

Sp. zn. sukls218834/2016

a k sp. zn. sukls266210/2016

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flumazenil Pharmaselect 0,1 mg/ml, injekční roztok/koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje flumazenilum 0,1 mg.

1 ampule s 5 ml roztoku obsahuje flumazenilum 0,5 mg.

1 ampule s 10 ml roztoku obsahuje flumazenilum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

sodík 3,6 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Koncentrát pro infuzní roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok

pH: 4,0 – 5,0

Osmolarita: 270 – 310 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Flumazenil je indikován k úplnému nebo částečnému zrušení centrálně sedativních účinků benzodiazepinů u dospělých, dětí a dospívajících od jednoho roku věku. Je proto používán v anesteziologické praxi a v intenzivní péči v následujících situacích:

Při anestezii:

- K ukončení hypnosedativních účinků celkové anestézie navozené a udržované benzodiazepiny u hospitalizovaných pacientů.

- Ke zrušení benzodiazepinové sedace po krátkých diagnostických a terapeutických výkonech u ambulantních a hospitalizovaných pacientů.
- Ke zrušení bdělé sedace vyvolané benzodiazepiny u dětí ve věku > 1 rok

Během intenzivní péče:

- Ke specifickému zrušení centrálních účinků benzodiazepinů za účelem obnovení spontánního dýchání.
- K diagnostice a léčbě intoxikace či předávkování samotnými benzodiazepiny nebo převážně benzodiazepiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Flumazenil musí být podáván intravenózně anesteziologem nebo lékařem se zkušenostmi z anesteziologie.

Flumazenil lze podat neředěný nebo naředěný (návod na ředění přípravku před podáním viz bod 6.6).

Flumazenil je možno podat souběžně s dalšími prostředky při resuscitaci.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Před použitím je nutné přípravek vizuálně zkontrolovat a použít jej pouze v případě, že je čirý a prakticky bez jakýchkoli částic.

Dávkování

Dospělí:

Anestézie

Doporučovaná úvodní dávka je 0,2 mg aplikované intravenózně po dobu 15 sekund. Druhou dávku, která má obsahovat 0,1 mg lze podat, pokud se do 60 sekund nedosáhne požadované úrovně vědomí, a tato dávka může být v případě potřeby v minutových intervalech opakována až do celkové maximální dávky 1 mg. Obvykle je podáno 0,3 - 0,6 mg, nicméně dávka se může velmi lišit v závislosti na charakteristice pacienta a podaných benzodiazepinech.

Intenzivní péče

Doporučovaná úvodní dávka je 0,2 mg aplikované intravenózně po dobu 15 sekund. Druhou dávku, která má obsahovat 0,1 mg lze podat, pokud se do 60 sekund nedosáhne požadované úrovně vědomí, a tato dávka může být v případě potřeby v minutových intervalech opakována až do celkové dávky 2 mg nebo dokud pacienta nenabude vědomí.

Pokud se znovu objevuje ospalost, je možno podat druhou intravenózní injekci (bolus). Zároveň je možno podat intravenózní infuzi v dávce 0,1 - 0,4 mg/hod.

Rychlost infuze má být upravována individuálně podle požadované úrovně bdělosti. Dodatečná infuze může být podána k maximální dávce 2 mg injekcí.

Jestliže ani po opakovaném podávání dávek přípravku není dosaženo výrazného účinku na úroveň vědomí či dechové funkce, je nutno uvažovat o intoxikaci vyvolané jinými přípravky než benzodiazepiny.

Infuze má být každých 6 hodin přerušena, aby se ověřilo, zda znovu nastupuje sedace.

Aby se předešlo symptomům z náhlého vysazení přípravku u pacientů léčených dlouhodobě vysokými dávkami benzodiazepinů na jednotkách intenzivní péče, musí být dávkování flumazenilu individuálně titrováno a injekci je nutno podávat pomalu (viz bod 4.4).

