinkov benzodiazepinov lahko pojavijo toksični učinki (kot so konvulzije in srčne aritmije).

Izkušnje z akutnim predoziranjem flumazenila pri ljudeh so zelo omejene. Specifičnega antidota za flumazenil ni.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja flumazenila naj sestoji iz splošnih podpornih ukrepov vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanja kliničnega statusa bolnika.

Tudi pri višjih odmerkih flumazenila od priporočenih (do 100 mg i.v.) niso opazili simptomov prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antidoti

Oznaka ATC: V03AB25

#### *Mehanizem delovanja*

Flumazenil, imidazobenzodiazepin, je kompetitivni antagonist benzodiazepinskih receptorjev. Poročali so, da je flumazenil odpravil paradokсне reakcije benzodiazepinov.

#### Farmakodinamični učinki

Glede na poskuse na živalih flumazenil ne zavira učinkov snovi, ki ne delujejo na benzodiazepinski receptor (kot so barbiturati, GABA-mimetiki in agonisti adenozičnega receptorja). Flumazenil zavira nebenzodiazepinske agoniste, kot so ciklopiroloni (zopiklon) in triazolopiridazini. Hipnotično-sedativni učinki benzodiazepinov so po intravenski uporabi hitro zavrti (v 1 do 2 minutah). Glede na razliko v času izločanja med agonistom in antagonistom se učinki agonista po nekaj urah lahko ponovno pojavijo. Flumazenil ima verjetno blag agonističen, antikonvulziven učinek.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Flumazenil je pri živalih, ki so bile z njim zdravljene dlje časa, povzročil odtegnitveni sindrom, vključno s konvulzijami.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Porazdelitev

Flumazenil je lipofilna šibka baza. Flumazenil se v približno 50 % veže na plazemske beljakovine, od katerih dve tretjini predstavljajo albumini. Flumazenil se v velikem obsegu porazdeljuje v ekstravaskularnem prostoru. Plazemske koncentracije flumazenila se med porazdelitveno fazo zmanjšujejo z razpolovnim časom od 4 do 5 minut. Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja je 0,9 do 1,1 l/kg.

#### Biotransformacija

Flumazenil se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra. Dokazano je, da je presnovek karboksilne kisline, ki so ga našli v plazmi (v prosti obliki) in v urinu (v prosti in konjugirani obliki), najpomembnejši presnovek.

S farmakološkimi testi so dokazali, da ta presnovek nima niti agonističnega niti antagonističnega učinka na benzodiazepine.

#### Izločanje

Nespremenjeni flumazenil se z urinom praktično ne izloča. To kaže na popolno presnovno razgradnjo zdravilne učinkovine v telesu. Radioaktivno označeno zdravilo se popolnoma izloči v 72 urah. 90 do 95 % radioaktivnosti se pojavi v urinu, 5 do 10 % pa v blatu. Izločanje je hitro, kar dokazuje tudi kratek razpolovni čas izločanja, ki znaša 40 do 80 minut. Celotni plazemski očistek flumazenila je 0,8 do 1,0 l/uro/kg in ga lahko skoraj v celoti pripišemo jetrnemu metabolizmu.



Farmakokinetika flumazenila je sorazmerna velikosti odmerkov v obsegu od terapevtskih do odmerkov do 100 mg.

Zaužitje hrane med intravensko infuzijo flumazenila poveča plazemski očistek flumazenila za 50 %, verjetno zaradi povečanega pretoka skozi jetra po obroku.

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

##### *Starejši*

Farmakokinetika flumazenila se pri starejših ne razlikuje od farmakokinetike pri odraslih.

##### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas flumazenila povečan (70 do 210-% povečanje), skupni očistek pa nižji (med 57 in 74 %) kot pri zdravih prostovoljcih.

##### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic*

Farmakokinetika flumazenila se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali pri bolnikih na hemodializi ne razlikuje od farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih.

##### *Pediatrična populacija*

Razpolovni čas flumazenila pri otrocih, starih več kot 1 leto, je nekoliko krajši in bolj spremenljiv kot pri odraslih in znaša v povprečju 40 minut (v splošnem variira od 20 do 75 minut). Očistek in porazdelitveni volumen pa sta, upoštevajoč telesno maso, enaka kot pri odraslih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pozna izpostavljenost flumazenilu pred rojstvom kot tudi ob in po rojstvu je povzročila spremembe obnašanja in povečanje gostote benzodiazepinskih receptorjev v hipokampusu pri podganjih mladičih. Učinek teh ugotovitev ni pomemben, če zdravilo uporabljamo zelo kratek čas, skladno z navodili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

dinatrijev edetat,  
očetna kislina 1%,  
natrijev klorid,  
raztopina natrijevega hidroksida 1%,  
voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju:  
Zdravilo moramo uporabiti takoj po odpiranju.

Rok uporabnosti po redčenju:  
Dokazana je bila 24-urna kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča moramo zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabimo takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje zdravila**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Kartonske škatle s 5 ali 10 ampulami (brezbarvno steklo tipa I, ampule OPC (»one point cut«) z modro piko), ki vsebujejo 5 ml oz. 10 ml raztopine za injiciranje / koncentrata za raztopino za infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neporabljeno raztopino morate zavreči.

Kadar je flumazenil uporabljen v obliki infuzije, ga je pred infundiranjem treba razredčiti. Flumazenil lahko redčimo le z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), glukozo 50 mg/ml (5 %), Ringerjevo raztopino (8,6 g NaCl, 0,3 g KCl in 0,33 g CaCl<sub>2</sub>/l).

Kompatibilnost med flumazenilom in drugimi raztopinami za injiciranje ni bila dokazana.

Raztopine za intravensko infundiranje moramo po 24-ih urah zavreči.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH  
Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Dunaj, Avstrija  
Tel.: +43 1 -786 03 86-0  
Faks: +43 1- 786 03 86-20  
elektronski naslov: [medical@pharmaselect.com](mailto:medical@pharmaselect.com)

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-748/14

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 20.08.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23.05.2014

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.08.2013