

YENİ ZELANDA BİLGİ FORMU

1. ÜRÜN ADI

DBL™ Flumazenil Enjeksiyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Ampuller, sulu çözelti içinde 0.1 mg/mL flumazenil (intravenöz uygulama için) ve ayrıca şu bileşenleri içerir: pH 4.0'a ayarlanmış enjeksiyonluk su içinde disodyum edetat, asetik asit, sodyum klorür, sodyum hidroksit. DBL Flumazenil Enjeksiyon, 0,5 mg/5 mL ve 1 mg/10 mL ampuller halinde mevcuttur.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

DBL Flumazenil Enjeksiyon, pH 4.0'a ayarlanmış, renksiz ila neredeyse renksiz berrak bir sıvıdır.

Enjeksiyon için çözüm.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DBL Flumazenil Enjeksiyon, akut benzodiazepin etkilerinin (aşırı doz veya terapötik) tersine çevrilmesi için hastanede yatan hastalarda kullanım için endikedir. Hastanede yatan hastalar, flumazenilin etkisi altındayken hastaneye kaldırılan, yatarak tedavi gören ve sürekli profesyonel gözlem altında olan hastalardır. Ayakta veya kısa süreli hastalarda kullanılmamalıdır. Teşhis olarak kullanılmamalıdır.

4.2 Doz ve uygulama yöntemi

DBL Flumazenil Enjeksiyon bir anestezi uzmanı veya deneyimli bir doktor tarafından intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Doz, amaçlanan etki için titre edilmelidir. Bazı benzodiazepinlerin etki süresi DBL Flumazenil Enjeksiyonunun etki süresini aşabileceğinden, uyandıktan sonra sedasyon tekrar ederse dozların tekrarlanması gerekebilir.

DBL Flumazenil Enjeksiyonunun kullanımı, yoksunluk semptomlarını hızlandırma riskine karşı dengelenmelidir (bkz. bölüm 4.4). Erken postoperatif dönemde bir dereceye kadar sedasyonun korunmasının istenmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

DBL Flumazenil Enjeksiyon su içinde %5 glukoz veya infüzyon için %0,9 NaCl ile seyreltilebilir ve diğer resüsitatif prosedürlerle eş zamanlı olarak da kullanılabilir. Mikrobiyal kontaminasyon tehlikelerini azaltmak için, infüzyondan sonra mümkün olan en kısa sürede infüzyona başlanmalıdır.

hazırlık. İnfüzyon, hazırlandıktan sonraki 24 saat içinde tamamlanmalı ve kalıntılar atılmalıdır.

DBL Flumazenil Enjeksiyon sadece bir hastada kullanım içindir. Kalan içeriği atın.

Terapötik dozlarda (anestezi veya sedasyon) benzodiazepin etkilerinin tersine çevrilmesi

Önerilen başlangıç dozu, 15 saniye içinde intravenöz olarak uygulanan 0.2 mg'dır. İlk intravenöz uygulamadan sonraki 60 saniye içinde istenilen bilinç düzeyine ulaşılmazsa, ikinci doz 0.1 mg enjekte edilebilir ve gerektiğinde 60 saniye aralıklarla toplam 1 mg'a kadar tekrarlanabilir. Normal doz 0,3 ila 0,6 mg'dır, ancak uygulanan benzodiazepinin dozuna ve etki süresine ve hasta özelliklerine bağlı olarak bireysel gereksinimler önemli ölçüde değişebilir.

Çocuklar > 1 yaş(bkz. bölüm 4.4)

Önerilen başlangıç dozu, 15 saniye boyunca intravenöz olarak uygulanan 0.01 mg/kg'dır (veya 0.2 mg'a kadar, hangisi daha düşükse). 60 saniye bekledikten sonra istenilen bilinç düzeyine ulaşılmazsa, 0.01 mg/kg'lık (veya 0.2 mg'a kadar, hangisi daha düşükse) ilave enjeksiyonlar uygulanabilir ve gerektiğinde 60 saniyelik aralıklarla maksimum toplam doza kadar tekrarlanabilir. 0,05 mg/kg veya 1 mg, hangisi daha düşükse. Doz, hastanın yanıtına göre bireyselleştirilmelidir. Flumazenil ile tedaviden sonra hastalar en az 2 saat gözlemlenmelidir. Yeniden sedasyon için çocuklara flumazenilin tekrarlanan uygulamasının güvenliği ve etkinliği hakkında hiçbir veri mevcut değildir.

