

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml preparatu zawiera 0,1 mg flumazenilu.

1 ampułka 5 ml zawierająca 0,5 mg flumazenilu.

1 ampułka 10 ml zawierająca 1 mg flumazenilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
sód 3,6 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór.

pH: 4,0-5,0

Osmolarność: 270-310 mOsmol/kg

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Flumazenil stosowany jest w celu całkowitego lub częściowego odwrócenia ośrodkowego działania sedatywnego benzodiazepin u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej pierwszego roku życia. W związku z tym może być stosowany w anestezji oraz w intensywnej terapii w następujących sytuacjach:

#### *W anestezji*

- Zakończenie działania nasennego i sedatywnego w znieczuleniu ogólnym indukowanym i (lub) podtrzymywanym za pomocą benzodiazepin u hospitalizowanych pacjentów.
- Odwrócenie działania sedatywnego benzodiazepin po krótkotrwałych zabiegach diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentów ambulatoryjnych i hospitalizowanych.
- Znoszenie sedacji z zachowaniem świadomości, wywołanej benzodiazepinami u dzieci w wieku powyżej pierwszego roku życia.

### ***W intensywnej terapii***

- Swoiste odwrócenie ośrodkowego działania benzodiazepin w celu przywrócenia spontanicznej akcji oddechowej.
- Diagnostyka i leczenie przypadków zatrucia lub przedawkowania leków z wyłącznym lub głównym udziałem benzodiazepin.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Sposób podawania

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

Flumazenil może być podawany w postaci rozcieńczonej lub nierozcieńczonej (Informacje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6).

Flumazenil można stosować łącznie z innymi metodami intensywnej terapii.

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest tylko do jednokrotnego użycia. Przed użyciem należy uważnie obejrzeć zawartość ampułki i stosować jedynie wtedy, gdy roztwór jest klarowny i wolny od zanieczyszczeń.

### Dawkowanie

#### Dorośli

##### *Anestezja*

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,2 mg podawane dożylnie w ciągu 15 sekund. Jeśli wymagany poziom świadomości nie zostanie uzyskany w ciągu 60 sekund, można wstrzyknąć kolejną dawkę 0,1 mg i powtarzać ją w odstępach 60-sekundowych, nie przekraczając maksymalnej dawki łącznej 1,0 mg. Zazwyczaj wymagana dawka wynosi od 0,3 do 0,6 mg, może się jednak wahać w zależności od indywidualnych cech pacjenta i rodzaju zastosowanej benzodiazepiny.

##### *Intensywna terapia*

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,2 mg podawana dożylnie w ciągu 15 sekund. Jeśli wymagany poziom świadomości nie zostanie uzyskany w ciągu 60 sekund, można wstrzyknąć kolejną dawkę 0,1 mg i powtarzać jej podawanie w odstępach 60-sekundowych, nie przekraczając maksymalnej dawki 2,0 mg, aż do chwili wybudzenia się pacjenta.

W przypadku nawracającej senności, można zastosować kolejne bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne (bolus) flumazenilu. Innym rozwiązaniem może być wlew dożylny z szybkością 0,1-0,4 mg/h.

W celu uzyskania pożądanego poziomu świadomości szybkość wlewu powinna być ustalana indywidualnie. Wlew dożylny można zastosować dodatkowo do maksymalnej dawki 2 mg łącznie z podaną we wstrzyknięciu.

Jeśli wielokrotne podawanie leku nie ma wyraźnego wpływu na poziom świadomości i akcję oddechową, należy przyjąć, że w danym przypadku nie doszło do zatrucia benzodiazepinami.

Wlew dożylny należy przerywać co 6 godzin, aby sprawdzić, czy nastąpił nawrót sedacji.

Aby zapobiec objawom odstawiennym u pacjentów leczonych dużymi dawkami benzodiazepin przez

dłuższy czas na oddziałach intensywnej terapii, dawkowanie flumazenilu powinno być indywidualnie dobierane, a wstrzyknięcia należy podawać powoli (patrz punkt 4.4).

#### Osoby w podeszłym wieku

Wobec braku odpowiednich danych dotyczących stosowania flumazenilu u osób w podeszłym wieku, należy podkreślić, że jest to zazwyczaj populacja bardziej wrażliwa na działanie produktów leczniczych, w związku z czym należy zachować ostrożność przy podawaniu.

