

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Flumazenil hameln 0,1 mg/ml injektions-/infusionsvätska, 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 1,0 mg flumazenil.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller cirka 3,7 mg natrium per ml flumazenil injektions-/infusionsvätska, lösning (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/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 bensodiazepiner. Läkemedlet kan därför användas vid anestesi och i intensivvård i följande situationer:

Vid anestesi

- Avbrytande av anestesi som inducerats av och/eller underhållits med bensodiazepiner hos sjukhusbehandlade patienter.
- Upphävande av bensodiazepinsedering vid kortvariga diagnostiska och terapeutiska ingrepp hos såväl polikliniskt som hos sjukhusbehandlade patienter.
- Upphävande av sedering med bensodiazepiner hos barn äldre än 1 år.

Vid intensivvård

- För specifikt upphävande av de centrala effekterna av bensodiazepiner, med syfte att återställa spontan andning.
- För diagnos och behandling vid förgiftning eller överdosering orsakad av endast eller huvudsakligen bensodiazepiner (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

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 är vanligtvis 0,3 till 0,6 mg, men kan variera beroende på olika patienters individuella egenskaper och beroende på vilka bensodiazepiner som används.

Intensivvård

Den rekommenderade startdosen är 0,3 mg givet intravenöst. 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 av flumazenil administreras. En intravenös infusion på 0,1 - 0,4 mg/timme kan vara verkningsfull. Dosen och infusionstakten ska anpassas individuellt för att uppnå önskad vakenhetsgrad.

Om en betydande förbättring i medvetandegraden eller lungfunktionen inte uppnås efter upprepade doser av flumazenil måste en icke-bensodiazepin etiologi antas.

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 bensodiazepiner på intensivvårdsenhet skall doseringen av flumazenil titreras individuellt och injektionen administreras långsamt (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

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 njur- eller leverfunktion

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

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Barn över 1 år

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

Barn under ett år

Det saknas tillräcklig information om användning av flumazenil hos barn yngre än 1 år. Därför skall flumazenil endast ges till barn yngre än 1 år om de potentiella fördelarna väger tyngre än de eventuella riskerna för patienten.

Administreringssätt

Flumazenil skall ges intravenöst av narkosläkare eller läkare med erfarenhet av anesthesiologi. Flumazenil kan ges som infusion (anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6).

Flumazenil kan användas samtidigt med andra åtgärder för återupplivning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot flumazenil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som får bensodiazepiner för kontroll av potentiellt livshotande tillstånd (t.ex. kontroll av intrakraniellt tryck eller status epilepticus).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning hos barn för andra indikationer än upphävande av sedering rekommenderas ej eftersom inga kontrollstudier finns tillgängliga. Tills dess att tillräcklig dokumentation finns tillgänglig, bör flumazenil endast ges till barn under 1 år om riskerna för patienten (särskilt vid oavsiktlig överdosering) har vägts mot fördelarna av behandlingen.

- Eliminationen kan fördröjas hos patienter med nedsatt leverfunktion.
- Patienten skall övervakas under en lämplig tidsperiod beroende av dos och effektduration hos den använda bensodiazepinen (EKG, puls, oximetri, patientens vakenhetsgrad, och andra vitala parametrar såsom hjärtfrekvens, andningsfrekvens och blodtryck).
- Den antagoniserande effekten av flumazenil är specifik för bensodiazepiner; effekt kan därför inte förväntas om sederingen orsakats av andra substanser.
- Om flumazenil används vid anestesi i operationens slutskede, skall läkemedlet inte ges förrän effekterna av de perifera muskelavslappnande medlen har upphört fullständigt.
- Eftersom verkningstiden för flumazenil normalt är kortare än den för bensodiazepiner och resedering kan ske, skall patienten fortsätta att övervakas noggrant, helst på intensivvårdsavdelning, tills effekten av flumazenil har avtagit.
- Hos högriskpatienter bör fördelarna med sedering med bensodiazepiner vägas mot riskerna 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 av flumazenil bör undvikas. Hos patienter med hög dos och/eller långtidsbehandling med bensodiazepiner som avslutats någon gång under veckorna innan flumazeniladministrationen, har snabb injicering av doser motsvarande 1 mg eller högre, lett till abstinenssymtom inklusive hjärklappning, agitation, ångest, emotionell labilitet 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.
- Efter en stor operation måste postoperativ smärta tas i beaktande och det kan vara att föredra att hålla patienten lätt nedsövd.

