

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flumazenil Kabi 0,1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 0,1 mg flumazenilu.
1 ampułka 5 ml zawiera 0,5 mg flumazenilu.
1 ampułka 10 ml zawiera 1 mg flumazenilu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda ampułka 10 ml zawiera 37 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Klarowny, przejrzysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Flumazenil jest wskazany do całkowitego lub częściowego znoszenia sedatywnego działania benzodiazepin.
Może być stosowany w anestezjologii i intensywnej terapii w następujących sytuacjach klinicznych.

W anestezjologii

- Wyprowadzanie hospitalizowanych pacjentów ze znieczulenia ogólnego wywołanego i (lub) podtrzymywanego benzodiazepinami.
- Znoszenie sedatywnego działania benzodiazepin stosowanych w związku z krótkotrwałymi zabiegami diagnostycznymi i terapeutycznymi u pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych.
- U dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w celu odwrócenia sedacji wywołanej benzodiazepinami.

W intensywnej terapii

- Wybiórcze znoszenie ośrodkowego działania benzodiazepin w celu przywrócenia spontanicznej czynności oddechowej.
- W diagnostyce i leczeniu zatruc lub przedawkowań wywołanych tylko lub głównie benzodiazepinami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli pacjenci

W anestezjologii

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,2 mg, podawana dożylnie w ciągu 15 sekund. Jeśli nie uzyskano pożądanego stanu świadomości pacjenta w ciągu 60 sekund, może być podana kolejna dawka 0,1 mg i powtarzana w odstępach co 60 sekund, do całkowitej maksymalnej dawki 1 mg. Zwykle wymagana dawka flumazenilu wynosi od 0,3 mg do 0,6 mg, ale może się różnić w zależności od indywidualnych cech pacjenta oraz rodzaju zastosowanych benzodiazepin.

Intensywna terapia

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,3 mg, podawana dożylnie w ciągu 15 sekund. Jeśli nie uzyskano pożądanego stanu świadomości pacjenta w ciągu 60 sekund, może być podana kolejna dawka 0,1 mg i powtarzana w odstępach co 60 sekund, do całkowitej dawki 2 mg lub do momentu wybudzenia się pacjenta.

W przypadku nawracającej senności można zastosować kolejne wstrzyknięcie (bolus).

Wykazano również skuteczność infuzji dożylniej w dawce 0,1-0,4 mg na godzinę.

Wielkość dawki oraz szybkość infuzji należy ustalić indywidualnie w celu osiągnięcia pożądanego stanu wybudzenia pacjenta.

Jeżeli po zastosowaniu powtarzanych dawek flumazenilu nie następuje istotna poprawa świadomości lub czynności oddechowej pacjenta, należy rozważyć, że przyczyną zatrucia nie jest działanie benzodiazepin.

Infuzję należy przerywać co 6 godzin w celu sprawdzenia czy nastąpił nawrót sedacji.

Aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia, u pacjentów długo leczonych dużymi dawkami benzodiazepin na oddziałach intensywnej terapii, dawkowanie flumazenilu należy dostosować indywidualnie i podawać go w dowolnym wstrzyknięciu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych dotyczących stosowania flumazenilu u pacjentów w podeszłym wieku, jednak należy wziąć pod uwagę, że jest to zazwyczaj populacja bardziej wrażliwa na działanie produktów leczniczych i powinna być traktowana z ostrożnością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ostrożne dostosowywanie dawki produktu leczniczego, ponieważ flumazenil jest metabolizowany głównie w wątrobie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego.

Dzieci

Dzieci w wieku powyżej 1 roku życia

W celu odwrócenia sedacji z zachowaniem świadomości wywołanej benzodiazepinami u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia, zalecana dawka początkowa, podawana dożylnie w ciągu 15 sekund, wynosi 0,01 mg/kg mc. (do 0,2 mg). Jeżeli po 45-sekundowym okresie oczekiwania nie uzyskano pożądanego stanu świadomości pacjenta, można wówczas podać we wstrzyknięciu kolejną dawkę 0,01 mg/kg mc. (do 0,2 mg) i, jeśli potrzeba, powtarzać ją w odstępach co 60 sekund (maksymalnie 4 razy), do całkowitej maksymalnej dawki 0,05 mg/kg mc. lub 1 mg, w zależności od tego, która dawka jest mniejsza. Dawkę należy dostosowywać w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności powtarzanego podawania flumazenilu dzieciom w celu zniesienia sedacji.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku życia

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania flumazenilu u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Dlatego też, w tej grupie pacjentów produkt leczniczy należy podawać jedynie wówczas, gdy potencjalna korzyść z jego stosowania jest większa niż potencjalne ryzyko.