#### *Dzieci:*

##### Dzieci (powyżej 1. roku życia):

Zalecana dawka początkowa do odwrócenia płytkiej sedacji indukowanej benzodiazepinami u dzieci powyżej 1 roku życia wynosi 0,01 mg/kg (nie przekraczając 0,2 mg), podawana dożylnie w ciągu 15 sekund. Jeśli po 45-sekundowej obserwacji nie zostanie osiągnięty pożądaný stopień świadomości, można podać kolejne wstrzyknięcie w dawce 0,01 mg/kg (nie przekraczając 0,2 mg), które w razie potrzeby można powtarzać w odstępach 60-sekundowych (nie więcej niż 4 razy), nie przekraczając maksymalnej dawki 0,05 mg/kg lub 1 mg (w zależności od tego, która wartość jest mniejsza). Dawkowanie należy dostosowywać do reakcji pacjenta. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności wielokrotnego podawania flumazenilu u dzieci w wypadku nawrotu sedacji.

##### Dzieci w wieku poniżej 1 roku życia

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania flumazenilu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Z tego względu flumazenil można podawać u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjenta przewyższają potencjalne ryzyko.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Flumazenil jest metabolizowany głównie w wątrobie.

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby eliminacja flumazenilu może być opóźniona (patrz punkt 5.2), dlatego zaleca się ostrożne dobieranie dawki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Flumazenil jest przeciwwskazany u pacjentów, u których benzodiazepiny podano w związku z leczeniem stanu potencjalnie zagrażającego życiu (np. kontroli ciśnienia śródczaszkowego lub w stanie padaczkowym).
- Flumazenil jest przeciwwskazany u pacjentów z objawami ciężkiego zatrucia pierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (drgawki, drgawki ogniskowe, wydłużenie QRS, zaburzenia rytmu serca, rozszerzenie źrenicy, objawy antycholinergiczne) W mieszanych zatruciach benzodiazepinami oraz pierścieniowym lekami przeciwdepresyjnymi – toksyczność antydepresantów może być maskowana przez protekcyjny wpływ benzodiazepin. Dlatego w razie wystąpienia objawów ciężkiego zatrucia trój- i (lub) czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi z obecnością objawów z układu autonomicznego (antycholinergicznych), objawów neurologicznych (zaburzeń motoryki) oraz objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, flumazenilu nie stosować w celu odwrócenia działania benzodiazepin.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Monitorowanie

Pacjenci, którzy otrzymali flumazenil w celu zniesienia działania sedacyjnego benzodiazepin, powinni być monitorowani przez odpowiedni czas, w zależności od dawki i czasu utrzymywania się działania benzodiazepin stosowanych w leczeniu objawów nawrotu sedacji, zaburzeń oddychania, lub innych objawów rezydualnego działania benzodiazepin (EKG, tętno, pulsoksymetria, stan świadomości)

pacjenta oraz inne oznaki życiowe, takie jak częstość rytmu serca, częstość oddychania oraz ciśnienie tętnicze).

Ze względu na fakt, iż u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby efekt działania leku może być opóźniony, jak opisano powyżej, może być wymagany wydłużony czas obserwacji.

Ponieważ czas działania flumazenilu jest krótszy od czasu działania benzodiazepin działanie sedacyjne benzodiazepin może powrócić, należy monitorować stan kliniczny pacjenta, najlepiej na oddziale intensywnej terapii, do czasu całkowitego ustąpienia działania flumazenilu.

#### Trudności z wybudzeniem

Flumazenil działa antagonistycznie w stosunku do benzodiazepin. Z tego względu, jeśli pacjent nie budzi się, należy rozważyć inną przyczynę zaburzeń.

#### Anestezja

W przypadku zastosowania w anestezji, pod koniec operacji, flumazenil należy podać po upewnieniu się, że w pełni zniesiono działania środków zwiotczających mięśnie i ustąpiły zaburzenia oddychania wywołane opioidami (zniesienie przy zastosowaniu Naloxonu).

#### *Specjalne grupy pacjentów:*

U pacjentów zwiększonego ryzyka powinno się rozważyć korzyści sedacji przy użyciu benzodiazepin oraz zagrożenia związane z szybkim wybudzeniem. U niektórych pacjentów (np. z chorobami serca) utrzymywanie pewnego poziomu sedacji we wczesnym okresie pooperacyjnym może być korzystniejsze od pełnego wybudzenia.

