

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flumazenil Pharmaselect 0,1 mg/ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține flumazenil 0,1 mg.

1 fiolă a 5 ml conține flumazenil 0,5 mg.

1 fiolă a 10 ml conține flumazenil 1 mg.

Excipient cu efecte cunoscute:

Sodiu 3,6 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră.

pH: 4,0-5,0

Osmolaritate: 270-310 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Flumazenil este indicat pentru anularea completă sau parțială a efectelor sedative centrale ale benzodiazepinelor la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 1 an. Prin urmare, poate fi utilizat în anestezie și terapie intensivă, în următoarele indicații terapeutice:

În anestezie

- Încetarea efectelor hipnosedative în anestezia generală indusă și/sau menținută cu benzodiazepine, la pacienții spitalizați.

- Anularea sedării determinate de benzodiazepine în proceduri rapide de diagnosticare și terapeutice, în ambulatoriu și la pacienți spitalizați.

- Anularea sedării conștienței induse de benzodiazepine la copii > 1 an.

În cazuri de terapie intensivă

- Pentru anularea specifică a efectelor centrale ale benzodiazepinelor, pentru a restabili respirația spontană.

- Pentru diagnosticul și tratamentul intoxicațiilor sau supradozajului numai cu sau în principal cu benzodiazepine.

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Flumazenil trebuie administrat intravenos, de către un anestezist sau medic specializat în anestezie.

Flumazenil poate fi administrat nediluat sau diluat (pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6).

Flumazenil poate fi utilizat concomitent cu alte măsuri de resuscitare.

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare. El trebuie inspectat vizual înainte de utilizare și trebuie utilizat doar dacă soluția este limpede și practic lipsită de particule libere.

Doze

Adulți:

Anestezie

Doza inițială recomandată este 0,2 mg, administrată intravenos, timp de 15 secunde. Dacă nivelul necesar de conștiență nu este obținut în decurs de 60 secunde, o doză suplimentară de 0,1 mg poate fi injectată și repetată la intervale de 60 de secunde, până la o doză maximă de 1,0 mg. Doza uzuală necesară este între 0,3 și 0,6 mg, doar poate să difere în funcție de caracteristicile pacientului și de benzodiazepina utilizată.

Terapie intensivă

Doza inițială recomandată este 0,2 mg, administrată intravenos, timp de 15 secunde. Dacă nivelul necesar de conștiență nu este obținut în decurs de 60 secunde, o doză suplimentară de 0,1 mg poate fi injectată și repetată la intervale de 60 de secunde, până la o doză totală de 2,0 mg sau până ce pacientul se trezește.

Dacă somnolența re apare, o a doua injecție cu flumazenil poate fi administrată. În plus, poate fi utilă o perfuzie intravenoasă cu 0,1 – 0,4 mg/oră.

Doza și viteza de administrare a perfuziei trebuie ajustate individual pentru a atinge nivelul dorit de conștiență. Perfuzia poate fi administrată adițional la o doză maximă de 2 mg.

Dacă un efect clar de conștiență și respirație nu este obținut după doze repetate, trebuie considerat că intoxicația nu este determinată de benzodiazepine.

Perfuzia trebuie întreruptă la fiecare 6 ore, pentru a verifica dacă apare resedarea.

Pentru a evita simptomele de întrerupere la pacienții tratați o perioadă lungă de timp cu doze mari de benzodiazepine în unitățile de terapie intensivă, doza de flumazenil trebuie ajustată individual și injecția trebuie administrată lent (vezi pct. 4.4).

Vârstnici:

În absența datelor privind utilizarea de flumazenil la pacienții vârstnici, trebuie observat că această populație este, în general, mai sensibilă la efectele medicamentelor și trebuie tratată cu precauție.