Sposób podawania

Flumazenil powinien być podawany dożylnie przez anestezjologa lub innego lekarza doświadczonego w anestezjologii.

Flumazenil może być podawany w infuzji (patrz punkt 6.6).

Flumazenil może być stosowany jednocześnie z innym postępowaniem reanimacyjnym.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny w celu kontroli stanu potencjalnie zagrażającego życiu (np. kontroli ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub w stanie padaczkowym).
- Mieszane zatrucie benzodiazepinami i trójpierścieniowymi i (lub) czteropierścieniowymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi; działanie toksyczne przeciwdepresyjnych produktów leczniczych może być maskowane przez wpływ benzodiazepin.
- Nie należy stosować flumazenilu w celu zniesienia działania benzodiazepin, jeśli występują objawy ciężkiego zatrucia ze strony układu autonomicznego (antycholinergiczne), objawy neurologiczne (zaburzenia motoryczne) lub objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego spowodowane ciężkim zatruciem trójpierścieniowymi i (lub) czteropierścieniowymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci w innych wskazaniach niż odwrócenie sedacji z zachowaniem świadomości nie jest wskazane z uwagi na brak badań kontrolowanych.

- Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją przez odpowiedni czas (EKG, tętno, oksymetria, reakcja na bodźce oraz inne oznaki życia takie jak: akcja serca, liczba oddechów na minutę, ciśnienie krwi).
- Flumazenil wybiórczo odwraca działanie benzodiazepin. Jeżeli pacjent nie budzi się, trzeba wziąć pod uwagę inną przyczynę.
- Podczas stosowania w anestezjologii pod koniec operacji, nie należy podawać flumazenilu do czasu pełnego zniesienia obwodowego działania zwiotczającego mięśnie.
- Ponieważ czas działania flumazenilu jest zwykle krótszy niż benzodiazepin i sedacja może wystąpić ponownie, pacjent powinien pozostawać pod stałą obserwacją, najlepiej na oddziale intensywnej terapii, do momentu ustąpienia działania flumazenilu.
- U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem, należy wziąć pod uwagę korzyści wywołania sedacji za pomocą benzodiazepin i ryzyko związane z raptownym wybudzeniem. U pacjentów (np. z zaburzeniami pracy serca) zaleca się utrzymywanie stałego poziomu sedacji, a nie całkowite wybudzenie.
- Należy unikać wykonywania szybkich wstrzyknięć dużych dawek flumazenilu (większych niż 1 mg). U pacjentów, którzy stosowali duże dawki benzodiazepin i (lub) stosowali benzodiazepiny długotrwale, a zakończenie leczenia nastąpiło w ciągu kilku tygodni poprzedzających podanie flumazenilu, szybkie podanie dawki 1 mg lub większej prowadziło do wystąpienia objawów odstawienia, takich jak: kołatanie serca, pobudzenie, lęk, chwiejność emocjonalna, jak również umiarkowane splątanie i zaburzenia zmysłów.

