

뉴질랜드 데이터 시트

1. 제품명

DBL™ 플루마제닐 주사

2. 정성 및 양적 구성

앰플은 수용액(정맥 투여용)에 0.1 mg/mL 플루마제닐과 다음 성분을 포함합니다. DBL Flumazenil 주입은 0.5 mg/5 mL 및 1 mg/10 mL 앰플로 제공됩니다.

부형제의 전체 목록은 섹션 6.1을 참조하십시오.

3. 의약품 형태

DBL Flumazenil Injection은 pH 4.0으로 조정된 무색 내지 거의 무색의 투명한 액체입니다.

주사용 솔루션.

4. 임상 세부 사항

4.1 치료 적응증

DBL Flumazenil Injection은 급성 벤조디아제핀 효과(과량투여 또는 치료)의 역전을 위해 입원 환자에게 사용하도록 지정되었습니다. 입원 환자는 플루마제닐의 영향을 받는 동안 병원에 입원하여 입원 치료를 받고 전문적인 관찰을 계속 받고 있는 환자입니다. 외래 환자나 단기 입원 환자에게는 사용하지 마십시오. 진단용으로 사용할 수 없습니다.

4.2 용량 및 투여 방법

DBL Flumazenil Injection은 마취 전문의 또는 경험이 풍부한 의사가 정맥 주사해야 합니다.

투여량은 의도된 효과에 대해 적정해야 합니다. 일부 벤조디아제핀계 약물의 작용 지속 시간은 DBL Flumazenil 주사제의 작용 시간을 초과할 수 있으므로 각성 후 진정이 재발하는 경우 반복 투여가 필요할 수 있습니다.

DBL Flumazenil Injection의 사용은 금단 증상을 유발할 위험과 균형을 이루어야 합니다(섹션 4.4 참조). 수술 후 초기에 진정 정도를 유지하는 것이 바람직함을 고려해야 합니다.

DBL Flumazenil 주입은 주입을 위해 포도당 5% 물 또는 0.9% NaCl로 희석할 수 있으며 다른 소생술 절차와 동시에 사용할 수도 있습니다. 미생물 오염 위험을 줄이기 위해 주입 후 가능한 한 빨리 주입을 시작해야 합니다.

준비. 주입은 준비 후 24시간 이내에 완료되어야 하며 모든 잔류물은 폐기해야 합니다.

DBL Flumazenil Injection은 한 명의 환자에게만 사용할 수 있습니다. 남은 내용물은 모두 버리십시오.

치료 용량에서 벤조디아제핀 효과의 역전(마취 또는 진정)

권장되는 초기 용량은 15초 이내에 0.2mg을 정맥내 투여하는 것입니다. 1차 정맥투여 후 60초 이내에 원하는 의식의 정도에 도달하지 못하면 2차 0.1mg을 주입할 수 있으며 필요한 경우 60초 간격으로 총 1mg까지 투여할 수 있다. 통상적인 용량은 0.3-0.6 mg이나, 투여되는 벤조디아제핀의 용량 및 효과 지속 기간 및 환자 특성에 따라 개별 요구 사항이 상당히 다를 수 있습니다.

어린이 > 1세(섹션 4.4 참조)

권장되는 초기 용량은 0.01mg/kg(또는 최대 0.2mg 중 더 낮은 값)으로 15초에 걸쳐 정맥내 투여합니다. 60초 동안 기다린 후에도 원하는 수준의 의식이 얻어지지 않으면 0.01 mg/kg(또는 0.2 mg까지 중 더 낮은 것)을 추가로 주사하고 필요한 경우 60초 간격으로 최대 총 용량까지 반복할 수 있습니다. 0.05 mg/kg 또는 1 mg 중 더 낮은 것. 용량은 환자의 반응에 따라 개별화되어야 합니다. 플루마제닐 투여 후 적어도 2시간 동안 환자를 관찰해야 한다. 재진정을 위해 소아에게 플루마제닐을 반복 투여했을 때의 안전성과 유효성에 대한 데이터는 없습니다.

플루마제닐을 사용할 때 진정 및 불안 완화의 빠른 역전의 잠재적 영향과 금단 증상을 유발할 위험을 고려해야 합니다. 중환자실에서와 같이 장기간 진정제의 역전을 위한 플루마제닐의 안전성과 효능은 연구되지 않았습니다.