#### Pacjenci z padaczką

Nie zaleca się podawania flumazenilu u pacjentów z padaczką, leczonych przewlekle benzodiazepinami. Chociaż flumazenil sam wywiera słabe działanie przeciwdrgawkowe, to jednak przerwanie zabezpieczającego działania antagonistycznego benzodiazepin u pacjentów z padaczką może spowodować wystąpienie drgawek.

#### Pacjenci z ciężkim urazem mózgu

U pacjentów z ciężkim urazem mózgu (i/lub zaburzeniami ciśnienia wewnątrzczaszkowego) należy zachować ostrożność stosując flumazenil, ponieważ znosi on działanie benzodiazepin i może powodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzenia perfuzji mózgowej lub drgawki.

#### Objawy odstawienne

Należy unikać szybkiego wstrzyknięcia dużych dawek (większych niż 1 mg) flumazenilu u pacjentów, którzy stosowali duże dawki benzodiazepin i (lub) przyjmowali benzodiazepiny długotrwale (do kilku tygodni poprzedzających podanie flumazenilu). W tych przypadkach szybkie wstrzyknięcie może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych, w tym kołatania serca, pobudzenia, lęku, chwiejności emocjonalnej, jak również umiarkowanego splątania i zaburzeń czucia.

U pacjentów, którzy przyjmowali benzodiazepiny długotrwale, korzyści z zastosowania flumazenilu powinny być ocenione w kontekście ryzyka zespołu z odstawienia. Jeśli, pomimo ostrożnego dawkowania, pojawią się objawy odstawienne, należy podać w powolnym dożylnym wstrzyknięciu indywidualnie dobraną dawkę 5 mg diazepamu lub 5 mg midazolamu.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z uzależnieniem fizycznym, w przypadku przewlekłego przedawkowania benzodiazepin lub niewyjaśnionych zatruc mieszanym oraz wydłużyć zalecane 1-minutowe przerwy między dawkami, jako że całkowity efekt działania pojedynczej dawki osiąga się po 10 minutach. W ten sposób w większości przypadków zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki pozwala uniknąć wystąpienia objawów uzależnienia fizycznego lub drgawek.

Ma to szczególnie znaczenie w przypadku zatrucia mieszanego benzodiazepinami lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi bowiem działanie toksyczne, takie jak drgawki i zaburzenia rytmu serca, które są spowodowane tymi lekami przeciwdepresyjnymi, ale łagodzone przez jednoczesne podawanie z benzodiazepinami, nasilają się po podaniu flumazenilu.

### Lęk

U pacjentów z wysokim poziomem niepokoju w okresie przedoperacyjnym oraz u osób z wywiadem przewlekłych lub sporadycznych stanów lękowych, należy zachować ostrożność w dawkowaniu flumazenilu.

### Ból w okresie pooperacyjnym

Należy brać pod uwagę odczuwanie bólu w okresie pooperacyjnym. Może być zalecane utrzymanie umiarkowanego poziomu sedacji.

### *Dzieci:*

Ze względu na potencjalne ryzyko nawrotu sedacji oraz depresji oddechowej, dzieci uprzednio leczone midazolamem powinny być kontrolowane przez co najmniej 2 godziny po podaniu flumazenilu. Podczas sedacji innymi benzodiazepinami czas kontroli musi być dostosowany do spodziewanej długości działania leków.

Ze względu na niedostateczne dane, flumazenil powinien być stosowany tylko z zachowaniem ostrożności w następujących przypadkach:

- znoszenie sedacji u dzieci poniżej 1 roku życia,
- leczenie przedawkowania u dzieci,
- reanimacja noworodków,
- znoszenie działania sedacyjnego benzodiazepin stosowanych w celu indukcji znieczulenia u dzieci.

Do czasu uzyskania odpowiednich danych, flumazenil nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 1 roku życia, jeśli ryzyko dla pacjenta (zwłaszcza przy przypadkowym przedawkowaniu) przeważa nad korzyściami z leczenia.

Użycie u dzieci i młodzieży z innych wskazań niż w celu odwrócenia płytkiej sedacji indukowanej benzodiazepinami nie jest zalecane z powodu braku kontrolowanych badań klinicznych. To samo dotyczy dzieci poniżej 1 roku życia.

### Uzależnienie od benzodiazepin

Flumazenil nie jest zalecany do leczenia uzależnienia od benzodiazepin lub do leczenia przedłużonych objawów odstawiennych od benzodiazepin.

### Zaburzenia lękowe

Obserwowano napady lęku panicznego po podaniu flumazenilu u pacjentów z wywiadem zaburzeń lękowych.

