

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 0,1 mg flumazenil.

1 ampull med 5 ml innehåller 0,5 mg flumazenil.

1 ampull med 10 ml innehåller 1 mg flumazenil.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 10 ml ampull innehåller 37 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Vid anestesi

- Avbrytande av anestesi som inducerats av och/eller underhållits med benzodiazepiner hos sjukhusbehandlade patienter.
- Avbrytande av benzodiazepinsedering vid kortvarig diagnostiska och terapeutiska ingrepp hos såväl polikliniskt som hos sjukhusbehandlade patienter.
- Avbrytande av sedering med benzodiazepiner hos barn äldre än 1 år.

Vid intensivvård

- För specifikt upphävande av de centrala effekterna av benzodiazepiner, med syfte att återställa spontan andning.
- För diagnos och behandling vid förgiftning eller överdosering orsakad av endast eller huvudsakligen benzodiazepiner.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Anestesi

Den rekommenderade startdosen är 0,2 mg givet intravenöst under 15 sekunder. Om tillräcklig vakenhetsgrad ej uppnås inom 60 sekunder, kan ytterligare en dos om 0,1 mg injiceras. Denna dos kan upprepas med 60 sekunders intervall upp till en maximal dos på 1 mg. Normaldosen som krävs ligger vanligtvis mellan 0,3 och 0,6 mg, men kan variera beroende på olika patienters individuella egenskaper och beroende på vilka benzodiazepiner som används.

Intensivvård

Den rekommenderade startdosen är 0,3 mg givet intravenöst under 15 sekunder. Om tillräcklig vakenhetsgrad ej uppnås inom 60 sekunder kan ytterligare en dos om 0,1 mg injiceras. Denna dos kan upprepas med 60 sekunders intervall, upp till en maximal dos på 2 mg eller tills det att patienten vaknar.

Om patienten åter blir medvetandesänkt kan en andra bolusinjektion ges.

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

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

Om ingen märkbar effekt uppnås på medvetande och andning efter upprepad dosering bör man utgå ifrån att förgiftningen ej orsakats av benzodiazepiner.

Infusionen skall avbrytas var 6:e timme för att kontrollera om patienten åter sjunker i medvetande.

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

Äldre

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eftersom flumazenil primärt metaboliseras i levern, rekommenderas noggrann dosinställning för patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion krävs ingen justering av doseringen.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (från 1 år)

Vid upphävande av sedering med benzodiazepiner ("conscious sedation") hos barn över ett år, är rekommenderad startdos 0,01 mg/kg (upp till en maximal startdos à 0,2 mg), som ges intravenöst under en tidsperiod på 15 sekunder. Om patienten ej nått önskad vakenhetsgrad inom 45 sekunder, kan ytterligare en injektionsdos à 0,01 mg/kg (upp till en maximal injektionsdos à 0,2 mg) ges. Detta kan upprepas med intervall på 60 sekunder (upp till högst 4 gånger), till en maximal dos på 0,05 mg/kg eller totalt 1 mg, beroende på vilken dos som är lägst. Dosen skall justeras efter patientens svar. Uppgifter saknas beträffande säkerhet och effekt vid upprepad administrering av flumazenil i samband med resedering hos barn.

Barn under ett års ålder

Det saknas tillräcklig information om användning av flumazenil hos barn under 1 år.

Därför skall flumazenil endast administreras till barn under 1 år om de potentiella fördelarna väger tyngre än de eventuella riskerna för patienten.

Administreringssätt

Flumazenil skall ges intravenöst av narkosläkare eller kliniskt erfaren läkare.

Flumazenil kan ges som infusion (se avsnitt 6.6).

Flumazenil kan användas samtidigt med andra åtgärder för återupplivning.