Flumazenil kullanırken, sedasyon ve anksiyolizin hızla tersine çevrilmesinin potansiyel etkisi ve yoksunluk semptomlarını hızlandırma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde olduğu gibi uzun süreli sedasyonun tersine çevrilmesi için flumazenilin güvenliği ve etkinliği araştırılmamıştır.

Bilinen veya şüphelenilen aşırı dozda benzodiazepin etkilerinin tersine çevrilmesi

Önerilen başlangıç intravenöz dozu 0.3 mg'dır. 60 saniye içinde istenen bilinç derecesi elde edilemezse, flumazenil hasta uyanana kadar veya toplam 2 mg'a kadar art arda enjekte edilebilir. Uyuşukluk tekrar ederse, 0.1 ila 0.4 mg/saat intravenöz infüzyonun faydalı olduğu gösterilmiştir. İnfüzyon hızı, istenen uyarılma düzeyine kadar bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Tekrarlayan flumazenil dozlarından sonra bilinçte veya solunum fonksiyonunda anlamlı bir iyileşme sağlanamazsa, benzodiazepin dışı bir etiyoloji varsayılmalıdır.

Yoğun bakım ünitesinde, yüksek dozlarda benzodiazepinlerle ve/veya uzun sürelerle tedavi edilen hastalarda, yavaş uygulanan bireysel olarak titre edilen flumazenil enjeksiyonları yoksunluk sendromlarına neden olmamalıdır. Beklenmeyen semptomlar ortaya çıkarsa, diazepam veya midazolam hasta yanıtına göre intravenöz olarak dikkatle titre edilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Flumazenil esas olarak karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli doz titrasyonu önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Flumazenil, ilaca karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Flumazenil, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumun kontrolü için benzodiazepin verilen hastalarda kontrendikedir (örn. kafa içi basıncının kontrolü veya status epileptikus).

Benzodiazepinler ve siklik antidepresanlar ile karışık zehirlenmelerde, antidepresanların toksisitesi koruyucu benzodiazepin etkileri ile maskelenebilir. Trisiklikler/tetrasiklikler ile şiddetli zehirlenmenin otonomik (antikolinerjik), nörolojik (motor anormallikler) veya kardiyovasküler semptomlarının varlığında, flumazenil benzodiazepin etkilerini tersine çevirmek için kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Flumazenil, hayvanlarda benzodiazepinlerin etkilerini bloke eder ve yüksek dozlarda benzodiazepin kesilmesini hızlandırabilir (ayrıca bkz. bölüm 5.1 ve bölüm 4.8).

Flumazenil, benzodiazepin bağımlılığı olduğu bilinen veya şüphelenilen ya da tedaviden önceki haftalarda yüksek doz benzodiazepinler ile tedavi edilmiş hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Bu gibi durumlarda, benzodiazepin etkilerinin tersine çevrilmesi, yoksunluk semptomlarını veya konvülsiyonları hızlandırabilir. Dozun titrasyonu bu riski azaltmaya yardımcı olabilir. Beklenmeyen yoksunluk belirtileri durumunda, 5 mg diazepam veya 5 mg midazolamın yavaş intravenöz enjeksiyonu yapılmalıdır.

Flumazenil, çoklu ilaç doz aşımında benzodiazepinlerin koruyucu etkisini ortadan kaldırabilir. Bilinen aritmojenik ilaç doz aşımı varlığında flumazenil uygulamasını takiben birkaç taşiaritmi (patogenezi belirsiz) bildirilmiştir. Daha önce benzodiazepinlerle tedavi edilen epileptiklerde konvülsiyonlar meydana gelebilir.