과량투여 시 벤조디아제핀 효과의 역전, 알려지거나 의심되는

권장되는 초기 정맥내 용량은 0.3mg입니다. 60초 이내에 원하는 의식 수준에 도달하지 못하면 환자가 깨어날 때까지 또는 총 2mg까지 플루마제닐을 반복적으로 주입할 수 있습니다. 졸음이 재발하는 경우 0.1~0.4mg/시간의 정맥내 주입이 유용한 것으로 나타났습니다. 주입 속도는 원하는 각성 수준까지 개별적으로 조정해야 합니다.

플루마제닐을 반복 투여한 후에도 의식이나 호흡 기능이 유의하게 개선되지 않으면 비벤조디아제핀 병인을 가정해야 합니다.

중환자실에서 고용량의 벤조디아제핀 및/또는 장기간 치료를 받은 환자에게 천천히 투여되는 플루마제닐의 개별 적정 주사는 금단 증후군을 일으키지 않아야 합니다. 예상치 못한 증상이 발생하면 디아제팜 또는 미다졸람을 환자 반응에 따라 조심스럽게 정맥내 적정할 수 있습니다(섹션 4.4 참조).

간장애

플루마제닐은 주로 간에서 대사되기 때문에 간 기능이 손상된 환자에서는 신중한 용량 적정이 권장됩니다.

4.3 금기 사항

Flumazenil은 약물에 과민증이 있는 것으로 알려진 환자에게 금기입니다.

플루마제닐은 잠재적으로 생명을 위협하는 상태(예: 두개내압 또는 간질 지속 상태)의 조절을 위해 벤조디아제핀을 투여받은 환자에게 금기입니다.

벤조디아제핀과 순환 항우울제의 혼합 중독에서 항우울제의 독성은 벤조디아제핀 보호 효과로 가려질 수 있습니다. 삼환계/사환계 약물 중독의 자율성(항콜린성), 신경계(운동 이상) 또는 심혈관 증상이 있는 경우 벤조디아제핀 효과를 역전시키기 위해 플루마제닐을 사용해서는 안 됩니다.

4.4 사용에 대한 특별 경고 및 주의 사항

Flumazenil은 동물에서 벤조디아제핀의 영향을 차단하고 고용량에서 벤조디아제핀 중단을 촉진할 수 있습니다(섹션 5.1 및 섹션 4.8 참조).

이 약은 벤조디아제핀 의존성이 알려졌거나 의심되는 환자 또는 치료 전 몇 주 동안 고용량의 벤조디아제핀으로 치료받은 환자에게 신중하게 투여해야 합니다. 이러한 경우 벤조디아제핀 효과의 역전은 금단 증상이나 경련을 유발할 수 있습니다. 용량의 적정은 이러한 위험을 줄이는 데 도움이 될 수 있습니다. 예상치 못한 금단 증상이 있는 경우 디아제팜 5mg 또는 미다졸람 5mg을 천천히 정맥 주사해야 합니다.

Flumazenil은 다중 약물 과다 복용에서 benzodiazepines의 보호 효과를 제거할 수 있습니다. 알려진 부정맥 유발 약물 과량 투여가 있는 상태에서 플루마제닐을 투여한 후 빈맥성 부정맥(병인이 불명확함)이 여러 보고되었습니다. 이전에 벤조디아제핀으로 치료한 간질 환자의 경련이 발생할 수 있습니다.

플루마제닐 사용 후 재진정, 호흡 억제 또는 기타 잔류 벤조디아제핀 효과의 가능성을 고려해야 합니다. 이러한 환자는 사용하는 벤조디아제핀의 용량 및 효과 지속 기간에 따라 적절한 기간 동안 모니터링해야 합니다. 기저 간장애가 있는 환자는 벤조디아제핀 효과가 지연될 수 있으므로 장기간의 관찰 기간이 필요할 수 있습니다.

중환자실에서 장기간/과다진정 중단을 위한 플루마제닐의 사용은 임상 경험이 상대적으로 부족하기 때문에 권장되지 않습니다.

Flumazenil은 소생술 장비와 합병증을 처리하기 위한 전문 지식을 즉시 사용할 수 없는 환경에서 의식이 없는 환자를 평가하는 일상적인 경험적 수단으로 사용되어서는 안 됩니다.

두부 손상(및/또는 불안정한 두개내압)이 있는 환자는 벤조디아제핀의 효과를 역전시키기 위해 플루마제닐로 치료한 환자에서 두개내압이 상승할 수 있습니다. 게다가,

플루마제닐은 벤조디아제핀을 투여받는 두부 손상 환자에서 경련을 일으키거나 뇌혈류를 변화시킬 수 있습니다.

