

Source : New Zealand Medicines Authority



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.  
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED  
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

## ИНФОРМАЦИОНЕН ЛИСТ НА НОВА ЗЕЛАНДИЯ

### 1. ИМЕ НА ПРОДУКТА

DBL™ Flumazenil инжекция

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ампулите съдържат 0,1 mg/mL флумазенил във воден разтвор (за интравенозно приложение), както и следните съставки: динатриев едетат, оцетна киселина, натриев хлорид, натриев хидроксид във вода за инжекции, регулирана до pH 4,0. DBL Flumazenil Injection се предлага като 0,5 mg/5 mL и 1 mg/10 mL ампули.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

DBL Flumazenil Injection е безцветна до почти безцветна бистра течност, регулирана до pH 4,0.

Инжекционен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

DBL Flumazenil Injection е показан за употреба при хоспитализирани пациенти за обръщане на острите бензодиазепинови ефекти (предозиране или терапевтично). Хоспитализирани пациенти са пациенти, приети в болница, стационарни грижи и под непрекъснато професионално наблюдение, докато са под влиянието на флумазенил. Да не се използва при амбулаторни пациенти или пациенти с кратък престой. Да не се използва като диагностика.

#### 4.2 Доза и начин на приложение

DBL Flumazenil Injection трябва да се прилага интравенозно от анестезиолог или опитен лекар.

Дозата трябва да се титрира за очаквания ефект. Тъй като продължителността на действие на някои бензодиазепини може да надвишава тази на DBL Flumazenil Injection, може да са необходими повторни дози, ако седацията се повтори след събуждане.

Употребата на DBL Flumazenil Injection трябва да бъде балансирана спрямо риска от ускоряване на симптоми на отнемане (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид желателното запазване на степен на седация в ранния следоперативен период.

DBL Flumazenil Injection може да се разрежи в глюкоза 5% във вода или 0,9% NaCl за инфузия и може да се използва едновременно с други реанимационни процедури. За да се намалят опасностите от микробно замърсяване, инфузията трябва да започне възможно най-скоро след

подготовка. Инфузията трябва да приключи в рамките на 24 часа след приготвянето и всички остатъци да се изхвърлят.

DBL Flumazenil Injection се използва само при един пациент. Изхвърлете останалото съдържание.

#### **Обръщане на ефектите на бензодиазепините при терапевтични дози (анестезия или седация)**

Препоръчителната начална доза е 0,2 mg, приложена интравенозно в рамките на 15 секунди. Ако желаната степен на съзнание не се постигне в рамките на 60 секунди след първото интравенозно приложение, може да се инжектира втора доза от 0,1 mg и това може да се повтори на интервали от 60 секунди, когато е необходимо, до обща доза от 1 mg. Обичайната доза е 0,3 до 0,6 mg, но индивидуалните изисквания могат да варират значително, в зависимост от дозата и продължителността на ефекта на прилагания бензодиазепин и характеристиките на пациента.

#### **Деца над 1 година(вижте раздел 4.4)**

Препоръчителната начална доза е 0,01 mg/kg (или до 0,2 mg, което от двете е по-ниско), приложена интравенозно за 15 секунди. Ако желаното ниво на съзнание не се постигне след изчакване в продължение на 60 секунди, могат да се прилагат допълнителни инжекции от 0,01 mg/kg (или до 0,2 mg, което от двете е по-ниско) и да се повторят на интервали от 60 секунди, където е необходимо, до максимална обща доза от 0,05 mg/kg или 1 mg, което от двете е по-ниско. Дозата трябва да бъде индивидуализирана въз основа на отговора на пациента. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани най-малко 2 часа след лечение с флумазенил. Няма налични данни за безопасността и ефикасността на многократно приложение на флумазенил при деца за повторно седирание.

Когато се използва флумазенил, трябва да се има предвид потенциалното въздействие на бързото обръщане на седацията и анксиолизата и риска от ускоряване на симптомите на отнемане. Безопасността и ефикасността на флумазенил за обръщане на продължителна седация, като например в интензивно отделение, не са проучени.

#### **Обръщане на ефектите на бензодиазепините при предозиране, известно или предполагаемо**

Препоръчителната начална интравенозна доза е 0,3 mg. Ако желаната степен на съзнание не се постигне в рамките на 60 секунди, флумазенил може да се инжектира многократно, докато пациентът се събуди или до обща доза от 2 mg. Ако сънливостта се повтори, е доказано, че е полезна интравенозна инфузия от 0,1 до 0,4 mg/час. Скоростта на инфузията трябва да се регулира индивидуално до желаното ниво на възбуда.

Ако след многократни дози флумазенил не се постигне значително подобрение на съзнанието или дишателната функция, трябва да се приеме небензодиазепинова етиология.

В отделението за интензивно лечение, при пациенти, лекувани с високи дози бензодиазепини и/или за продължителни периоди от време, индивидуално титрираните инжекции на флумазенил, приложени бавно, не трябва да предизвикват синдроми на отнемане. Ако се появят неочаквани симптоми, диазепам или мидазолам могат да бъдат внимателно титрирани интравенозно в зависимост от отговора на пациента (вж. точка 4.4).

## Чернодробно увреждане

Тъй като флумазенил се метаболизира основно в черния дроб, се препоръчва внимателно титриране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.

## 4.3 Противопоказания

Флумазенил е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към лекарството.