- U pacjentów z dużym nasileniem lęku w okresie przedoperacyjnym oraz u pacjentów z przewlekłymi lub sporadycznymi stanami lękowymi w wywiadzie, dawki flumazenilu muszą być dostosowywane indywidualnie.
- Należy brać pod uwagę odczuwanie bólu w okresie pooperacyjnym. Zalecane jest utrzymywanie umiarkowanego poziomu sedacji.
- U pacjentów leczonych długotrwale dużymi dawkami benzodiazepin, korzyści płynące z zastosowania flumazenilu powinny przeważać nad ryzykiem wystąpienia objawów odstawiennych. Jeżeli pomimo zastosowania odpowiednich dawek produktu leczniczego wystąpią objawy odstawienia, należy podać w powolnym dożylnym wstrzyknięciu indywidualnie dobraną dawkę 5 mg diazepam lub 5 mg midazolamu.
- Pacjentów, którzy otrzymywali flumazenil w celu zniesienia działania sedacyjnego benzodiazepin, należy obserwować w kierunku nawrotu sedacji, zaburzeń oddychania oraz pozostałych objawów działania benzodiazepin tak długo, jak utrzymuje się działanie zastosowanej benzodiazepiny. U pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby efekty działania benzodiazepin (opisane powyżej) mogą utrzymywać się dłużej, dlatego może być konieczne wydłużenie okresu obserwacji tych pacjentów po podaniu flumazenilu.
- Z powodu ryzyka nawrotu sedacji oraz zapaści oddechowej, dzieci, u których stosowano do sedacji midazolam, muszą być obserwowane przez co najmniej 2 godziny od podania flumazenilu. W przypadku zastosowania innych benzodiazepin, czas obserwacji pacjenta musi być dostosowany do czasu ich oczekiwanego działania.
- Do czasu uzyskania wystarczających danych, flumazenilu nie należy stosować u dzieci w wieku 1 roku i młodszych, chyba że korzyści z terapii przeważają nad ryzykiem (zwłaszcza w przypadku niezamierzonego przedawkowania) związanym ze stosowaniem produktu leczniczego.
- U pacjentów z padaczką, leczonych długotrwale benzodiazepinami nie zaleca się podawania antagonisty. Chociaż flumazenil wywiera słabe wewnętrzne działanie przeciwdrgawkowe, to jednak przerwanie antagonizującego działania u pacjentów z padaczką może spowodować wystąpienie drgawek.
- U pacjentów z poważnym urazem mózgu (i (lub) nieustabilizowanym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym) otrzymujących flumazenil – w celu odwrócenia działania benzodiazepin – może rozwinąć się podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe.
- Nie zaleca się stosowania flumazenilu w leczeniu uzależnienia od benzodiazepin, jak również w leczeniu utrzymujących się objawów zespołu z odstawienia benzodiazepin.
- Donoszono o przypadkach napadów paniki wywołanych działaniem flumazenilu u pacjentów, u których takie zaburzenia występowały w przeszłości.
- Z powodu zwiększonej częstości występowania uzależnienia i tolerancji na benzodiazepiny wśród pacjentów uzależnionych od innych produktów leczniczych lub alkoholu, flumazenil należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.
- Flumazenil należy stosować ze szczególną ostrożnością w zatruciach mieszanych. W szczególności, gdy są to zatrucia benzodiazepinami i trójcyklicznymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi. W takich sytuacjach działania toksyczne trójcyklicznych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, takie jak drgawki, zaburzenia rytmu serca, łagodzone przez benzodiazepiny, mogą nasilać się po podaniu flumazenilu.
- Wydalanie flumazenilu może być spowolnione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
- Każda ampułka 5 ml zawiera mniej niż 1 mmol sodu (lub 23 mg), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.
- Każda ampułka 10 ml zawiera 1,61 mmol sodu (lub 37 mg), co odpowiada 1,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Flumazenil odwraca ośrodkowe działanie benzodiazepin w mechanizmie kompetycyjnej interakcji na poziomie receptora oraz działanie produktów leczniczych nie będących antagonistami benzodiazepiny, takich jak zopiklon, triazolopyridazyna i innych również działających poprzez receptor benzodiazepinowy. Flumazenil nie blokuje jednak tych produktów leczniczych, które nie działają w wyżej wymieniony sposób. Nie obserwowano interakcji z innymi produktami leczniczymi,

działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Konieczne jest jednak zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania flumazenilu w przypadkach niezamierzonego przedawkowania, ponieważ działanie toksyczne innych psychotropowych produktów leczniczych (zwłaszcza trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych), przyjętych w tym samym czasie, może zwiększać się wraz ze zmniejszaniem się działania benzodiazepin.

Właściwości farmakokinetyczne flumazenilu nie zmieniają się pod wpływem benzodiazepin, takich jak midazolam, flunitrazepam oraz lormetazepam. Flumazenil nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne tych benzodiazepin.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między flumazenilem i etanolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pomimo, że badania na zwierzętach nie wykazały działania toksycznego ani teratogennego na płód, możliwe ryzyko u ludzi związane ze stosowaniem flumazenilu w okresie ciąży nie zostało ustalone (patrz punkt 5.3). Dlatego flumazenil należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania flumazenilu do mleka ludzkiego. Należy przerwać karmienie piersią na 24 godziny po podaniu flumazenilu.