장기간 벤조디아제핀 치료를 받은 간질 환자에게 플루마제닐의 사용은 권장되지 않습니다. 플루마제닐은 약간의 고유한 항경련 효과를 나타내지만 벤조디아제핀 작용제의 보호 효과를 갑자기 억제하면 간질 환자에서 경련을 일으킬 수 있습니다.

플루마제닐을 신경근 차단제와 함께 사용하는 경우, 신경근 차단제의 효과가 완전히 역전될 때까지 주사해서는 안 됩니다.

플루마제닐 투여 전 몇 주 이내에 종료되는 벤조디아제핀에 고용량 및/또는 장기간 노출된 환자에서 플루마제닐의 빠른 주입은 초조, 불안, 정서적 불안정 및 경미한 혼란과 같은 금단 증상을 유발할 수 있으므로 피해야 합니다. 감각 왜곡.

Flumazenil은 benzodiazepine 의존의 치료나 장기간의 benzodiazepine 금단 증후군의 치료로 권장되지 않습니다.

수술 종료 시 마취에 사용하는 경우 말초 근육 이완제의 효과가 사라지기 전에 플루마제닐을 주입해서는 안 됩니다.

소아 인구

미다졸람으로 다양한 절차(예: GI 내시경 및 기관지 내시경 검사)를 받은 후 체중 기반 적정 용량(섹션 4.2 참조)을 받은 1~17세 어린이(n = 107)를 대상으로 한 통제되지 않은 단일군 연구가 수행되었습니다. 초조함과 공격적인 반응은 각각 3%와 2%의 어린이에게서 나타났습니다. 27명의 어린이 하위 집합의 약동학 데이터는 약동학 매개변수에서 높은 변동성을 보여주었지만 평균 제거율은 성인의 과거 대조군 데이터와 유사했습니다.

플루마제닐은 1세 미만의 소아에서 의식 진정의 역전, 소아의 과량 투여 관리, 신생아의 소생 및 전신 마취 유도에 사용되는 벤조디아제핀의 진정 효과의 역전을 위해 주의해서 사용해야 합니다. 경험은 제한적이기 때문에 어린이(섹션 4.2 참조).

4.5 다른 의약품과의 상호작용 및 기타 상호작용 형태

Flumazenil은 수용체 수준에서 경쟁적 상호작용을 통해 benzodiazepines의 중추 효과를 차단합니다. 조피클론(zopiclone), 트리아졸로피리다진(triazolopyridazines) 등과 같은 벤조디아제핀 수용체에 대한 비벤조디아제핀 작용제의 효과도 플루마제닐에 의해 차단된다. 다른 CNS 억제제와의 상호작용은 관찰되지 않았습니다.

벤조디아제핀의 약동학은 길항제인 플루마제닐이 있는 경우에도 변하지 않으며 그 반대의 경우도 마찬가지입니다.

플루마제닐에 의한 벤조디아제핀 효과의 역전으로 과량 복용한 다른 약물(특히 순환 항우울제)의 독성 영향(경련 및 심장 부정맥 등)이 나타날 수 있으므로 혼합 약물 과량 투여의 경우 플루마제닐을 사용할 때 특별한 주의가 필요합니다.

에탄올과 플루마제닐 사이에는 약동학적 상호작용이 없습니다.

4.6 불임, 임신 및 수유

비옥

고용량의 플루마제닐을 사용한 동물 연구에서는 생식 능력 손상의 증거가 나타나지 않았습니다.

임신

카테고리 B3

이 범주는 기형 빈도의 증가 또는 인간 태아에 대한 기타 직간접적인 유해 영향이 관찰되지 않고 제한된 수의 임신부와 가임기 여성만 복용한 약물을 지정합니다. 동물을 대상으로 한 연구에서 태아 손상의 발생이 증가했다는 증거가 나타났으며, 인간에서는 그 중요성이 불확실한 것으로 간주됩니다.

인간 임신에 대한 플루마제닐의 안전성은 확립되지 않았습니다. 따라서 임신 중 약물 치료의 이점과 태아에 대한 위험을 비교해야 합니다.