Copii și adolescenți:

Copii (de la vârsta de 1 an):

Pentru anularea reducerii conștienței (sedării) induse de benzodiazepine la copii cu vârsta peste 1 an, doza inițială recomandată este 0,01 mg/kg (până la 0,2 mg), administrată intravenos, timp de 15 secunde. Dacă, după o perioadă de așteptare de 45 secunde, nivelul dorit de conștiență nu este obținut, poate fi administrată o injecție suplimentară cu 0,01 mg/kg (până la 0,2 mg) și, dacă este necesar, repetată la intervale de 60 secunde (până la maximum de 4 ori), până la o doză maximă totală de 0,05 mg/kg sau 1 mg, în funcție de doza cea mai mică care poate fi administrată. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului. Nu există date privind siguranța și eficacitatea administrării repetate de flumazenil la copii în cazul resedării.

Copii cu vârsta sub 1 an:

Nu există suficiente date privind utilizarea flumazenil la copii cu vârsta sub 1 an. Prin urmare, flumazenilul trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 1 an numai dacă beneficiile potențiale pentru pacient depășesc riscul posibil.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Flumazenil este metabolizat în principal în ficat.

La pacienții cu insuficiență hepatică, eliminarea flumazenilului poate fi întârziată (vezi pct. 5.2) și, prin urmare, este recomandată stabilirea treptată atentă a dozelor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții indicați la pct. 6.1.
- Flumazenil este contraindicat la pacienții cărora li s-au administrat benzodiazepine pentru controlul terapeutic al unor afecțiuni care pot pune viața în pericol (de exemplu controlul terapeutic al hipertensiunii intracraniene sau al *status epilepticus*).
- Flumazenil este contraindicat la pacienții cu simptome severe de intoxicație cu antidepresive ciclice (amețeli, convulsii focale, prelungirea QRS, aritmii, midriază, simptome anticolinergice). În intoxicații mixte cu benzodiazepine și antidepresive ciclice, toxicitatea antidepresivelor poate fi mascată de efectele de protecție ale benzodiazepinelor.

Ca urmare, în prezența unor simptome autonome (anticolinergice), (simptome motorii) sau cardiace de intoxicație severă cu antidepresive triciclice și/sau tetraciclice, flumazenil nu trebuie utilizat pentru anularea efectelor benzodiazepinei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

- Pacienții care sunt tratați cu flumazenil pentru anularea inducerii sedării a benzodiazepinelor trebuie monitorizați pe o perioadă de timp adecvată, în funcție de doză și durata efectului benzodiazepinelor utilizate, pentru simptome de resedare, depresie respiratorie sau alte semne de efecte reziduale benzodiazepinice (ECG, puls, oximetrie, starea de vigilență a pacientului și alte semne vitale, cum sunt frecvența cardiacă, frecvența respiratorie și presiunea sanguină).
- În general, flumazenil are o durată mai scurtă de acțiune decât benzodiazepinele și de aceea sedarea poate reapare, iar starea clinică a pacientului trebuie monitorizată atent, de preferat în unitățile de terapie intensivă, până când efectul flumazenilului a fost eliminat). Este necesară o observație pe o perioadă mai lungă, la pacienții cu diagnostic de insuficiență hepatică, deoarece aceștia pot experimenta efecte întârziate, așa cum este descris mai sus.

Dacă pacientul nu se trezește

- Efectul antagonic al flumazenilului este specific benzodiazepinelor. Prin urmare, dacă pacientul nu se trezește, trebuie luat în considerare alt motiv.

Anesteziologie

- Când se utilizează în anestezie, la sfârșitul intervenției chirurgicale, flumazenil trebuie administrat doar după ce se asigură că sunt complet eliminate efectele relaxantelor musculare periferice și că nu mai există efecte de depresie respiratorie ale opiaceelor (anulare cu Naloxon).

Grupuri speciale de pacienți

La pacienții cu risc crescut, avantajele sedării prin intermediul benzodiazepinelor trebuie evaluate în raport cu dezavantajele trezirii rapide. La unii pacienți (de exemplu cu probleme cardiace) menținerea unui anumit nivel de sedare în timpul perioadei imediat post-operatorii poate fi preferabil în locul revenirii complete a conștiinței.