### Uzależnienie od alkoholu lub leków

Ze względu na zwiększoną częstość występowania tolerancji i uzależnienia od benzodiazepin u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, leków i innych środków psychoaktywnych, w tej grupie flumazenil należy stosować ze szczególną ostrożnością.

### Niewydolność wątroby

Eliminacja flumazenilu może być wydłużona.

Flumazenil Pharmaselect zawiera około 3,6 mg sodu w ml roztworu do wstrzykiwań (18 mg/fiolka 5 ml, 36 mg/fiolka 10 ml). Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów na kontrolujących zawartość sodu w diecie.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami prowadzone były wyłącznie na dorosłych.

Flumazenil znosi ośrodkowe działanie benzodiazepin w mechanizmie antagonizmu kompetycyjnego na poziomie receptora. Działanie agonistów nie-benzodiazepinowych, pobudzających receptor benzodiazepinowy, takich jak zopiklon, triazolopirydazyna i innych jest również blokowane przez

flumazenil. Jednakże flumazenil nie blokuje wpływu produktów leczniczych o innym mechanizmie działania. Nie obserwowano interakcji z innymi środkami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy. Szczególną ostrożność należy zachować przy stosowaniu flumazenilu do leczenia przypadków przedawkowania, ponieważ toksyczny wpływ innych leków psychotropowych (zwłaszcza trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych) może się nasilić wraz z wyłączeniem działania benzodiazepin.

Nie obserwowano zmian w farmakokinetyce flumazenilu przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin takich jak midazolam, flunitrazepam i lormetazepam. Własności farmakokinetyczne tych benzodiazepin nie zmieniają się pod wpływem flumazenilu.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między etanolem i flumazenilem.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża:*

Pomimo że badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały ani bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny, i płodowy, poród lub rozwój płodu w okresie poporodowym (patrz punkt 5.3), należy zachować ostrożność stosując lek u kobiet w ciąży. Należy poddać dokładnej ocenie ryzyko i korzyści, ponieważ możliwe ryzyko u ludzi związane ze stosowaniem flumazenilu w czasie ciąży nie zostało ustalone. Nie badano skuteczności u płodów badanych zwierząt. Możliwe korzyści zastosowania w czasie ciąży powinny przewyższać potencjalne zagrożenie dla płodu.

##### *Karmienie piersią:*

Nie wiadomo, czy flumazenil przenika do mleka matki u ludzi. Należy przerwać karmienie piersią na 24 godziny po użyciu flumazenilu w okresie laktacji.

##### *Płodność:*

Patrz punkt 5.3

##### *Stosowanie w sytuacjach krytycznych:*

**W sytuacjach krytycznych** pozajelitowe podanie flumazenilu w czasie ciąży i karmienia piersią nie jest przeciwwskazane.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Mimo, że pacjenci są wybudzeni i przytomni po podaniu flumazenilu, powinni być ostrzeżeni, aby nie angażowali się w wykonywanie jakichkolwiek innych czynności wymagającą pełnej sprawności umysłowej (takich jak obsługiwanie maszyn czy prowadzenie pojazdów) przez co najmniej 24 godziny po podaniu, ponieważ objawy działania wcześniej podanych benzodiazepin mogą powrócić.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często:	Reakcje nadwrażliwości, anafilaksja
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	Niepokój*, bezsenność, nadmierna senność, chwiejność emocjonalna
Niezbyt często:	Lęk*
Częstość nieznana:	Zmiany psychiki, euforia, niepokój, napady płaczu, zachowania agresywne, ataki panicznego lęku** Objawy odstawienne: pobudzenie*, lęk*, chwiejność emocjonalna, splątanie, zaburzenia czucia (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	Ból głowy, zawroty głowy, drżenia, suchość w jamie ustnej, hiperwentylacja, zaburzenia mowy, parestezje
Niezbyt często:	Drgawki, napady drgawek (szczególnie u pacjentów z rozpoznaną padaczką lub ciężkim uszkodzeniem wątroby, głównie po długotrwałym leczeniu benzodiazepinami lub w przypadku zatruc mieszanych)
Częstość nieznana:	Ruchy spontaniczne
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Podwójne widzenie, zez, nasilone wydzielanie łez
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu.
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często:	Kołatanie serca*
Niezbyt często:	Tachykardia lub bradykardia, skurcze dodatkowe
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Często:	Zaczerwienienie, hipotensja, hipotensja ortostatyczna; przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego (w trakcie wybudzenia)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	