För instruktioner angående utspädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

- Patienten skall övervakas under en lämplig tidsperiod (EKG, puls, oximetri, patientens vakenhetsgrad, och andra vitala parametrar såsom hjärtfrekvens, andningsfrekvens och blodtryck).
- Flumazenil motverkar specifikt effekterna av benzodiazepiner. Därför bör man överväga en annan etiologi om patienten inte vaknar.
- Om flumazenil används vid anestesi i operationens slutskede, skall läkemedlet inte ges förrän effekterna av de perifera muskelavslappande medlen har upphört fullständigt.
- Eftersom verkningstiden för flumazenil normalt är kortare än den för benzodiazepiner och resedering kan ske, skall patienten fortsatt att övervakas noggrant, helst på intensivvårdsavdelning, tills effekten av flumazenil har avtagit.
- Hos patienter med ökad risk bör fördelarna med sedering med benzodiazepiner vägas mot nackdelarna med snabbt uppvaknande. Hos patienter (t.ex. med hjärtproblem) kan det vara mer fördelaktigt att underhålla en viss nivå av sedering framför fullständig vakenhet.
- Snabb injicering med höga doser (mer än 1 mg) av flumazenil bör undvikas. Hos patienter som fått höga doser och/eller kronisk behandling med benzodiazepiner vid något tillfälle veckorna innan administrering av flumazenil har snabb injektion eller doser på 1 mg eller högre lett till abstinenssymtom, innefattande hjärklappning, oro, ångest, känslomässig instabilitet samt lätt förvirring och sensoriska störningar.
- Hos patienter som är oroliga inför operationen eller som har en sjukdomshistoria med kronisk eller tillfällig ångest bör flumazenildosen anpassas noggrant.
- Postoperativ smärta måste tas i beaktande. Det kan vara att föredra att hålla patienten lätt sederad.
- Hos patienter som behandlats under långa perioder med höga doser av benzodiazepiner, bör fördelarna med användning av flumazenil noga vägas mot risken för abstinenssymtom. Om abstinenssymtom uppstår, trots noggrann dosering, bör en individuellt inställd dos på 5 mg diazepam eller 5 mg midazolam ges som långsam intravenös injektion.
- Patienter som fått flumazenil för reversering av bensodiazepineffekter bör övervakas för resedation, andningsdepression eller andra kvardröjande bensodiazepineffekter under lämplig tidsrymd baserat på dosen och effektdurationen av den bensodiazepin det gäller. Då patienter

med underliggande leverfunktionsnedsättning kan uppleva fördröjda effekter enligt beskrivningen ovan, kan en längre övervakningsperiod krävas.

- Barn som tidigare behandlats med midazolam ska övervakas minst två timmar efter administreringen av flumazenil på grund av risken för resedering och andningsdepression. Om andra sederande benzodiazepiner har använts ska övervakningstiden anpassas efter läkemedlets förväntade verkningsstid.
- Till dess att tillräcklig dokumentation finns tillgänglig bör flumazenil inte användas hos barn som är 1 år eller yngre om inte riskerna för patienten (i synnerhet vid oavsiktlig överdosering) har vägts mot fördelarna av behandlingen.
- Användning av antagonist rekommenderas ej hos patienter med epilepsi som har behandlats med benzodiazepiner under en längre tid. Trots att flumazenil har vissa inneboende antiepileptiska effekter, kan den plötsliga antagonistiska effekten orsaka kramper hos patienter med epilepsi.
- Hos patienter med allvarlig hjärnskada (och/eller instabilt intrakraniellt tryck) som får flumazenil, för att upphäva effekterna av benzodiazepiner, kan ett ökat intrakraniellt tryck utvecklas.
- Flumazenil rekommenderas inte för behandling av benzodiazepinberoende eller för behandling av långvariga benzodiazepinrelaterade abstinenssyndrom.
- Panikattacker har rapporterats hos patienter som tidigare drabbats av paniksyndrom efter användning av flumazenil.
- På grund av ökad frekvens av benzodiazepintolerans och beroende hos patienter med alkohol- och andra drogberoenden, skall flumazenil användas med försiktighet i denna grupp.
- Särskild försiktighet är nödvändig vid användning av flumazenil till patienter med överdos av flera läkemedel samtidigt. Särskilt då det gäller benzodiazepiner och cykliska antidepressiva läkemedel, då vissa toxiska effekter såsom kramper och hjärtarytmier som orsakas av dessa antidepressiva men som uppstår mindre lätt vid samtidig administrering av benzodiazepiner, förvärras vid administrering av flumazenil.
- Elimination kan vara fördröjd hos patienter med nedsatt leverfunktion.
- Varje 5 ml ampull innehåller mindre än 1 mmol (eller 23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- Varje 10 ml ampull innehåller 1,61 mmol (eller 37 mg) natrium, motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flumazenil motverkar benzodiazepinernas centrala effekter genom kompetitiv interaktion på receptornivå: effekterna av icke-benzodiazepinagonister, som verkar via benzodiazepin-receptorn, såsom zopiklon, triazolopyridazin med flera, motverkas också av flumazenil. Flumazenil blockerar dock inte effekten av mediciner som inte verkar på detta sätt. Interaktion med andra lugnande medel som verkar på det centrala nervsystemet har inte observerats. Särskild försiktighet är nödvändig när flumazenil används vid oavsiktlig överdosering, eftersom de toxiska effekterna av andra psykotropiska läkemedel (speciellt tricykliska antidepressiva medel) som tas samtidigt kan öka när benzodiazepineffekten avtar.