기관 형성 기간 동안 최대 150 mg/kg/day의 플루마제닐을 경구 투여한 임신한 랫드 또는 토끼에서 초기형성의 증거는 관찰되지 않았습니다. 이러한 용량은 AUC를 기반으로 하는 최대 권장 정맥 내 용량 2mg에서 임상 노출의 > 300~1700배를 나타냅니다. 토끼에서 50 mg/kg/day 이상의 경구 투여량(AUC 기준, 임상 노출의 500배 초과)에서 배아독성(흡수 증가)이 관찰되었습니다.

무영향 용량은 15 mg/kg/day(임상 노출의 170배, AUC).

동물 생식 연구에서 인간의 반응을 항상 예측할 수 있는 것은 아니므로 임신 중에 분명히 필요한 경우에만 플루마제닐을 사용해야 합니다.

젖 분비

플루마제닐이 모유로 배설되는지 여부가 알려져 있지 않기 때문에 수유부에게 플루마제닐을 투여하기로 결정할 때 주의를 기울여야 한다.

임신 후기부터 이유까지 125mg/kg/day의 플루마제닐을 임신한 랫드에 경구 투여하면 새끼 생존 감소, 새끼 간 중량 증가 및 신체 발달 지연(앞니 맹출 및 귀 열림 지연)이 나타났습니다. 이 용량은 AUC를 기반으로 한 최대 권장 용량 2mg에서 임상 노출의 300배 이상을 나타냅니다. 무영향 용량은 25mg/kg/day(사용 가능한 AUC 데이터를 기반으로 한 임상 노출의 65배)였습니다.

응급 상황에서 플루마제닐의 비경구 투여는 수유 중 금기가 아닙니다.

4.7 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

진정 및 졸음이 나타날 수 있으므로 투여 후 처음 24시간 동안 완전한 정신 경계를 요하는 위험한 활동(위험한 기계 작동 또는 자동차 운전과 같은)에 참여하지 않도록 환자에게 경고해야 합니다.

4.8 바람직하지 않은 영향

Flumazenil은 전신적으로나 국소적으로 내약성이 우수했습니다. 플루마제닐의 임상 시험에서 메스꺼움 및/또는 구토가 보고되었습니다. 이것은 역마취를 위해 플루마제닐을 단일 고용량으로 투여하고 마취 성분으로 아편유사제 및 기타 마취제를 사용할 때 더 자주 발생했습니다. 이러한 반응은 자원자 연구에서 또는 진정을 위해 벤조디아제핀만을 단독으로 사용했을 때 드물게 발생했습니다.

아나필락시스를 포함한 과민 반응이 관찰되었습니다.

드물게 보고된 이상반응으로는 현기증, 현기증, 불안, 심계항진, 두려움, 우울한 기분, 동요가 있거나 없는 눈물이 포함됩니다. 이것은 마취의 역전과 관련이 있을 수 있습니다.

간질이나 중증의 간장애로 고통받는 것으로 알려진 환자, 특히 벤조디아제핀을 장기간 투여한 후 또는 혼합 약물 과다복용의 경우 발작이 보고되었습니다.

특히 순환 항우울제와 혼합 약물 과량 투여의 경우, 플루마제닐에 의한 벤조디아제핀 효과의 역전과 함께 독성 효과(예: 경련 및 심장 부정맥)가 나타날 수 있습니다.

플루마제닐 투여 전 몇 주 이내에 종료되는 벤조디아제핀에 장기간 노출된 환자에서 플루마제닐을 신속하게 주사한 후 금단 증상이 나타날 수 있습니다.

Flumazenil은 공황 장애의 병력이 있는 환자에서 공황 발작을 유발하는 것으로 보고되었습니다.

의심되는 이상반응 보고

의약품 허가 후 의심되는 이상반응을 보고하는 것이 중요합니다. 이를 통해 약의 유익성/위해성 균형을 지속적으로 모니터링할 수 있습니다. 의료 전문가는 의심되는 부작용을 보고해야 합니다.

<https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/>.

4.9 과다 복용

사람에게 플루마제닐을 사용한 급성 과량투여 경험은 매우 제한적입니다.

플루마제닐 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없습니다. 플루마제닐 과량투여의 치료는 활력징후 모니터링과 환자의 임상상태 관찰을 포함한 일반적인 보조적 조치로 구성되어야 한다.

100mg을 정맥내 투여한 경우에도 과량투여의 증상은 관찰되지 않았다. 작용제에 기인하는 금단 증상에 대해서는 4.4절을 참조하십시오.

과다 복용 관리에 대한 조언은 0800 POISON(0800 764766)으로 국립 독극물 센터에 문의하십시오.