Pacienți epileptici

Flumazenil nu este recomandat la pacienții cu epilepsie care au fost tratați cu benzodiazepine pentru o lungă perioadă de timp. Cu toate că flumazenil exercită un ușor efect intrinsec anticonvulsiv, supresia bruscă a efectului protectiv poate induce convulsii la pacienții epileptici.

Pacienți cu traumatisme cerebrale grave

- La pacienții cu traumatisme grave cerebrale (și/sau presiune intracraniană instabilă) tratamentul cu flumazenil trebuie administrat cu atenție, deoarece flumazenil antagonizează efectele benzodiazepinelor și pot produce o creștere a presiunii intracraniene, modificări circulatorii cerebrale sau convulsii.

Simptome ale sindromului de întrerupere

- Injectarea rapidă a unor doze mari (mai mari de 1 mg) de flumazenil trebuie evitată la pacienții cu expunere la doze mari și/sau de lungă durată (până la câteva săptămâni înainte de administrarea flumazenilului) cu benzodiazepine. În aceste cazuri, injectarea rapidă poate determina simptome ale sindromului de întrerupere, inclusiv palpitații, agitație, anxietate, labilitate emoțională precum și confuzie ușoară și tulburări senzoriale.
- La pacienții tratați pentru o lungă perioadă cu doze mari de benzodiazepine, avantajul utilizării flumazenilului trebuie cântărit împotriva riscurilor de simptome de întrerupere. Dacă în urma administrării cu atenție a dozelor, apar simptome de întrerupere, poate fi administrată o doză intravenoasă de 5 mg diazepam sau 5 mg midazolam.
- La pacienții cu dependență fizică, supradozare cronică cu benzodiazepine sau intoxicații mixte neclare, este necesară o atenție sporită și se recomandă extinderea intervalului de administrare al dozelor cu 1 minut, deoarece efectul acțiunii durează 10 minute. Se recomandă utilizarea celor mai mici doze, pentru evitarea apariției de simptome de dependență fizică sau convulsii în majoritatea cazurilor.

În particular, în cazuri de intoxicații mixte cu benzodiazepine și antidepresive ciclice anumite efecte toxice cum sunt convulsiile, aritmiile cardiace, care sunt cauzate de aceste antidepresive dar care interacționează mai ușor la administrarea concomitentă cu benzodiazepine, sunt exacerbate la administrarea de flumazenil.

Anxietate

La pacienții cu anxietate pre-operatorie sau cu antecedente de anxietate cronică sau episodică, doza de flumazenil trebuie ajustată cu atenție.

Dureri postoperatorii

Trebuie luată în considerare durerea post-operatorie. Este de preferat să se mențină pacientul ușor sedat.

Copii și adolescenți:

Datorită potențialului de rezedare și depresie respiratorie, copiii sedați anterior cu midazolam trebuie monitorizați cel puțin 2 ore după administrarea de flumazenil. În cazul altor benzodiazepine sedative, timpul de monitorizare trebuie ajustat conform duratei lor de acțiune așteptate.

Datorită experienței limitate, flumazenil trebuie doar utilizat cu precauție în cazul următoarelor administrări:

- Anularea sedării la copii cu vârsta sub 1 an
 - Tratatamentul supradozării la copii
 - Reanimarea nou-născuților
 - Anularea efectelor sedative ale benzodiazepinelor utilizate pentru inducerea anesteziei la copii.
- Până ce vor fi suficiente date disponibile, flumazenil nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta de 1 an sau mai mici, decât dacă riscurile pentru pacient (în special în cazul supradozajului accidental) au fost comparate cu avantajele terapiei.

Utilizarea la copii și adolescenți pentru alte indicații terapeutice decât anularea sedării conștienței induse de benzodiazepine nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile studii controlate. Același lucru se aplică pentru copiii cu vârsta sub 1 an.

Dependența de benzodiazepine

Flumazenil nu este recomandat pentru tratamentul dependenței de benzodiazepine sau pentru tratamentul pe termen lung al sindromului de abținere la benzodiazepine.