Starší lidé:

Údaje o použití flumazenilu u starších pacientů nejsou k dispozici, je však třeba mít na paměti, že tato populace je obecně citlivější vůči účinkům léčivých přípravků a má být léčena s patřičnou opatrností.

Pediatrická populace

Děti (od 1 roku):

Pro zrušení účinků sedace vyvolané podáním benzodiazepinů dětem starším než jeden rok je doporučovaná úvodní dávka 0,01 mg/kg (maximálně 0,2 mg) podávaná intravenózně po dobu 15 vteřin. Jestliže není požadovaného stupně vědomí dosaženo po následujících 45 vteřinách, může být podána další dávka 0,01 mg/kg (maximálně 0,2 mg), která je a v případě nutnosti opakovaná v 60vteřinových intervalech (maximálně však čtyřikrát) až do dosažení maximální celkové dávky 0,05 mg/kg nebo 1 mg, podle toho, která dávka je nižší. Dávkování má být upraveno individuálně v závislosti na pacientově odpovědi. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti opakovaného podávání flumazenilu u dětí v případě opakované sedace.

Děti do 1 roku:

Údaje o použití flumazenilu u dětí do 1 roku jsou nedostatečné. Flumazenil má být tudíž dětem do 1 roku podáván pouze v případě, že potenciální přínos pro pacienta převáží možné riziko.

Pacienti s poruchou funkce ledvin či jater:

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Flumazenil je primárně metabolizován v játrech.

U pacientů s poškozením jaterní funkce může být eliminace flumazenilu zpomalena (viz bod 5.2), proto se doporučuje pečlivá titrace dávkování.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.
- Flumazenil je kontraindikován u pacientů, kterým jsou benzodiazepiny podávány z důvodu léčby potencionálně život ohrožujícího stavu (např. medikace při zvýšeném nitrolebním tlaku nebo status epilepticus).
- Flumazenil je kontraindikován u pacientů se symptomy závažné intoxikace cyklickými antidepresivy (záchvaty, fokální křeče, prodloužení QRS, arytmie, mydriáza, anticholergenní symptomy). Při smíšené intoxikaci benzodiazepiny a cyklickými antidepresivy mohou být projevy toxicity antidepresiv zamaskovány protektivním účinkem benzodiazepinů. Proto v přítomnosti vegetativních (anticholinergních), motorických nebo kardiálních symptomů těžké intoxikace tricyklickými nebo tetracyklickými antidepresivy flumazenil nemá být používán k odstranění účinků benzodiazepinů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Pacienti léčení flumazenilem k odstranění benzodiazepinové sedace mají být monitorováni po adekvátně dlouhou dobu v závislosti na dávce a délce účinku použitého benzodiazepinu z hlediska symptomů re-sedace, dechové tísně nebo jiných projevů reziduálních účinků benzodiazepinu (EKG,

pulz, oximetrie, vědomí a další vitální známky jako srdeční frekvence, rychlost dýchání a krevní tlak).

Vzhledem k tomu, že u pacientů trpících současně poruchou funkce jater může být zaznamenán opožděný nástup účinku, jak je popsáno výše, může být také nutné prodloužit dobu sledování pacienta.

Flumazenil má obecně kratší dobu účinku než benzodiazepiny, proto může dojít k opětovné sedaci a klinický stav pacienta mý být tudíž stále pečlivě monitorován, nejlépe na jednotce intenzivní péče do doby předpokládaného vymizení účinku flumazenilu.

Pokud se pacient neprobudí

Antagonistický účinek flumazenilu je specifický vůči benzodiazepinům. Proto pokud se pacient neprobudí, měla by být zvážena jiná příčina.

Anesteziologie

Pokud je flumazenil používán v anesteziologii na konci chirurgického výkonu, má být podán až po ujištění se, že zcela vymizely účinky periferních myorelaxancií a že se již neprojevují účinky opiátů vyvolávající dechovou tíseň (odvrácené Naloxonem).