5. 약리학적 특성

5.1 약력학적 특성

행동의 메커니즘

이미다조벤조디아제핀인 플루마제닐은 벤조디아제핀 길항제로서 경쟁적 억제에 의해 벤조디아제핀 수용체를 통해 작용하는 약제의 중추효과를 특이적으로 차단한다. 동물 실험에서 벤조디아제핀 수용체에 친화성을 나타내지 않는 화합물(예: 바르비투레이트, 에탄올, 메프로바메이트, GABA 모방체, 아데노신 수용체 작용제 및 기타 제제)의 효과는 플루마제닐에 의해 영향을 받지 않았지만, 벤조디아제핀 수용체의 비벤조디아제핀 작용제(예: 사이클로피롤론)(예: zopiclone) 및 triazolopyridazines는 차단되었습니다.

Flumazenil은 benzodiazepines의 중추 진정 효과를 역전시킵니다.

최면 진정제 벤조디아제핀 효과는 플루마제닐 정맥주사 후(1~2분) 빠르게 역전되며 반감기 및 작용제와 길항제의 용량 비율에 따라 다음 몇 시간 이내에 점진적으로 다시 나타날 수 있습니다.

Flumazenil은 고용량에서도 잘 견딥니다.

Flumazenil은 약간의 약한 고유 작용제(예: 항경련제) 활성을 가질 수 있습니다.

몇 주에 걸쳐 고용량의 벤조디아제핀으로 전처리한 동물에서 플루마제닐은 발작을 포함한 금단 증상을 유발했습니다. 성인 인간 피험자에서도 유사한 효과가 나타났습니다.

5.2 약동학적 특성

흡수

플루마제닐의 약동학은 치료 범위(최대 100mg) 내 및 이상에서 용량 비례적입니다.

분포

약한 친유성 염기인 Flumazenil은 혈장 단백질에 약 50% 결합됩니다. 알부민은 혈장 단백질 결합의 2/3를 차지합니다. Flumazenil은 혈관 외 공간에 광범위하게 분포되어 있습니다. 플루마제닐의 유통 단계는 약 4분입니다.

정상 상태에서의 평균 분포 부피($V_{ss} = 0.95 \text{ L/kg}$)는 구조적으로 관련된 벤조디아제핀의 분포에 가깝고 약물의 조직 결합 및/또는 분할을 나타냅니다.

생체 변형

Flumazenil은 간에서 광범위하게 대사됩니다. 카르복실 산은 인간 소변의 주요 대사 산물로 유리 및 결합 형태로 확인되었습니다. 약리학적 시험에서 이 주요 대사산물은 벤조디아제핀 작용제 또는 길항제로서 불활성이었다.

제거

플루마제닐의 평균 제거 반감기는 53분입니다.

Flumazenil은 거의 완전히(99%) nonrenally 제거됩니다. 실질적으로 변하지 않은 플루마제닐은 소변으로 배설되지 않아 약물의 완전한 대사 분해를 시사합니다. 방사성 표지 약물의 제거는 본질적으로 72시간 이내에 완료되며 방사능의 90~95%는 소변에, 5~10%는 대변에 나타납니다. 40~80분의 짧은 제거 반감기로 알 수 있듯이 제거가 빠릅니다. Flumazenil의 총 혈장 청소율은 평균 1L/min이며 거의 전적으로 간 청소율에 기인할 수 있습니다. 낮은 신장 청소율은 사구체 여과 후 약물의 효과적인 재흡수를 시사합니다.

플루마제닐을 정맥내 주입하는 동안 음식을 섭취하면 청소율이 50% 증가하는데, 이는 대부분 식사에 수반되는 간 혈류 증가로 인한 것입니다.

벤조디아제핀 미다졸람, 플루니트라제팜 또는 로메타제팜과 함께 투여했을 때, 플루마제닐의 기본 약동학적 매개변수는 영향을 받지 않았습니다.

특수 집단의 약동학

간 기능 장애가 있는 환자에서 플루마제닐의 제거 반감기는 건강한 대상보다 더 길고(중등도 장애에서 1.3시간, 중증 장애 환자에서 2.4시간) 총 체내 청소율이 낮습니다. 중등도에서 중증의 간장애 환자에서 플루마제닐의 청소율은 57~74% 감소하고 제거 반감기는 최대 2배까지 연장되는 것으로 나타났습니다.