Flumazenil kullanımını takiben resedasyon, solunum depresyonu veya diğer kalıntı benzodiazepin etkileri olasılığı dikkate alınmalıdır. Bu hastalar, kullanılan benzodiazepin dozuna ve etki süresine bağlı olarak uygun bir süre boyunca izlenmelidir. Altta yatan karaciğer yetmezliği olan hastalarda gecikmiş benzodiazepin etkileri görülebileğinden, daha uzun bir gözlem süresi gerekebilir.

Flumazenil'in yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli/aşırı sedasyonun kesintiye uğratılması için kullanılması klinik deneyim eksikliği nedeniyle önerilmemektedir.

Flumazenil, resüsitasyon ekipmanının ve komplikasyonlarla başa çıkmak için uzmanlığın hemen bulunmadığı ortamlarda bilinci kapalı hastaları değerlendirmenin rutin ampirik bir yolu olarak kullanılmamalıdır.

Benzodiazepinlerin etkilerini tersine çevirmek için flumazenil ile tedavi edilen kafa travması (ve/veya kararsız kafa içi basıncı) olan hastalarda kafa içi basıncı yükselebilir. Ek olarak,

flumazenil, benzodiazepin alan kafa travmalı hastalarda konvülsiyonları hızlandırabilir veya beyin kan akışını değiştirebilir.

Uzun süredir benzodiazepin tedavisi gören epileptik hastalarda flumazenil kullanımı önerilmez. Flumazenil hafif bir içsel antikönvülzan etki gösterse de, bir benzodiazepin agonistinin koruyucu etkisini aniden bastırması epileptik hastalarda konvülsiyonlara yol açabilir.

Flumazenil, nöromusküler bloke edici ajanlarla birlikte kullanıldığında, nöromusküler blokajın etkileri tamamen geri dönene kadar enjekte edilmemelidir.

Flumazenil uygulamasından önceki haftalar içinde herhangi bir zamanda sona eren benzodiazepinlere yüksek doz ve/veya uzun süreli maruziyeti olan hastalarda hızlı flumazenil enjeksiyonundan kaçınılmalıdır, çünkü ajitasyon, anksiyete, duygusal değişkenliğin yanı sıra hafif konfüzyon ve duygusal bozulmalar.

Flumazenil, benzodiazepin bağımlılığının tedavisi veya uzun süreli benzodiazepin yoksunluk sendromlarının tedavisi için önerilmez.

Operasyon sonunda anestezide kullanıldığında, flumazenil periferik kas gevşeticilerin etkisi kaybolmadan enjekte edilmemelidir.

Pediyatrik popülasyon

Midazolam altında çeşitli prosedürlerden (GI endoskopi ve bronkoskopi gibi) geçtikten sonra kilo bazlı titrasyon dozları verilen (bkz. bölüm 4.2) 1 ila 17 yaş arasındaki çocuklarda (n = 107) kontrolsüz, tek kollu bir çalışma yapılmıştır. Ajitasyon ve agresif reaksiyonlar sırasıyla %3 ve %2 çocuklarda görülmüştür. 27 çocuktan oluşan bir alt gruptan elde edilen farmakokinetik veriler, farmakokinetik parametrelerde yüksek değişkenlik gösterdi, ancak ortalama klirens, yetişkinlerdeki geçmiş kontrol verilerindekine benzerdi.

Flumazenil, bir yaşın altındaki çocuklarda bilinçli sedasyonun tersine çevrilmesi için, çocuklarda aşırı doz tedavisi için, yenidoğanın canlandırılması için ve genel anestezi indüksiyonu için kullanılan benzodiazepinlerin sedatif etkilerinin tersine çevrilmesi için dikkatli kullanılmalıdır. çocuklar, deneyim sınırlı olduğundan (bkz. bölüm 4.2).