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů se zvýšeným rizikem mají být zváženy výhody sedace vyvolané benzodiazepiny vůči nevýhodám rychlého probuzení. U některých pacientů (např. se srdečními problémy) může být krátce po operaci výhodnější zachování určitého stupně sedace než uvedení do plného vědomí.

Pacienti s epilepsií

Flumazenil se nedoporučuje u pacientů s epilepsií, kteří byli dlouhodobě léčeni benzodiazepiny. Ačkoli flumazenil vykazuje mírný antikonvulzivní účinek, náhlé potlačení protektivního účinku může u epileptiků navodit křeče.

Pacienti se závažným úrazem mozku

U pacientů se závažným úrazem mozku (a/nebo nestabilním nitrolebním tlakem) má být léčba flumazenilem podávána s opatrností, neboť flumazenil antagonizuje účinek benzodiazepinů a může vyvolat zvýšení nitrolebního tlaku, změny prokrvení mozku nebo křeče.

Příznaky z vysazení

U pacientů, kteří byli léčeni vysokými dávkami benzodiazepinů a/nebo byli dlouhodobě léčeni benzodiazepiny (až několik týdnů před podáním flumazenilu), nemá být podávána rychlá injekce vysokých dávek (nad 1 mg) flumazenilu. V takových případech může rychlá injekce vyvolat abstinenční příznaky včetně palpitace, neklidu, úzkosti, emocionální lability a mírné zmatenosti a smyslových poruch.

U pacientů dlouhodobě léčených vysokými dávkami benzodiazepinů je třeba zvážit výhody použití flumazenilu a riziko příznaků z vysazení. Pokud navzdory pečlivému dávkování dojde k příznakům z vysazení, je možno pomalou nitrožilní injekcí podat individuálně titrovanou dávku 5 mg diazepamem nebo 5 mg midazolamem.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů s tělesnou závislostí, chronickým předávkováním benzodiazepiny nebo nejasnými smíšenými intoxikacemi, je třeba prodloužit doporučený 1minutový interval mezi dávkami, neboť úplný nástup účinku jedné dávky může trvat až 10 minut. Podává se nejnižší účinná dávka, čímž se u těchto případů zabrání možnému výskytu symptomů tělesné závislosti nebo křečím.

Zejména v případě smíšené intoxikace benzodiazepiny a cyklickými antidepresivy dochází při podání flumazenilu k exacerbaci některých toxických účinků, jako jsou křeče a srdeční arytmie, vyvolané těmito antidepresivy, ale které se méně rychle objevují při souběžném podávání s benzodiazepiny.

Úzkost

U pacientů, kteří trpí předoperační úzkostí nebo mají v anamnéze chronickou či epizodickou úzkost, má být dávkování flumazenilu pečlivě upraveno.

Pooperační bolest

Je třeba brát ohled na pooperační bolest. Výhodnější může být udržet pacienta v mírné sedaci.

Pediatrická populace:

Vzhledem k možnosti opakované sedace a respirační deprese mají být děti, které byly dříve sedovány midazolamem, monitorovány nejméně 2 hodiny po podání flumazenilu. V případě podání jiných sedativních benzodiazepinů je nutno délku monitorování upravit podle očekávané délky sedace.

Vzhledem k nedostatečným zkušenostem má být flumazenil podáván s opatrností v následujících případech:

- Zrušení sedace u dětí do 1 roku
- Léčba předávkování u dětí
- Oživení novorozenců
- Zrušení sedativních účinků benzodiazepinů použitých k navození anestézie u dětí.

Dokud nebudou k dispozici dostatečné údaje, flumazenil nemá být u dětí do 1 roku (včetně) používán, s výjimkou případů, kdy byla pečlivě zvážena možná rizika pro pacienta (zejména v případě náhodného předávkování) a prospěšnost/výhody podání flumazenilu.

Použití u dětí a dospívajících v jiných indikacích, než je zrušení sedace navozené benzodiazepiny se nedoporučuje, jelikož nejsou k dispozici kontrolované studie. To samé platí pro děti mladší než 1 rok.