Tulburări de panică

Au fost raportate atacuri de panică după utilizarea flumazenil la pacienții cu tulburări de panică în antecedente.

Dependența anamnezică

Datorită frecvenței crescute a toleranței și dependenței la benzodiazepine la pacienții cu alcoolism, medicație și/sau alte dependențe medicamentoase, flumazenil trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică

Eliminarea flumazenilului poate fi întârziată

Flumazenil Pharmaselect conține sodiu aproximativ 3,6 mg per ml soluție injectabilă de flumazenil. (18 mg per 5 ml, 36 mg per 10 ml per fiolă). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunea cu alte medicamente au fost efectuate numai la adulți.

Flumazenil antagonizează efectele benzodiazepinelor prin intermediul unei interacțiuni competitive la nivelul receptorilor. Efectele agoniștilor non-benzodiazepinici acționând la nivelul receptorilor benzodiazepinici, cum sunt zopiclona, triazolopiridazina și alții, sunt, de asemenea, blocate de flumazenil. Cu toate acestea, flumazenilul nu blochează efectul medicamentelor care nu acționează pe această cale. Nu a fost observată interacțiunea cu alte substanțe cu efect deprimant asupra sistemului nervos central. Este necesară precauție specială la utilizarea flumazenil în cazurile de supradozaj accidental, deoarece efectele toxice ale altor medicamente psihotrope (în special antidepresivele triciclice) administrate concomitent pot crește odată cu reducerea efectului benzodiazepinei.

Nu s-au observat modificări în farmacocinetica flumazenilului în cazul asocierii cu benzodiazepinele, midazolam, flunitrazepam și lormetazepam. Flumazenil nu afectează farmacocinetica acestor benzodiazepine.

Nu există nicio interacțiune de ordin farmacocinetic între etanol și flumazenil

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deși studiile la animale nu au evidențiat dovezi directe sau indirecte de efecte grave asupra sarcinii, dezvoltării embrionului/fătului, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3) se impune precauție în timpul sarcinii după o evaluare a raportului risc/beneficiu, deoarece nu sunt disponibile date despre posibilele riscuri cauzate de administrarea flumazenil în timpul sarcinii. În studiile la animale nu a fost investigată eficacitatea la făt. Posibila administrare în timpul sarcinii trebuie cântărită împotriva riscurilor potențiale asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă flumazenilul este excretat în laptele uman. Din acest motiv, alăptarea trebuie întreruptă timp de 24 de ore, în cazul în care flumazenilul este utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Vezi pct. 5.3

Utilizarea în caz de urgență

În cazuri de urgență administrarea parenterală a flumazenilului în timpul sarcinii și alăptării nu este contraindicată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cu toate că pacienții sunt treziți și conștienți după administrare de flumazenil, aceștia trebuie avertizați să nu se angajeze în activități periculoase, exerciții mentale maxime (cum este operarea pe mașini sau conducerea de autovehicule) în timpul primelor 24 de ore de la administrare, deoarece efectul benzodiazepinei administrată mai devreme poate reveni.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de sistemul-organul afectat și de frecvență, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Frecvente:	Reacții de hipersensibilitate, anafilaxie
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente:	Anxietate*, insomnie, somnolență, instabilitate emoțională
Mai puțin frecvente:	Frică* Modificări mentale, euforie, stare de neliniște, stare de plâns anormală, reacții agresive, atacuri de panică** Simptome ale sindromului de întrerupere: stare de agitație*, anxietate*, labilitate emoțională, confuzie, tulburări senzoriale (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente:	Vertij, cefalee, agitație*, tremor, xerostomie, hiperventilație, tulburări de vorbire, parestezie.
Mai puțin frecvente:	Convulsii, crize convulsive (la pacienți cu epilepsie sau insuficiență hepatică severă, în principal după tratamentul pe termen lung cu benzodiazepine sau abuzul de mai multe medicamente),
Cu frecvență necunoscută:	Mișcări spontane
<i>Tulburări oculare</i>	
Frecvente:	Diplopie, strabism, secreție lacrimală crescută