4.5 Diğer ilaçlarla etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri

Flumazenil, reseptör düzeyinde rekabetçi etkileşim yoluyla benzodiazepinlerin merkezi etkilerini bloke eder; zopiklon, triazolopiridazinler ve diğerleri gibi benzodiazepin reseptörleri üzerindeki benzodiazepin olmayan agonistlerin etkileri de flumazenil tarafından bloke edilir. Diğer CNS depresan maddeleri ile etkileşimler gözlenmemiştir.

Benzodiazepinlerin farmakokinetiği, antagonist flumazenil varlığında değişmez ve bunun tersi de geçerlidir.

Flumazenil, flumazenil tarafından benzodiazepin etkisinin tersine çevrilmesiyle birlikte aşırı dozda alınan diğer ilaçların (özellikle siklik antidepressanlar) toksik etkileri (konvülsiyonlar ve kardiyak aritmiler gibi) ortaya çıkabileceğinden, karışık ilaç doz aşımı durumlarında flumazenil kullanırken özellikle dikkatli olunmalıdır.

Etanol ve flumazenil arasında farmakokinetik etkileşim yoktur.

4.6 Doğurganlık, hamilelik ve emzirme

Doğurganlık

Yüksek dozlarda flumazenil kullanan hayvan çalışmaları, doğurganlıkta bozulma olduğuna dair kanıt göstermemiştir.

Gebelik

Kategori B3

Bu kategori, malformasyon sıklığında bir artış veya insan fetüsü üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler gözlenmeden, yalnızca sınırlı sayıda hamile kadın ve çocuk doğurma çağındaki kadınlar tarafından alınan ilaçları belirtir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda önemi belirsiz olarak kabul edilen fetal hasar oluşumunun arttığına dair kanıtlar göstermiştir.

Flumazenilin insan hamileliğinde güvenliği belirlenmemiştir. Bu nedenle, hamilelik sırasında ilaç tedavisinin yararları, fetüse yönelik risklere karşı tartılmalıdır.

Organogenez periyodu boyunca 150 mg/kg/gün'e kadar oral flumazenil dozları verilen hamile sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenisite kanıtı gözlenmemiştir. Bu dozlar, EAA'ya dayalı olarak önerilen maksimum intravenöz doz olan 2 mg'da klinik maruziyetin > 300 ila 1700 katını temsil ediyordu. Tavşanlarda, \geq 50 mg/kg/gün oral dozlarda (EAA'ya göre klinik maruziyetin > 500 katı) embriyotoksisite (artan resorpsiyonlar) gözlenmiştir.

Etkisiz doz 15 mg/kg/gün (klinik maruziyetin 170 katı, AUC).

Hayvan üreme çalışmaları her zaman insan tepkisini öngörmediğinden, flumazenil hamilelik sırasında yalnızca açıkça gerekliyse kullanılmalıdır.

emzirme

Flumazenilin insan sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, emziren bir kadına flumazenil verilmesine karar verirken dikkatli olunmalıdır.

Flumazenilin gebe sıçanlara geç gebelikten süttten kesmeye kadar 125 mg/kg/gün dozunda oral yoldan verilmesi, yavruların hayatta kalmasının azalması, yavru karaciğer ağırlığında artış ve fiziksel gelişmede gecikme (gecikmiş kesici diş patlaması ve kulak açılması) ile ilişkilendirilmiştir. Bu doz, EAA'ya dayalı olarak önerilen maksimum 2 mg dozda klinik maruziyetin > 300 katını temsil etmektedir. Etkisiz doz 25 mg/kg/gün olmuştur (mevcut EAA verilerine göre klinik maruziyetin 65 katı).

Flumazenilin acil durumlarda parenteral uygulanması emzirme döneminde kontrendike değildir.