Závislost na benzodiazepinech

Flumazenil není doporučen k léčbě závislosti na benzodiazepinech a zvládnutí syndromů protrahovaných příznaků benzodiazepinové abstinence.

Panická porucha

U pacientů s anamnézou panické poruchy byly po použití flumazenilu zaznamenány panické ataky.

Anamnéza závislosti

Vzhledem ke zvýšené četnosti tolerance vůči benzodiazepinům a závislosti u pacientů s alkoholismem, závislostí na léčivech a jinými lékovými závislostmi má být flumazenil v této populaci používán s opatrností.

Porucha jaterní funkce

Eliminace flumazenilu může být opožděna.

Flumazenil Pharmaselect obsahuje přibližně 3,6 mg sodíku na 1 ml injekčního roztoku flumazenilu (18 mg v 5 ml lahvičce, 36 mg v 10 ml lahvičce). To je třeba mít na paměti u pacientů na dietě se sníženým příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů

Flumazenil antagonizuje účinky benzodiazepinů kompetitivní interakcí na úrovni receptorů. Nebenzodiazepinové látky působící na benzodiazepinových receptorech jako agonisté, např. zopiklon, triazolopyridazin atd., jsou také flumazenilem blokovány. Flumazenil však neblokuje

účinek léčivých přípravků, které nepůsobí tímto mechanismem. Interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém nebyly zaznamenány. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při použití flumazenilu u náhodného předávkování, jelikož toxické účinky jiných souběžně užívaných psychotropních léků (zejména tricyklických antidepresiv) se mohou zvýšit při ustupujícím účinku benzodiazepinů.

Farmakokinetika flumazenilu se s podanými benzodiazepiny midazolamem, flunitrazepamem a lormetazepamem nemění. Flumazenil také neovlivňuje farmakokinetiku těchto benzodiazepinů.

Nejsou známy farmakokinetické interakce mezi ethanolem a flumazenilem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Ačkoliv studie na zvířatech neprokázaly přímé či nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod či postnatální vývoj (viz bod 5.3), během těhotenství se vyžaduje opatrnost a pečlivé vyhodnocení poměru rizika a přínosu, jelikož neexistují údaje týkající se možného rizika pro člověka při podávání flumazenilu v těhotenství. Účinky na plod nebyly zkoumány ve studiích na zvířatech. Je třeba zvážit možné výhody použití v těhotenství vůči možným rizikům pro plod.

Kojení:

Není známo, zda flumazenil přechází do mateřského mléka. Je-li flumazenil podáván během kojení, kojení má být přerušeno na 24 hodin.

Fertilita:

viz bod 5.3

Akutní použití:

V akutních situacích parenterální podání flumazenilu není u těhotných a kojících žen kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli jsou pacienti po podání flumazenilu bdělí a při vědomí, mají být upozorněni na nutnost vyvarovat se nebezpečných činností vyžadujících plnou duševní námahu (jako obsluha strojů či řízení vozidel) nejméně po dobu 24 hodin po podání, protože by mohlo dojít k návratu účinku dříve podaných benzodiazepinů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly klasifikovány v okruhu orgánových systémů a četnosti výskytu podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Časté:	Reakce přecitlivělosti, anafylaxe