<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Mai puțin frecvente:	Perturbări ale auzului
<i>Tulburări cardiace</i>	
Frecvente:	Palpitații*
Mai puțin frecvente:	Tahicardie sau bradicardie, extrasistole
<i>Tulburări vasculare</i>	
Frecvente:	Hiperemie facială, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială tranzitorie (la trezire)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse, congestie nazală, durere toracică
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	
Foarte frecvente:	Greață (în timpul anesteziei, mai ales la utilizarea concomitentă cu opioide)
Frecvente:	Stări de vomă (în timpul anesteziei, mai ales la utilizarea concomitentă cu opioide), sughit
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente:	Transpirație
Mai puțin frecvente:	Paloarea tegumentelor
Cu frecvență necunoscută:	Hiperemia feței
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente:	Fatigabilitate, durere la locul injectării
Mai puțin frecvente:	Frisoane
Cu frecvență necunoscută	Creșterea senzației de durere, creșterea în greutate, frisoane

*: după injectare rapidă, în general nu este necesar tratament

La pacienții tratați perioade lungi de timp cu benzodiazepine, flumazenilul poate duce la simptome de întrerupere. Simptomele pot fi următoarele: tensiune, agitație, anxietate, instabilitate emoțională confuzie, tulburări senzoriale, halucinații, tremor și convulsii.

Injecția rapidă de doze mari (mai mult de 1 mg) de flumazenil trebuie evitată la pacienții cu expunere de doze mari sau de lungă durată la benzodiazepine (până la câteva săptămâni care preced administrarea de flumazenil). În aceste cazuri, injecția rapidă poate produce simptome de întrerupere inclusiv anxietate, labilitate emoțională precum și confuzii ușoare și tulburări senzoriale (vezi pct. 4.4).

**La pacienții cu istoric de tulburări de panică, flumazenilul poate produce atacuri de panică.

Copii și adolescenți:

În general, profilul reacțiilor adverse la copil nu diferă mult de cel al adulților. Când se utilizează flumazenilul pentru anihilarea efectelor sedării la copii, reacții de plâns anormal, agitație și agresivitate pot apărea adițional.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În cazuri de intoxicații mixte, în particular cu antidepresive ciclice, efectele toxice (cum sunt convulsiile și disritmiile cardiace) pot apărea împreună cu anularea efectelor benzodiazepinelor.

Există o experiență limitată cu privire la supradozarea acută cu flumazenil. Nu există un antidot specific pentru flumazenil.

Tratamentul supradozării cu flumazenil trebuie să fie de suport general inclusiv monitorizarea funcțiilor vitale și observarea statusului clinic al pacientului.

Chiar atunci când este administrat la doze mai mari decât cele recomandate (mai mari de 100 mg i.v) au fost observate simptome de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antidoturi. Codul ATC: V03AB25

Mecanismul de acțiune

Flumazenil, o imidazobenzodiazepină, este un antagonist de benzodiazepină care, prin interacțiune competitivă, blochează efectele substanțelor care acționează prin intermediul receptorului benzodiazepinic. A fost raportată neutralizarea reacțiilor paradoxale ale benzodiazepinelor.

Efecte farmacodinamice

Conform experimentelor la animale, efectele substanțelor care nu acționează prin intermediul receptorului benzodiazepinic (cum sunt barbituricele, GABA-mimeticele și agoniștii receptorului de adenosinergic) nu sunt blocate de flumazenil. Agoniștii non-benzodiazepinici, cum sunt ciclopirolonele (zopiclon) și triazolopiridazinele, sunt blocate de flumazenil. Efectele hipnosedative ale benzodiazepinelor sunt blocate rapid (în decurs de 1-2 minute) după administrarea intravenoasă. În funcție de diferența în timpul de eliminare între agonist și antagonist, efectul poate reveni după câteva ore. Flumazenil poate prezenta un efect ușor agonist, anticonvulsivant.