플루마제닐의 약동학은 고령자, 혈액투석 또는 신부전에서 유의한 영향을 받지 않는다.

1세 이상의 소아에서 제거 반감기는 성인보다 더 다양하며 평균 40분이며 일반적으로 20분에서 75분입니다. 체중에 대해 정규화된 분포의 공간과 부피는 성인에서 볼 수 있는 것과 같은 범위에 있습니다.

5.3 전임상 안전성 데이터

유전독성

Flumazenil은 세균에서 돌연변이를 유발하지 않았습니다(*살모넬라 티피무리움* 또는 *사카로마이세스 세레비지아*) 또는 포유동물(V79) 세포 시험관 내 인간 림프구에서 염색체 이상 없음 시험관 내 또는 쥐의 소핵 생체 내. Flumazenil은 쥐의 간세포에서 예정에 없던 DNA 합성을 약간 증가시켰습니다. 시험관 내 반면 마우스 생식 세포에서는 DNA 복구 유도가 관찰되지 않았습니다. 생체 내.

발암성

플루마제닐의 발암 가능성에 대한 장기간의 동물 연구는 수행되지 않았습니다.

생식 및 발달 독성

플루마제닐은 최대 125mg/kg/일의 경구 용량에서 암컷 및 수컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았습니다(AUC를 기반으로 한 최대 권장 정맥내 용량 2mg에서 임상 노출의 300배 초과).

6. 제약 특정 성분

6.1 부형제 목록

- 에데트산나트륨
- 아세트산
- 염화나트륨
- 수산화 나트륨
- 주사용수

6.2 비호환성

이 약은 아래의 약품 외에 다른 약과 혼합하여서는 아니 된다.

DBL Flumazenil 주입은 주입을 위해 포도당 5% 물 또는 0.9% NaCl로 희석할 수 있으며 다른 소생술 절차와 동시에 사용할 수도 있습니다. 주입은 준비 후 24시간 이내에 완료되어야 하며 모든 잔류물은 폐기해야 합니다.

6.3 유통 기한

제조일로부터 24개월.

6.4 보관 시 특별한 주의사항

25°C 이하에서 보관하십시오.

6.5 용기의 성질 및 내용물

DBL 플루마제닐 주사 0.5 mg/5 mL 5 x 5mL 앰플(유리)

DBL 플루마제닐 주사 1 mg/10 mL 5 x 10mL 앰플(유리)

모든 팩 크기가 판매되는 것은 아닙니다.

6.6 폐기를 위한 특별 예방 조치

사용하지 않은 약품이나 폐기물은 현지 요구 사항에 따라 폐기해야 합니다.

7. 진료 일정

처방약

8. 스폰서

화이자 뉴질랜드 제한

사서함 3998

오클랜드 1140, 뉴질랜드

무료 전화번호: 0800 736 363

9. 최초 승인 날짜

2007년 3월 15일

10. 본문 개정일

2020년 7월 27일

변경사항 요약표

섹션이 변경됨	새로운 정보 요약
2, 4.2, 4.6, 5.2, 6.1, 6.2, 6.5, 8	사소한 편집 변경 사항. Medsafe 데이터 시트 템플릿 요구 사항에 적합한 텍스트, 소제목 입력 및 텍스트 수정이 포함됩니다. 정보 삭제가 필요하지 않습니다.
4.2	용량 적정에 대한 권장 사항을 포함하고 개별 요구 사항에 대한 텍스트를 확장합니다. 재진정을 위한 어린이의 사용에 관한 정보를 포함하십시오. 과량투여 시 벤조디아제핀 효과의 역전 아래에 확장된 텍스트가 포함되었습니다. 간 장애 환자에 대한 하위 섹션 및 권장 사항을 포함합니다.
4.4	간 장애 환자에 대한 권장 사항을 포함합니다. 1세 미만 어린이의 사용에 관한 주의사항이 포함되어 있습니다.
4.5	확장된 텍스트가 포함되어 있으며 에탄올과의 상호 작용에 대한 정보가 있습니다.

4.6	생식력 및 동물 연구에 관한 정보가 업데이트되었습니다. 수유 중 투여에 관한 확장된 정보.
4.8	아나필락시스를 포함한 과민 반응이 포함됩니다.
4.9	과다 복용에 관한 확장된 텍스트가 포함되었습니다.
5.2	신진대사 및 제거 반감기에 관한 확장된 텍스트.
6.2	다른 약과의 혼합에 관한 텍스트가 포함되어 있습니다.