- Hos patienter som behandlats under långa perioder med höga doser av bensodiazepiner, bör fördelarna med användning av flumazenil vägas mot risken för abstinenssymtom. Om abstinenssymtom uppstår, trots noggrann dosering, bör en individuellt inställd låg dos av bensodiazepiner (diazepam eller midazolam) ges som långsam intravenös injektion.
- 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 bensodiazepiner har använts ska övervakningstiden anpassas efter läkemedlets förväntade verkningstid.
- Användning av antagonisten rekommenderas ej hos patienter med epilepsi som har behandlats med bensodiazepiner 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 bensodiazepiner, kan ett ökat intrakraniellt tryck utvecklas.
- Särskild försiktighet är nödvändig vid användningen av flumazenil i fall av överdosering med ett flertal läkemedel samtidigt (mixed-drug overdose). Detta gäller särskilt fall där bensodiazepiner överdoseras tillsammans med cykliska antidepressiva läkemedel. Vissa toxiska effekter så som kramper och hjärtarytmier, som orsakas av dessa antidepressiva läkemedel, framträder inte lika lätt vid samtidig administrering av bensodiazepiner men förvärras vid administrering med flumazenil.
- Patienter som har givits flumazenil för hävning av bensodiazepineffekter ska observeras för resedering, andningsdepression och andra kvarvarande bensodiazepineffekter under en tillräckligt lång tid, beroende på dos och effektduration hos den bensodiazepin som använts. Eftersom patienter med nedsatt leverfunktion kan uppleva fördröjda effekter, som beskrivits ovan, kan en förlängd observationsperiod vara nödvändig.
- Flumazenil rekommenderas inte för behandling av bensodiazepinberoende eller för behandling av långvariga bensodiazepinrelaterade abstinenssyndrom.
- Panikattacker har rapporterats efter användning av flumazenil hos patienter som tidigare drabbats av paniksyndrom.
- På grund av ökad frekvens av bensodiazepintolerans och beroende hos patienter med alkohol- och andra drogberoenden, skall flumazenil användas med försiktighet i denna grupp.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller cirka 3,7 mg natrium per ml flumazenil injektions-/infusionsvätska, lösning.

- Varje 5 ml ampull innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- Varje 10 ml ampull innehåller 37 mg natrium, motsvarande 2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flumazenil motverkar bensodiazepinernas centrala effekter genom kompetitiv interaktion på receptornivå: effekterna av icke-bensodiazepinagonister som verkar via bensodiazepin-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 bensodiazepineffekten avtar. Ingen förändring i farmakokinetiken för flumazenil har observerats vid kombination med bensodiazepinerna midazolam, flunitrazepam och lormetazepam. Flumazenil påverkar inte farmakokinetiken hos dessa bensodiazepiner. Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan etanol och flumazenil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Graviditet

Flumazenil skall 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.

Fertilitet

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).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som har fått flumazenil för att upphäva effekterna av bensodiazepinsedering 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 bensodiazepineffekterna kan återkomma.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som förknippats med flumazenil försvinner i regel snabbt utan behov av särskild behandling.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga;	$\geq 1/1000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10000$
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningarna som listas nedan har rapporterats.

Immunsystemet

Vanliga:	Allergiska reaktioner
Sällsynta:	Svåra överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi)

Psykiska störningar

Vanliga: Ångest*, emotionell labilitet, sömnlöshet, sömnighet.