Stosowanie flumazenilu w okresie ciąży i podczas karmienia piersią nie jest przeciwwskazane w nagłych przypadkach.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, którzy otrzymali flumazenil w celu zniesienia sedacyjnego działania benzodiazepin powinni być ostrzeżeni, aby przez co najmniej 24 godziny po podaniu flumazenilu nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn, ani nie wykonywali jakichkolwiek innych czynności wymagających sprawności fizycznej i umysłowej, ze względu na ryzyko powrotu działania benzodiazepin.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | |
|---|---|
| Często | Reakcje alergiczne. |
| Nieznana | Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | |
| Często | Niepokój*, chwiejność emocjonalna, bezsenność, senność. |
| Niezbyt często | Strach*. |
| Nieznana | Objawy odstawienia (patrz poniżej): napady paniki (u pacjentów z wywiadem w tym kierunku), nietypowy płacz, pobudzenie, zachowania agresywne. |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | |

| | |
|--|--|
| Często | Zawroty głowy, bóle głowy, wzburzenie*, drżenie, suchość w ustach, hiperwentylacja, zaburzenia mowy, parestezja. |
| Niezbyt często | Drgawki (u pacjentów z padaczką lub poważną niewydolnością wątroby, głównie pod wpływem długotrwałego leczenia benzodiazepinami lub w przypadku zatruc mieszanym - patrz punkt 4.4). |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i> | |
| Niezbyt często | Nieprawidłowe słyszenie. |
| <i>Zaburzenia oka</i> | |
| Często | Diplopia (podwójne widzenie), zez (strabizm), wzmożone łzawienie. |
| <i>Zaburzenia serca</i> | |
| Często | Palpitacje*. |
| Niezbyt często | Tachykardia lub bradykardia, ekstrasystolia. |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | |
| Często | Zaczerwienienie skóry, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (podczas budzenia się). |
| <i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | |
| Niezbyt często | Duszność, kaszel, niedrożność nosa, ból w klatce piersiowej. |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | |
| Bardzo często | Nudności (w okresie pooperacyjnym). |
| Często | Wymioty (w okresie pooperacyjnym), czkawka. |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | |
| Często | Pocenie się. |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | |
| Często | Uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia. |
| Niezbyt często | Dreszcze*. |

*po szybkim wstrzyknięciu, nie wymaga leczenia.

Po szybkim wstrzyknięciu flumazenilu w dawce 1 mg lub większej lub w przypadku stosowania dużych dawek benzodiazepin i (lub) w przypadku długotrwałego (przewlekłego) ich stosowania, flumazenil może powodować wystąpienie objawów odstawienia. Objawami tymi są: napięcie, pobudzenie, niepokój, chwiejność emocjonalna, jak również dezorientacja, zaburzenia zmysłów, omamy, drżenie i drgawki.

Ogólnie, profil działań niepożądanych u dzieci jest podobny do działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych pacjentów. Po zastosowaniu flumazenilu w celu zniesienia sedacji z zachowaniem świadomości odnotowywano: napady płaczu, pobudzenie oraz reakcje agresywne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania flumazenilu u ludzi są ograniczone. Nawet przy dawce 100 mg podanej dożylnie nie obserwowano objawów przedawkowania.

Nie jest znana specyficzna odtrutka. W sytuacji przedawkowania flumazenilu należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w tym obserwację stanu klinicznego pacjenta i monitorowanie czynności życiowych.

W przypadku zatruc mieszanym, szczególnie z użyciem trójcyklicznych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, objawy toksycznego działania tych produktów leczniczych (takie jak drgawki, zaburzenia rytmu serca) mogą nasilić się w przypadku odwrócenia działania benzodiazepin przez flumazenil.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki (antidota), kod ATC: V03A B25.

Flumazenil jest imidazobenzodiazepiną, wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem substancji działających poprzez receptor benzodiazepinowy. Odnotowano, że flumazenil powoduje odwrócenie reakcji paradoksalnych wywołanych przez benzodiazepiny.

Badania na zwierzętach potwierdzają, że działanie substancji nie działających poprzez receptor benzodiazepinowy (barbiturany, GABA-mimetyki oraz agoniści receptora adenozyнового) nie jest blokowane przez flumazenil. Nie-benzodiazepinowi agoniści, tacy jak cyklopirrolony (zopiklon) oraz triazolopyridazyna, są blokowani przez flumazenil. Działanie nasenno-uspokajające benzodiazepin jest natychmiast blokowane przez flumazenil (w ciągu 1-2 minut) po podaniu dożylnym. W zależności od różnicy czasu wydalania produktu leczniczego działającego agonistycznie i antagonistycznie skutki działania mogą powrócić po kilku godzinach. Flumazenil wywiera słabe, agonistyczne działanie przeciwdrgawkowe. U zwierząt długotrwale otrzymujących flumazenil obserwowano występowanie objawów zespołu z odstawienia, w tym drgawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Flumazenil wykazuje słabe właściwości lipofilne. Flumazenil wiąże się z białkami surowicy w około 50%; dwie trzecie białek wiążących stanowią albuminy. Flumazenil jest gromadzony przede wszystkim w przestrzeni pozanaczyniowej. Stężenie flumazenilu w surowicy zmniejsza się stosownie do okresu półtrwania, wynoszącego 4-15 minut w czasie fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi od 0,9 l/kg do 1,1 l/kg.