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Hastalar, sedasyon ve uyuşukluk meydana gelebileceğinden, uygulamadan sonraki ilk 24 saat içinde tam zihinsel uyanıklık gerektiren tehlikeli faaliyetlere (tehlikeli makine kullanmak veya motorlu araç kullanmak gibi) girmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Flumazenil sistemik ve lokal olarak iyi tolere edildi. Flumazenil ile yapılan klinik çalışmalarda bulantı ve/veya kusma bildirilmiştir. Bu, flumazenil anesteziyi tersine çevirmek için tek bir yüksek doz olarak verildiğinde ve anestezinin bir bileşeni olarak opioidler ve diğer anestezik ajanlar kullanıldığında daha sık meydana geldi. Bu reaksiyonlar, gönüllü çalışmalarda veya sedasyon için tek başına benzodiazepinler kullanıldığında nadiren meydana geldi.

Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir.

Seyrek olarak bildirilen advers olaylar arasında baş dönmesi, vertigo, anksiyete, çarpıntı, korku, depresif ruh hali ve ajitasyonlu veya ajitasyonsuz ağlama sayılabilir. Bunlar anestezinin tersine çevrilmesiyle ilgili olabilir.

Özellikle benzodiazepinlerle uzun süreli tedaviden sonra veya aşırı dozda karışık ilaç vakalarında, epilepsi veya şiddetli karaciğer yetmezliğinden muzdarip olduğu bilinen hastalarda nöbetler bildirilmiştir.

Özellikle siklik antidepresanlar ile birlikte ilaç doz aşımı durumlarında, flumazenil tarafından benzodiazepin etkilerinin tersine çevrilmesiyle toksik etkiler (konvülsiyonlar ve kardiyak aritmiler gibi) ortaya çıkabilir.

Flumazenil uygulamasından önceki haftalar içinde herhangi bir zamanda sona eren uzun süreli benzodiazepin maruziyeti olan hastalarda flumazenilin hızlı enjeksiyonunu takiben yoksunluk semptomları ortaya çıkabilir.

Flumazenil'in panik bozukluğu öyküsü olan hastalarda panik atakları tetiklediği bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

İlacın ruhsatlandırılmasından sonra şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi önemlidir. İlacın yarar/risk dengesinin sürekli izlenmesini sağlar. Sağlık uzmanlarından herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu bildirmeleri istenir <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/> .

4.9 Doz aşımı

Flumazenil ile insanlarda akut doz aşımı deneyimi çok sınırlıdır.

Flumazenil ile doz aşımı için spesifik bir panzehir yoktur. Flumazenil ile doz aşımı tedavisi, yaşamsal belirtilerin izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi dahil olmak üzere genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır.

100 mg'lık bir dozda intravenöz olarak verildiğinde bile, hiçbir doz aşımı belirtisi gözlenmedi. Agonistle ilişkilendirilebilen yoksunluk semptomları için bkz. bölüm 4.4.

Doz aşımı yönetimi konusunda tavsiye için lütfen 0800 POISON (0800 764766) numaralı telefondan Ulusal Zehirler Merkezi ile iletişime geçin.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Hareket mekanizması

Bir imidazobenzodiazepin olan flumazenil, benzodiazepin reseptörü aracılığıyla hareket eden ajanların merkezi etkilerini rekabetçi inhibisyon ile spesifik olarak bloke eden bir benzodiazepin antagonistidir. Hayvan deneylerinde, örneğin barbitüratlar, etanol, meprobamat, GABA mimetikleri, adenosin reseptörü agonistleri ve diğer ajanlar gibi benzodiazepin reseptörüne afinite göstermeyen bileşiklerin etkileri flumazenilden etkilenmedi, ancak siklopirrolonlar gibi benzodiazepin reseptörlerinin benzodiazepin olmayan agonistlerinin etkileri (örneğin zopiklon) ve triazolopiridazinler bloke edildi.

Flumazenil, benzodiazepinlerin merkezi yatıştırıcı etkilerini tersine çevirir.

Hipnotik-sedatif benzodiazepin etkileri, intravenöz enjeksiyondan sonra (1 ila 2 dakika) flumazenil tarafından hızla tersine çevrilir ve agonist ve antagonistin yarı ömrüne ve doz oranına bağlı olarak sonraki birkaç saat içinde kademeli olarak yeniden ortaya çıkabilir.