Mindre vanliga: Rädsla

Ingen känd frekvens: Abstinenssymptom (t.ex. agitation, ångest, emotionell labilitet, förvirring, sensoriska störningar, takykardi, yrsel och svettningar) efter snabb injektion av doser på 1 mg eller högre till patienter med hög dos och/eller långtidsbehandling med bensodiazepiner som avslutats någon gång under veckorna innan flumazeniladministration (se avsnitt 4.4), panikattacker (hos patienter med tidigare panikreaktioner), onormal gråt, oro, aggressioner. (Biverkningsprofilen hos barn är vanligen liknande den hos vuxna. När flumazenil har använts för hävning av sedering har onormal gråt, oro och aggressioner rapporterats).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk, agitation*, tremor, muntorrhet, hyperventilering, talrubbing, parestesier.

Mindre vanliga: Kramper (hos patienter som lider av epilepsi eller svår leverinsufficiens, huvudsakligen efter långvarig behandling med bensodiazepiner eller missbruk av flera läkemedel se avsnitt 4.4).

Ögon

Vanliga: Dubbelseende, skelning, ökat tårflöde.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Onormal hörsel

Hjärtat

Vanliga: Palpitationer*.

Mindre vanliga: Takykardi eller bradykardi, extrasystole.

Blodkär

Vanliga: Blodvallning, hypotoni, ortostatisk hypotoni, tillfällig höjning av blodtrycket (vid uppvaknandet).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Andnöd, hosta, nästäppa, bröstsmärta.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående (under anestesi).

Mindre vanliga: Kräkningar (under anestesi), hicka.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Svettning.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Smärta på injektionsstället.

Mindre vanliga: Frossa.

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi)

*: efter snabb injektion, krävde i allmänhet ingen behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Vid överdos av flera läkemedel samtidigt, särskilt med cykliska antidepressiva, kan toxiska effekter uppkomma (som kramper och hjärtarytmier) när bensodiazepineffekten upphävs genom administrering av flumazenil.

Det finns mycket begränsad erfarenhet av akut överdosering av flumazenil hos människor.

Det finns ingen särskild antidot mot en överdos av flumazenil. Behandling bör bestå av allmänt stödjande behandling inklusive övervakning av väsentliga parametrar och observation av klinisk status.

Även då läkemedlet administrerats intravenöst i doser om 100 mg, har inga symptom på överdosering observerats som kan härledas till flumazenil.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga terapeutiska produkter, Medel vid förgiftningar
ATC kod: VO3AB25

Flumazenil, en imidazobensodiazepin, är en bensodiazepinantagonist som via kompetitiv interaktion blockerar effekterna av de substanser som verkar via bensodiazepinreceptorn. Neutralisering av paradoxala reaktioner med bensodiazepiner har rapporterats.

Djurförsök har visat att effekterna av substanser som inte verkar via bensodiazepinreceptorn (som barbiturater, GABA-mimetika och adenosinreceptoragonister), inte blockeras av flumazenil. Icke-bensodiazepinagonister, som cyklopyrroloner (zopiklon) och triazolopyridaziner, blockeras av flumazenil. De sömnframkallande effekterna av bensodiazepiner blockeras snabbt (inom 1-2 minuter) efter intravenös administrering. Beroende på de olika eliminerings tiderna 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 fettlöslig, 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 bensodiazepinagonist 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 märkt läkemedel är fullständig inom 72 timmar, där 90 till 95% av radioaktiviteten visar sig i urin 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.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

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

Hos barn över ett år är halveringstiden kortare och variationen är större än hos vuxna, i genomsnitt 40 minuter (mellan 20 och 75 minuter). Clearance och distributionsvolym, efter kroppsvikt, är desamma som för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Såväl sen prenatal som peri- och postnatal exponering för flumazenil framkallade både beteenderelaterade förändringar och en ökad bensodiazepinreceptortäthet i hippocampus hos råtters 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 - 8° C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C. Får ej frysas.
Förvara ampullerna i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 5 eller 10 ampuller (glas typ I) innehållande 5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.
Kartong med 5 eller 10 ampuller (glas typ I) innehållande 10 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln, Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22634

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-02-24/2010-09-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-10