Ingen förändring i farmakokinetiken för flumazenil har observerats vid kombination med benzodiazepinerna midazolam, flunitrazepam och lormetazepam. Flumazenil påverkar inte farmakokinetiken hos dessa benzodiazepiner.

Det finns ingen farmakokinetisk interaktion mellan etanol och flumazenil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Trots att studier hos djur inte visat på embryotoxicitet eller teratogenicitet, har den möjliga risken med flumazenil under graviditet inte kunnat fastställas hos människor (se avsnitt 5.3). Därför skall

flumazenil användas under graviditet endast om den förväntade nyttan för patienten överstiger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om flumazenil utsöndras i modersmjölk. Ett uppehåll i amningen under 24 timmar skall därför göras om flumazenil används.

Användning av flumazenil i akutsituationer under graviditet och amning är inte kontraindicerat.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som har fått flumazenil för att motverka effekterna av benzodiazepinsedering skall avrådas från att köra bil, att använda maskiner eller sysselsätta sig med andra aktiviteter som kräver fysisk eller mental ansträngning under minst 24 timmar, eftersom benzodiazepineffekterna kan återkomma.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

<i>Immunsystemet</i>	
Vanliga	Allergiska reaktioner
Inga kända	Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga	Ångest*, emotionell labilitet, sömnlöshet, sömnighet
Mindre vanliga	Rädsla
Inga kända	Abstinenssymtom (se nedan), panikattacker (hos patienter med anamnes på panikreaktioner), abnormt gråtande, upprördhet, aggressiva reaktioner
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk, agitation*, tremor, muntorrhet, hyperventilering, talrubbing, parestesi
Mindre vanliga	Kramper (hos patienter som lider av epilepsi eller svår leverinsufficiens, huvudsakligen efter långvarig behandling med benzodiazepiner eller överdos av flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4))
<i>Öron och balansorgan</i>	
Mindre vanliga	Onormal hörsel
<i>Ögon</i>	
Vanliga	Dubbelseende, skelning, ökat tårflöde
<i>Hjärtat</i>	
Vanliga	Palpitationer*
Mindre vanliga	Takykardi eller bradykardi, extrasystole
<i>Blodkär</i>	
Vanliga	Blodvallning, hypotoni, ortostatism, kortvarig höjning av blodtrycket (vid

	uppvaknandet)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Mindre vanliga	Andnöd, hosta, nästäppa, bröstsmärta
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga	Illamående (postoperativt)
Vanliga	Kräkningar (postoperativt), hicka
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	Svettning
Inga kända	Rodnad
<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	Trötthet, smärta på injektionsstället
Mindre vanliga	Frossa*

*: efter snabb injektion, kräver ingen behandling.

Efter en snabb injektion av doser på 1 mg eller mer eller hos patienter som behandlats under långa perioder och/eller med benzodiazepiner kan flumazenil framkalla abstinenssymtom. Dessa symtom är: spänning, upprördhet, ångest, känslomässig labilitet samt förvirring och sensoriska störningar, hallucinationer, tremor och kramper.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/risikförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

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

Det finns ingen specifik antidot mot överdosing av Flumazenil. Behandling bör bestå av allmänt understödande åtgärder inklusive kontroll av vitala tecken och observation av klinisk status hos patienten.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar
ATC kod: VO3AB25

Flumazenil, en imidazobenzodiazepin, är en benzodiazepinantagonist som via kompetitiv interaktion, blockerar effekterna av de substanser som verkar via benzodiazepinreceptorn. Neutralisering av paradoxala reaktioner med benzodiazepiner har rapporterats.