Flumazenil, yüksek dozlarda bile iyi tolere edilir.

Flumazenil, bazı zayıf içsel agonistik (örn. antikonvülsan) aktiviteye sahip olabilir.

Birkaç hafta boyunca yüksek dozlarda benzodiazepinlerle ön tedavi gören hayvanlarda flumazenil, nöbet de dahil olmak üzere yoksunluk belirtileri ortaya çıkardı. Benzer bir etki yetişkin insan deneklerde de görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

absorpsiyon

Flumazenilin farmakokinetiği, terapötik aralığın (100 mg'a kadar) içinde ve üzerinde dozla orantılıdır.

Dağıtım

Zayıf bir lipofilik baz olan flumazenil, plazma proteinlerine yaklaşık %50 oranında bağlanır. Albümin, plazma protein bağlanmasının üçte ikisini oluşturur. Flumazenil ekstravasküler alanda yaygın olarak dağılır. Flumazenilin dağılım aşaması yaklaşık 4 dakikadır.

Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi ($V_{ss} = 0.95$ L/kg), yapısal olarak ilişkili benzodiazepinlerinkine yakındır ve doku bağlanmasını ve/veya ilacın bölünmesini gösterir.

biyotransformasyon

Flumazenil karaciğerde geniş ölçüde metabolize edilir. Karboksilik asit, insan idrarındaki ana metabolit olarak serbest ve konjuge formda tanımlandı. Farmakolojik testlerde, bu ana metabolit, bir benzodiazepin agonisti veya antagonisti olarak etkisizdi.

Eliminasyon

Flumazenilin ortalama eliminasyon yarı ömrü 53 dakikadır.

Flumazenil neredeyse tamamen (%99) böbrek dışı olarak elimine edilir. Pratik olarak idrarla değişmemiş flumazenil atılmaz, bu da ilacın tam metabolik bozunmasını düşündürür. Radyoaktif işaretli ilacın eliminasyonu esasen 72 saat içinde tamamlanır, radyoaktivitenin %90 ila 95'i idrarda ve %5 ila 10'u feçeste görülür. 40 ila 80 dakikalık kısa bir eliminasyon yarı ömrü ile gösterildiği gibi, eliminasyon hızlıdır. Flumazenilin toplam plazma klerensi ortalama 1 L/dk'dır ve neredeyse tamamen hepatik klirens bağlanabilir. Düşük renal klirens oranı, glomerüler filtrasyondan sonra ilacın etkin bir şekilde yeniden emildiğini gösterir.

Flumazenilin intravenöz infüzyonu sırasında gıdanın yutulması, büyük olasılıkla bir yemekle birlikte artan hepatik kan akışından dolayı klirensde %50'lik bir artışa neden olur.

Benzodiazepinler midazolam, flunitrazepam veya lorazepam ile birlikte uygulandığında flumazenilin temel farmakokinetik parametreleri etkilenmemiştir.

Özel Popülasyonlarda Farmakokinetik

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda flumazenilin eliminasyon yarı ömrü daha uzundur (orta düzeyde bozulmada 1.3 saat ve ciddi düzeyde bozulmada 2.4 saat) ve toplam vücut klerensi sağlıklı deneklere göre daha düşüktür. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda flumazenil klerensinin %57 ila 74 oranında azaldığı ve eliminasyon yarı ömrünün 2 kata kadar uzadığı bulunmuştur.

Flumazenilin farmakokinetiği yaşlılarda, hemodiyalizde veya böbrek yetmezliğinde önemli ölçüde etkilenmez.