<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté:	Úzkost*, insomnie, somnolence, emoční labilita
Méně časté:	Strach*
Není známo:	Duševní změny, euforie, neklid, neobvyklý pláč, agresivní reakce, panické záchvaty** Příznaky z vysazení: agitovanost*, úzkost*, emocionální labilita, zmatenost, smyslové poruchy (viz bod 4.4)
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	Bolest hlavy, vertigo, agitovanost*, třes, sucho v ústech, hyperventilace, poruchy řeči, parestázie
Méně časté:	Křeče, záchvaty (zejména u pacientů s epilepsií nebo závažnou poruchou jaterní funkce, hlavně po dlouhodobé léčbě benzodiazepiny nebo při předávkování více léky)
Není známo:	Samovolné pohyby
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	Diplopie, strabismus, zvýšené slzení
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté:	Poruchy sluchu
<i>Srdeční poruchy</i>	
Časté:	Palpitace*
Méně časté:	Tachykardie či bradykardie, extrasystola
<i>Cévní poruchy</i>	
Časté:	Zčervenání, hypotenze, ortostatická hypotenze; tranzitorní hypertenze (při probuzení)
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Méně časté:	Dušnost, kašel, ucpaný nos, bolest na hrudi
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	Nauzea (během anestézie, zejména při souběžném použití s opiáty)
Časté:	Zvracení (během anestézie, zejména při souběžném použití s opiáty), škytavka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Časté:	Pocení
Méně časté:	Bledost
Není známo:	Zčervenání obličeje
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	Únava, bolest v místě vpichu
Méně časté:	Třes
Není známo:	Zvýšené vnímání bolesti, zvýšení hmotnosti, zimnice

*: po rychlé injekci, obecně není léčba nutná

U pacientů dlouhodobě léčených benzodiazepiny může flumazenil vést k abstinčním příznakům. Mezi tyto příznaky mohou patřit: napětí, neklid, úzkost, emocionální labilita, zmatenost, smyslové poruchy, halucinace, třes a křeče.

Rychlá injekce vysokých dávek (více než 1 mg) flumazenilu nemá být podávána u pacientů léčených vysokými dávkami benzodiazepinů a/nebo dlouhodobě léčených (během několika týdnů před podáním flumazenilu) benzodiazepiny. V takovém případě může rychlá injekce vyvolat příznaky z vysazení včetně neklidu, úzkosti, emoční lability a mírné zmatenosti a smyslových poruch (viz bod 4.4.).

**U pacientů s anamnézou panické poruchy může flumazenil vyvolat záchvaty paniky.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u dětí se obecně neliší výrazně od profilu u dospělých. Při použití flumazenilu ke zrušení sedace u dětí se může navíc vyskytnout abnormální pláč, neklid a agresivní reakce.

Hlášení při podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při smíšených intoxikacích, zejména s cyklickými antidepresivy, se při zrušení účinků benzodiazepinů mohou vyskytnout toxické účinky (jako křeče a srdeční arytmie).

Existují velmi omezené zkušenosti s akutním předávkováním flumazenilem u lidí. Neexistuje specifické antidotum flumazenilu.

Léčba předávkování flumazenilem má spočívat v obecných podpurných opatřeních včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Ani v případě podání ve vyšších dávkách, než je doporučováno (až 100 mg i.v.) nebyly zaznamenány příznaky předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidota.

ATC kód: V03AB25

Mechanismus působení

Flumazenil, imidazobenzodiazepinový derivát, je benzodiazepinovým antagonistou, který kompetitivně inhibuje účinky látek, které působí prostřednictvím benzodiazepinových receptorů.

Byla hlášena neutralizace paradoxních reakcí benzodiazepinů.

Farmakodynamické účinky

V experimentech na zvířatech nebyly flumazenilem blokovány účinky látek, které nepůsobily prostřednictvím benzodiazepinového receptoru (např. barbituráty, GABA-mimetika a agonisté

adenosinového receptoru). Nebenzodiazepinová agonisté, např. cyklopyrrolony (zopiklon) a triazolopyridaziny), jsou flumazenilem blokováni. Hypnosedativní účinky benzodiazepinů jsou rychle blokovány (do 1 – 2 minut) po intravenózním podání flumazenilu. V závislosti na rozdílu v délce eliminace mezi agonistou a antagonistou se účinek může po několika hodinách vrátit. Flumazenil může vykazovat slabý agonistický, antikonvulzivní účinek.