Niezbyt często:	Duszność, kaszel, zatkały nos, ból w klatce piersiowej.
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	Nudności (podczas znieczulenia, szczególnie gdy stosowano jednocześnie opioidy)
Często:	Wymioty (podczas znieczulenia, szczególnie gdy stosowano jednocześnie opioidy), czkawka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często:	Nadmierna potliwość
Niezbyt często:	Bładość
Częstość nieznana:	Zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	Zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często:	Dreszcze
Częstość nieznana:	Zwiększona wrażliwość na ból, przyrost masy ciała, przeziębienie

\*: po szybkim wstrzyknięciu; na ogół nie wymagające leczenia

U pacjentów długotrwale leczonych benzodiazepinami flumazenil może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych. Objawy te mogą obejmować: napięcie, pobudzenie, niepokój, chwiejność emocjonalną, dezorientację, zaburzenia czucia, omamy, drżenie kończyn oraz napady drgawkowe. Należy unikać szybkiego wstrzyknięcia dużych dawek (większych niż 1 mg) flumazenilu u pacjentów, którzy stosowali duże dawki benzodiazepin i (lub) przyjmowali benzodiazepiny długotrwale (do kilku tygodni poprzedzających podanie flumazenilu). W tych przypadkach szybkie wstrzyknięcie może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych, w tym pobudzenia, lęku, chwiejności emocjonalnej, jak również umiarkowanego splątania i zaburzeń czucia (patrz punkt 4.4).

\*\*U pacjentów z wywiadem zaburzeń lękowych, flumazenil może powodować ataki panicznego lęku.

#### *Dzieci:*

Na ogół profil działań niepożądanych u dzieci nie różni się istotnie od profilu obserwowanego u dorosłych. Po zastosowaniu flumazenilu w celu zniesienia płytkiej sedacji u dzieci dodatkowo mogą wystąpić napady płaczu, pobudzenie oraz agresywne zachowania.

#### 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



Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku zatruc mieszanych, szczególnie z użyciem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, objawy toksycznego działania (takie jak drgawki i zaburzenia rytmu serca) mogą nasilić się w przypadku odwrócenia działania benzodiazepin.

Dane dotyczące ostrego przedawkowania flumazenilu u ludzi są bardzo ograniczone. Nie istnieje specyficzna odtrutka dla flumazenilu.

Leczenie przedawkowania flumazenilu powinno obejmować monitorowanie czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Nawet po podaniu dawki większej niż zalecana (do 100 mg dawki dożyłnej) nie obserwowano żadnych objawów przedawkowania.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antidota.

Kod ATC: V03A B25

##### *Mechanizm działania*

Flumazenil, imidazobenzodiazepina, jest antagonistą benzodiazepinowym, który w mechanizmie kompetycyjnym blokuje działanie substancji działających za pośrednictwem receptora benzodiazepinowego. Donoszono o neutralizacji paradoksalnego działania benzodiazepin przez flumazenil.

##### Działanie farmakodynamiczne

Eksperymenty na zwierzętach dowiodły, że aktywność związków, które nie działają za pośrednictwem receptora benzodiazepinowego (takich jak barbiturany, GABA-mimetyki oraz agoniści receptora adenozyнового), nie jest znoszona przez flumazenil. Nie-benzodiazepinowi agoniści, tacy jak cyklopiron (zopiklon) oraz triazolopirydazyna, są blokowani przez flumazenil. Nasenne i sedatywne działanie benzodiazepin jest odwracane bardzo szybko (w ciągu 1-2 minut) po podaniu dożylnym. W wyniku różnicy w tempie eliminacji między agonistą i antagonistą, działanie może powrócić po kilku godzinach. Flumazenil posiada prawdopodobnie niewielkie działanie agonistyczne, przeciwdrgawkowe.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zaprzestanie podawania flumazenilu u zwierząt po długotrwałej terapii tym lekiem wywołuje objawy odstawienne, w tym napady drgawkowe.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### Dystrybucja

Flumazenil jest słabą, lipofilną zasadą. Flumazenil łączy się z białkami osocza w przybliżeniu w 50%, z czego dwie trzecie łączy się z albuminami. Produkt leczniczy ulega szerokiej dystrybucji w przestrzeni zewnątrznaczyniowej. W fazie dystrybucji stężenie flumazenilu w osoczu zmniejsza się z okresem półtrwania 4-15 minut. Objętość dystrybucji w warunkach stacjonarnych ( $V_{ss}$ ) wynosi 0,9-1,1 l/kg.