Djurförsök har visat att effekterna av substanser som inte verkar via benzodiazepinreceptorn (som barbiturater, GABA-mimetika och adenosinreceptoragonister), inte blockeras av flumazenil. Icke-benzodiazepinagonister, som cyklopyrroloner (zopiklon) och triazolopyridaziner, blockeras av flumazenil. De sömnframkallande effekterna av benzodiazepiner blockeras snabbt (inom 1-2 minuter) efter intravenös administrering. Beroende på de olika elimineringsstiderna mellan agonist och antagonist, kan effekten återkomma efter flera timmar. Flumazenil har möjligen en lätt agonistisk, antikonvulsiv effekt. Flumazenil orsakade abstinens, inklusive kramper, hos djur som fått långvarig behandling med flumazenil.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Flumazenil är en fettlös, svag bas. Flumazenil är till ca 50 % bundet till plasmaproteiner, av vilket två tredjedelar är bundet till albumin. Flumazenil fördelas i stor utsträckning i det extravaskulära rummet. Under distributionsfasen minskar plasmakoncentrationen av flumazenil med en halveringstid på 4-15 minuter. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) är 0,9 - 1,1 l/kg.

Metabolism

Flumazenil elimineras huvudsakligen genom levermetabolism. Karboxylsyrametaboliten har visat sig vara den viktigaste metaboliten i plasma (i fri form) och i urin (i fri och konjugerad form). I farmakologiska tester har denna metabolit visat sig vara inaktiv som benzodiazepinagonist och antagonist.

Eliminering

Nästan inget oförändrat flumazenil utsöndras i urinen. Detta tyder på en fullständig metabolisk nedbrytning av den aktiva substansen i kroppen. Elimineringen av radioaktivt märkta läkemedel är fullständig inom 72 timmar, där 90 till 95 % av radioaktiviteten visar sig i urinen och 5 till 10 % i fekalerna. Elimineringen är snabb, vilket framgår av den korta halveringstiden på 40 till 80 minuter. Totalt plasmaclearance av flumazenil är 0,8 till 1,0 l/tim/kg, vilket huvudsakligen beror på levermetabolism.

Flumazenils farmakokinetik är dosproportionell inom det terapeutiska dosområdet och upp till 100 mg.

Intag av föda under den intravenösa infusionen av flumazenil resulterar i en 50 %-ig ökning av clearance, troligen på grund av ökad leverperfusion som en följd av födointag.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Äldre

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion är halveringstiden av flumazenil längre (en ökning med 70–210 %) och totalt clearance lägre (mellan 57 och 74 %) jämfört med normala friska frivilliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Halveringstiden för flumazenil hos barn över 1 år är något kortare och varierar mer än hos vuxna och uppgår i genomsnitt till 40 minuter (i regel mellan 20 till 75 minuter). Clearance och distributionsvolum, justerade efter kroppsvikt, är desamma som för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Såväl sen prenatal som peri- och postnatal exponering för flumazenil framkallade både beteendelaterade förändringar och en ökad benzodiazepinreceptortäthet i hippocampus hos råttors avkomma. Effekterna av dessa resultat anses ej vara relevanta om produkten används under en mycket kort period enligt föreskrift.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Koncentrerad ättiksyra
Natriumklorid
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter bruten förpackning:

När förpackningen har brutits skall läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter utspädning:

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata visar att färdigberedd lösning är hållbar i 24 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Detta läkemedel är avsett för engångsbruk och eventuell oanvänd lösning skall kasseras.
Gör en visuell kontroll av läkemedlet. Det skall bara användas om lösningen är klar och praktiskt taget fri från partiklar.

Om flumazenil skall användas för infusion måste det spädas före infusionen. Flumazenil skall endast spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) + glukos 25 mg/ml (2,5 %) (10, 20, 50 ml flumazenil 0,1 mg/ml i 500 ml lösning).
Kompatibiliteten mellan flumazenil och andra injektionsvätskor, lösningar har inte fastställts.

Lösningar för intravenös infusion skall kasseras efter 24 timmar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22635

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2006-02-03
Datum för den senaste förnyelsen: 2010-01-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-04-19