Klinická účinnost a bezpečnost

U zvířat vyvolal flumazenil po dlouhodobém podávání symptomy z náhlého vysazení, včetně křečí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Flumazenil, slabá lipofilní báze. Flumazenil je přibližně z 50 % vázán na proteiny krevní plazmy, dvě třetiny z tohoto množství jsou vázány na albumin. Flumazenil je rozsáhle distribuován v extravaskulárním prostoru. Jeho plazmatická koncentrace během distribuční fáze klesá s poločasem 4 - 5 minut. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) je 0,9 - 1,1 l/kg.

Biotransformace

Primární eliminační cestou flumazenilu je jaterní metabolismus. Derivát ve formě karboxylové kyseliny je hlavním metabolitem flumazenilu nalézáným v plazmě (ve volné formě) a v moči (ve volné i konjugované formě).

Ve farmakologických testech bylo prokázáno, že tento metabolit není aktivní jako agonista ani jako antagonist benzodiazepinů.

Eliminace

Do moči se nevyklučuje téměř žádný nezměněný flumazenil. To svědčí o kompletní metabolické degradaci léčivé látky v těle. Radioaktivně značený flumazenil byl kompletně vyloučen do 72 hodin, přičemž 90-95 % celkové radioaktivity bylo zjištěno v moči a ve stolici 5-10 %. Eliminace je rychlá, jak ukazuje krátký poločas 40 až 80 minut. Celková plazmatická clearance flumazenilu je 0,8 až 1,0 l/hod/kg a prakticky celá připadá na jaterní metabolismus.

Farmakokinetika flumazenilu je v terapeutickém rozmezí až do 100 mg úměrná dávce.

Příjem potravy během intravenózní infuze flumazenilu má za následek 50% zvýšení jeho clearance, pravděpodobně z důvodu zvýšení portálního oběhu spojeného s trávením.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší lidé

Farmakokinetika flumazenilu u starších lidí se neliší od dospělých.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou jaterní funkce je poločas flumazenilu prodloužen (zvýšení o 70 – 210 %) a jeho celková clearance redukována (57 až 74 %) ve srovnání s hodnotami zjištěnými u zdravých jedinců.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika flumazenilu se neliší u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na hemodialýze ve srovnání se zdravými jedinci.

Pediatrická populace

Poločas flumazenilu u dětí starších 1 roku je o něco kratší a více proměnný než u dospělých, jeho průměrná hodnota je 40 minut (obecně kolísá od 25 do 75 minut). Clearance a distribuční objem korigované s ohledem na tělesnou hmotnost jsou ve stejném rozmezí jako u dospělých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Expozice flumazenilu během pozdních stádií těhotenství, při porodu a po porodu vedla u potkaních mláďat k behaviorálním změnám a zvýšení hustoty benzodiazepinových receptorů v hipokampu. Tyto nálezy nejsou považovány za relevantní, je-li přípravek používán krátkodobě, tak jak je doporučeno.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu,
kyselina octová 1%,
chlorid sodný,
roztok hydroxidu sodného 1%,
voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky kromě přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření:
Po prvním otevření má být přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění:
Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na 24 hodin při 25 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Papírové krabičky obsahující 5 nebo 10 ampulí (bezbarvé sklo typu I, OPC (one point cut) ampule s modrou tečkou) obsahující 5 ml/10 ml injekčního roztoku/koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Veškerý nespotřebovaný roztok musí být zlikvidován.

Pokud má být flumazenil podán infuzí, musí být před infuzí naředěn. Flumazenil má být naředěn pouze fyziologickým roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), 5% roztokem glukózy (50 mg/ml) nebo Ringerovým roztokem (8,6 g NaCl, 0,3 g KCl a 0,33 g CaCl₂/l).

Kompatibilita mezi flumazenilem a jinými injekčními roztoky nebyla stanovena.

Intravenózní infuzní roztoky mají být po 24 hodinách zlikvidovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH

Ernst-Melchior-Gasse 20, 1020 Vídeň, Rakousko

Tel.: + 431- 7860386-0

Fax: + 431- 7860386-20

E-mail: medical@pharmaselect.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

19/171/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 2. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 8. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2017