### Biotransformacja

Flumazenil ulega eliminacji głównie w drodze metabolizmu wątrobowego. Wykazano, że metabolit będący kwasem karboksylowym, krążący w osoczu (w postaci wolnej) oraz wydalany z moczem (wolny lub skoniugowany), jest głównym metabolitem flumazenilu.

Badania farmakologiczne wykazały, że metabolit ten nie ma aktywności agonisty ani antagonisty benzodiazepinowego.

### Eliminacja

Flumazenil w niezmienionej postaci jest wydalany z moczem w znikomych ilościach. Oznacza to, że w tkankach zachodzi niemal całkowita degradacja metaboliczna substancji czynnej. Znakowany radioaktywnie produkt leczniczy ulega całkowitej eliminacji w przeciągu 72 godzin, przy czym 90 do 95% radioaktywnej substancji pojawia się w moczu, a 5 do 10% w kale. Eliminacja zachodzi szybko, na co wskazuje krótki okres półtrwania - od 40 do 80 minut. Całkowity klirens osoczowy flumazenilu wynosi 0,8 do 1,0 l/kg/godz i odpowiada za niego prawie wyłącznie metabolizm wątrobowy.

Farmakokinetyka flumazenilu jest proporcjonalna do dawki w granicach dawkowania terapeutycznego oraz aż do 100 mg.

Spożycie pokarmów w trakcie wlewu dożylnego flumazenilu powoduje 50% wzrost klirensu, prawdopodobnie w wyniku poposiłkowego wzrostu perfuzji w wątrobie.

### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka flumazenilu u osób w podeszłym wieku nie różni się od farmakokinetyki u młodych dorosłych.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby czas półtrwania flumazenilu jest wydłużony (wzrost o 70-210%), a całkowity klirens jest zmniejszony (między 57 a 74%) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Farmakokinetyka flumazenilu jest taka sama u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy oraz u zdrowych ochotników.

#### *Dzieci*

Okres półtrwania flumazenilu u dzieci powyżej 1 roku życia jest krótszy oraz wykazuje większą zmienność niż u dorosłych i wynosi średnio 40 minut (wahając się między 20 a 75 minutami). Klirens oraz objętość dystrybucji, po wyłączeniu wpływu masy ciała, są takie same jak u dorosłych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ekspozycja na flumazenil w późnym okresie prenatalnym, jak również okołoporodowo i po urodzeniu u potomstwa szczura indukuje zmiany behawioralne oraz zwiększa gęstość receptorów benzodiazepinowych w hipokampie. Uważa się, że wyniki tych badań nie mają znaczenia praktycznego, jeśli produkt leczniczy używany jest – zgodnie z zaleceniami – przez bardzo krótki czas.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian

Kwas octowy 1%

Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek roztwór 1%  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ten produkt leczniczy nie powinien być mieszany z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy powinien zostać wykorzystany bezzwłocznie.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty bezzwłocznie, użytkownik będzie odpowiedzialny za zapewnienie odpowiedniego czasu oraz warunków przechowywania, które nie powinny przekraczać 24 godzin i 2 do 8°C pod warunkiem, że rozcieńczanie odbyło się w kontrolowanych i aseptycznych warunkach.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełka tekturowe z 5 lub 10 ampułkami (bezbarwne szkło typu I, ampułki OPC (one point cut), z niebieską kropką) zawierającymi 5 ml/10 ml roztworu do wstrzykiwań / koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Należy usunąć każdą ilość niewykorzystanego roztworu.

Przed zastosowaniem flumazenilu we wlewie konieczne jest jego uprzednie rozcieńczenie. Flumazenil można rozcieńczać tylko roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) oraz płynem Ringera (8,6 g NaCl, 0,3 g KCl oraz 0,33 g CaCl<sub>2</sub>/l).

Zgodność flumazenilu z innymi roztworami do wlewów nie została sprawdzona.

Roztwory do wlewów dożylnych powinny zostać usunięte po upływie 24 godzin.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH

Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Vienna, Austria  
Phone: + 431- 7860386-0

Fax: + 431- 7860386-20  
E-mail: medical@pharmaselect.com

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 15532

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 kwietnia 2009 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 kwietnia 2015 r.

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

9 lutego 2017 r.