Siguranță și eficacitate și clinică

Flumazenilul a determinat simptome ale sindromului de întrerupere, inclusiv convulsii la animalele tratate pe termen lung.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Flumazenil este o bază slabă lipofilă. Flumazenilul este legat în proporție de aproximativ 50% de proteinele plasmatică, dintre care două treimi sunt legate de albumină. Flumazenilul este distribuit în proporție mare în spațiul extravascular. În timpul fazei de distribuție, concentrația plasmatică de flumazenil scade cu un timp de înjumătățire plasmatică de 4-15 minute. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este 0,9 – 1,1 l/kg.

Metabolizare

Flumazenilul este eliminat în principal prin metabolizare hepatică. S-a demonstrat că metabolitul, acid carboxilic, este cel mai important metabolit din plasmă (sub formă liberă) și din urină (sub formă liberă și conjugată).

În testele farmacologice, acest metabolit s-a dovedit a fi inactiv ca agonist sau antagonist benzodiazepinic.

Eliminare

Prin urină nu se elimină aproape deloc flumazenil nemetabolizat. Aceasta indică o degradare metabolică completă a substanței active în organism. Medicamentul radiomarcant este eliminat complet în decurs de 72 ore, cu 90 până la 95% din radioactivitate apărând în urină și 5 până la 10 % în fecale. Eliminarea este rapidă, după cum este demonstrat de timpul de înjumătățire plasmatică scurt, de 40 până la 80 minute. Clearance-ul plasmatic total al flumazenilului este de 0,8 până la 1,0 l/oră și kg și poate fi atribuit aproape în totalitate metabolizării hepatice.

Farmacocinetica flumazenilului este proporțională cu doza în intervalul dozei terapeutice și până la 100 mg.

Ingestia de alimente în timpul perfuziei intravenoase cu flumazenil determină o creștere cu 50% a clearance-ului, probabil datorită creșterii postprandiale a perfuziei hepatice.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica flumazenilului la vârstnici nu este diferită de cea a adulților.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, timpul de înjumătățire plasmatică al flumazenilului este crescut (creștere de 70 – 210%) și clearance-ul total este mai mic (între 57 și 74%) comparativ cu voluntarii sănătoși cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență renală

Farmacocinetica flumazenilului nu este diferită la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții ce efectuează hemodializă comparativ cu valorile normale ale voluntarilor sănătoși.

Copii și adolescenți

Timpul de înjumătățire plasmatică la copiii cu vârsta peste un an este mai scurt și diferă mai mult decât la adulți, fiind în medie de 40 de minute (în general variază de la 20 până la 75 minute). Clearance-ul și volumul de distribuție, corectate pentru greutatea corporală, sunt la fel ca la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Expunerea în ultima perioadă prenatală, precum și expunerea peri- și postnatală la flumazenil a indus atât modificări comportamentale, cât și o creștere a densității receptorilor benzodiazepinici din hipocamp la puii de șobolan. Efectul acestor rezultate nu este considerat relevant dacă medicamentul este utilizat pentru un timp foarte scurt, conform instrucțiunilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic
Acid acetic 1%
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu soluție 1%
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere:
După prima deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare:
Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată timp de 24 ore la 25°C.
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu va fi în mod normal mai mare de 24 ore la 2 până la 8°C, decât dacă diluția s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 5 sau 10 fiole (sticlă incoloră tip I, fiole cu un punct de rupere de culoare albastră) conținând 5 ml/10 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

În cazul în care flumazenilul va fi utilizat în perfuzie, el trebuie diluat înainte de perfuzie. Flumazenil trebuie diluat numai cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție Ringer (8,6 g NaCl, 0,3 g KCl și 0,33 g CaCl₂/l).

Nu a fost stabilită compatibilitatea între flumazenil și alte soluții injectabile.

Soluțiile perfuzabile intravenoase trebuie eliminate după 24 ore.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Viena, Austria

Tel.: + 431- 7860386-0

Fax: + 431- 7860386-20

E-mail: medical@pharmaselect.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6660/2014/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației Iulie 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023