Metabolizm

Flumazenil jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie. Pochodna kwasu karboksylowego stanowi główny metabolit obecny w surowicy krwi (w formie wolnej) oraz w moczu (w formie wolnej i w formie glukuronidu).

W czasie testów farmakologicznych metabolit ten nie wykazywał ani agonistycznej, ani antagonistycznej aktywności wobec receptora benzodiazepinowego.

Eliminacja

Flumazenil w niezmienionej postaci jest wydalany z moczem w znikomych ilościach.

Sugeruje to, że substancja czynna jest całkowicie metabolizowana. Eliminacja flumazenilu oznakowanego radioaktywnie jest całkowita po upływie 72 godzin, przy czym 90-95% znacznika stwierdza się w moczu, a 5-10% w kale. Eliminacja jest szybka, na co wskazuje jego okres półtrwania:

40 do 80 minut. Całkowity klirens flumazenilu w surowicy wynosi 0,8-1,0 l/godz./kg mc. i może być niemal w całości przypisany metabolizmowi wątrobowemu.

Farmakokinetyka flumazenilu zależy od dawki zarówno w zakresie terapeutycznym, jak i w większych dawkach, do 100 mg.

Spożycie posiłku podczas infuzji dożylniej flumazenilu powoduje zwiększenie klirensu o 50% najprawdopodobniej wskutek zwiększenia się przepływu krwi przez wątrobę, związanego z przyjęciem pokarmu.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka flumazenilu u pacjentów w podeszłym wieku jest taka sama jak u młodych dorosłych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania flumazenilu jest wydłużony (wydłużenie o 70-210%), a całkowity klirens niższy (57-74%) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka flumazenilu nie zmienia się istotnie u pacjentów poddawanych hemodializom oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Dzieci i młodzież

Okres półtrwania flumazenilu u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia jest trochę krótszy, waha się w większym stopniu niż u dorosłych pacjentów i przeciętnie wynosi 40 minut (najczęściej od 20 do 75 minut). Klirens oraz objętość dystrybucji, stosowne do masy ciała, są takie same jak u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Późna prenatalna jak również przed- i pourodzeniowa ekspozycja na działanie flumazenilu wywołała zmiany w zachowaniu oraz zwiększenie gęstości występowania w hipokampie receptorów benzodiazepinowych u potomstwa szczurów. Wyniki tych badań nie są uznawane za istotne, jeżeli flumazenil jest stosowany przez krótki czas i zgodnie z zaleceniami.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sodu chlorek
Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek, roztwór 1N
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po otwarciu:

Po otwarciu opakowania, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność po rozcieńczeniu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za okres przechowywania podczas użytkowania i za warunki przed użyciem odpowiada użytkownik. Okres ten nie powinien zasadniczo przekraczać 24 godzin w temperaturze 2-8°C chyba, że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 lub 10 ampulek z przezroczystego szkła typu I zawierających 5 ml roztworu do wstrzykiwań, umieszczonych w tekturowym pudełku.

5 lub 10 ampulek z przezroczystego szkła typu I zawierających 10 ml roztworu do wstrzykiwań, umieszczonych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Produkt leczniczy należy obejrzeć przed użyciem. Roztwór można stosować tylko wtedy, gdy jest przejrzysty i nie ma zanieczyszczeń.

Jeżeli flumazenil ma być podany w infuzji, musi być uprzednio rozcieńczony.

Flumazenil należy rozcieńczać wyłącznie następującymi roztworami: chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), dekstrozy 50 mg/ml (5%) lub chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) + dekstrozy 25 mg/ml (2,5%) (10, 20, 50 ml produktu leczniczego Flumazenil Kabi 0,1 mg/ml w 500 ml roztworu).

Zgodność flumazenilu z innymi roztworami do wstrzykiwań nie została ustalona.

Roztwory do infuzji dożylnej należy usunąć po 24 godzinach.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14682

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.06.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.11.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.03.2021 r.

ZATWIERDZONE

zgodnie z Decyzją

NL/H/0639/001/B/016

z dn. 23.03.2021

Dyrektor Rejestracji,
Bezpieczeństwa Farmakoterapii i Jakości
Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

Małgorzata Czekierda-Kurczab