Bir yaşın üzerindeki çocuklarda eliminasyon yarı ömrü yetişkinlerden daha değişkendir, ortalama 40 dakikadır ve genellikle 20 ila 75 dakika arasındadır. Vücut ağırlığına göre normalize edilen klerens ve dağılım hacmi yetişkinlerde görülenle aynı aralıktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

genotoksisite

Flumazenil bakteride mutajenik değildi (*Salmonella typhimurium* veya *Saccharomyces cerevisiae*) veya memeli (V79) hücreleri *laboratuvar ortamında* ve insan lenfositlerinde klastojenik *laboratuvar ortamında* ya da sıçan mikroçekirdeği *canlıda*. Flumazenil, sıçan hepatositlerinde programlanmamış DNA sentezinde hafif bir artışa neden oldu. *laboratuvar ortamında* fare germ hücrelerinde hiçbir DNA onarımı indüksiyonu gözlenmedi *canlıda*.

kanserojenlik

Flumazenilin karsinojenik potansiyeline ilişkin uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Üreme ve gelişim toksisitesi

Flumazenil, 125 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda (EAA'ya göre 2 mg'lık önerilen maksimum iv dozda klinik maruziyetin > 300 katı) dişi ve erkek sıçanlarda doğurganlığı etkilememiştir.

6. İLAÇ ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- disodyum edetat
- Asetik asit
- Sodyum klorit
- Sodyum hidroksit
- Enjeksiyonluk su

6.2 Uyumsuzluklar

Bu ilaç, aşağıda belirtilenler dışında başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

DBL Flumazenil Enjeksiyon su içinde %5 glukoz veya infüzyon için %0,9 NaCl ile seyreltilebilir ve diğer resüsitatif prosedürlerle eş zamanlı olarak da kullanılabilir. İnfüzyon, hazırlandıktan sonraki 24 saat içinde tamamlanmalı ve kalıntılar atılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

Üretim tarihinden itibaren 24 ay.

6.4 Depolama için özel önlemler

25°C'nin altında saklayın.

6.5 Konteynerin doğası ve içeriği

DBL Flumazenil Enjeksiyon 0,5 mg/5 mL 5 x 5 mL ampul (cam)

DBL Flumazenil Enjeksiyon 1 mg/10 mL 5 x 10 mL ampul (cam)

Tüm paket boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 İmha için özel önlemler

Kullanılmayan herhangi bir ilaç veya atık malzeme, yerel gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır.

7. İLAÇ PROGRAMI

Reçeteli ilaç

8. SPONSORLUK

Pfizer Yeni Zelanda Sınırlı

Posta Kutusu 3998

Auckland 1140, Yeni Zelanda

Ücretsiz Numara: 0800 736 363

9. İLK ONAY TARİHİ

15 Mart 2007

10. METİN REVİZYON TARİHİ

27 Temmuz 2020

Değişikliklerin özet tablosu

Bölüm değişti	Yeni bilgilerin özeti
2, 4.2, 4.6, 5.2, 6.1, 6.2, 6.5, 8	Küçük editoryal değişiklikler. Metne düzeltmeyi, alt başlıkların girişini ve Medsafe Veri Sayfası şablon gereksinimlerine uygun metni içerir. Bilgilerin silinmesi gerekli değildir.
4.2	Doz titrasyonu ile ilgili tavsiyeleri ekleyin ve bireysel gereksinimlerle ilgili metni genişletin. Yeniden sedasyon için çocuklarda kullanımla ilgili bilgileri ekleyin. Doz aşımında benzodiazepin etkilerinin tersine çevrilmesi altında yer alan genişletilmiş metin. Karaciğer yetmezliği olan hastalar için alt bölümü ve önerileri içerir.
4.4	Karaciğer yetmezliği olan hastalar için önerileri içerir. Dikkat, bir yaşın altındaki çocuklarda kullanımla ilgili dahildir.
4.5	Genişletilmiş metin dahil ve etanol ile etkileşim hakkında bilgi.

4.6	Doğurganlık ve hayvan çalışmaları ile ilgili bilgiler güncellendi. Emzirme döneminde uygulama ile ilgili genişletilmiş bilgi.
4.8	Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları.
4.9	Doz aşımı ile ilgili genişletilmiş metin dahildir.
5.2	Metabolizma ve eliminasyon yarı ömrü ile ilgili genişletilmiş metin.
6.2	Diğer ilaçlarla karıştırılmasıyla ilgili metin dahil edilmiştir.