Флумазенил е противопоказан при пациенти, на които е прилаган бензодиазепин за контрол на потенциално животозастрашаващо състояние (напр. контрол на вътречерепното налягане или епилептичен статус).

При смесени интоксикации с бензодиазепини и циклични антидепресанти, токсичността на антидепресантите може да бъде маскирана чрез защитни бензодиазепинови ефекти. При наличие на автономни (антихолинергични), неврологични (моторни аномалии) или сърдечно-съдови симптоми на тежка интоксикация с трициклични/тетрациклични лекарства, флумазенил не трябва да се използва за обръщане на бензодиазепиновите ефекти.

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Флумазенил блокира ефектите на бензодиазепините при животни и може да ускори спирането на бензодиазепините при високи дози (вижте също точка 5.1 и точка 4.8).

Флумазенил трябва да се прилага внимателно при пациенти с известна или предполагаема бензодиазепинова зависимост или които са били лекувани с високи дози бензодиазепини през седмиците преди лечението. В такива случаи обръщането на ефектите на бензодиазепините може да предизвика симптоми на отнемане или гърчове. Титрирането на дозата може да помогне за намаляване на този риск. В случай на неочаквани признаци на отнемане трябва да се приложи бавна интравенозна инжекция от 5 mg диазепам или 5 mg мидазолам.

Флумазенил може да премахне защитния ефект на бензодиазепините при многократно предозиране. Има няколко съобщения за тахиаритмия (чиято патогенеза е неясна) след приложение на флумазенил в присъствието на известно предозиране с аритмогенно лекарство. Могат да се появят конвулсии при епилептици, лекувани преди това с бензодиазепини.

Трябва да се има предвид възможността за повторна седация, респираторна депресия или други остатъчни бензодиазепинови ефекти след употребата на флумазенил. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за подходящ период въз основа на дозата и продължителността на ефекта на използвания бензодиазепин. Тъй като пациентите с подлежащо чернодробно увреждане могат да получат забавени бензодиазепинови ефекти, може да се наложи удължен период на наблюдение.

Не се препоръчва употребата на флумазенил в интензивни отделения за прекъсване на продължителна/ прекомерна седация поради относителна липса на клиничен опит.

Флумазенил не трябва да се използва като рутинно емпирично средство за оценка на пациенти в безсъзнание в условия, където оборудването за реанимация и опитът за справяне с усложненията не са на разположение веднага.

Пациенти с нараняване на главата (и/или нестабилно вътречерепно налягане), лекувани с флумазенил за обръщане на ефектите на бензодиазепините, могат да развият повишено вътречерепно налягане. В допълнение,

флумазенил може да е способен да предизвика конвулсии или да промени мозъчния кръвоток при пациенти с нараняване на главата, приемащи бензодиазепини.

Употребата на флумазенил не се препоръчва при пациенти с епилепсия, които са били на лечение с бензодиазепини за продължителен период от време. Въпреки че флумазенил проявява лек вътрешен антиконвулсивен ефект, рязкото му потискане на защитния ефект на бензодиазепинов агонист може да доведе до гърчове при пациенти с епилепсия.

Когато флумазенил се използва с невромускулни блокери, той не трябва да се инжектира, докато ефектите от невромускулната блокада не бъдат напълно обърнати.

Бързото инжектиране на флумазенил трябва да се избягва при пациенти с висока доза и/или дългосрочна експозиция на бензодиазепини, завършваща по всяко време в рамките на седмици преди приложението на флумазенил, тъй като може да предизвика симптоми на отнемане, включително възбуда, тревожност, емоционална лабилност, както и леко объркване и сензорни изкривявания.

Флумазенил не се препоръчва нито като лечение на бензодиазепинова зависимост, нито за лечение на продължителни синдроми на бензодиазепинова абстиненция.

Когато се използва в анестезиологията в края на операцията, флумазенил не трябва да се инжектира преди да изчезне ефектът на периферните мускулни релаксанти.

#### **Педиатрична популация**

Проведено е неконтролирано проучване с една ръка при деца на възраст от 1 до 17 години (n = 107), на които са били дадени дози за титриране на базата на теглото (вж. точка 4.2) след преминаване на различни процедури (като GI ендоскопия и бронхоскопия) под мидазолам. Възбуда и агресивни реакции са наблюдавани съответно при 3 % и 2 % деца. Фармакокинетичните данни от подгрупа от 27 деца показват висока вариабилност във фармакокинетичните параметри, въпреки че средният клирънс е подобен на този в исторически контролни данни при възрастни.

Флумазенил трябва да се използва с повишено внимание за обръщане на съзнателната седация при деца на възраст под една година, за лечение на предозиране при деца, за реанимация на новородено и за обръщане на седативния ефект на бензодиазепините, използвани за въвеждане на обща анестезия при деца, тъй като опитът е ограничен (вж. точка 4.2).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Флумазенил блокира централните ефекти на бензодиазепините чрез конкурентно взаимодействие на рецепторно ниво; ефектите на небензодиазепиновите агонисти върху бензодиазепиновите рецептори, като зопиклон, триазолопиридазини и други, също се блокират от флумазенил. Не са наблюдавани взаимодействия с други вещества, потискащи ЦНС.

Фармакокинетиката на бензодиазепините не се променя в присъствието на антагониста флумазенил и обратно.

Особено внимание е необходимо при употребата на флумазенил в случаи на смесено предозиране, тъй като токсичните ефекти (като гърчове и сърдечни аритмии) на други лекарства, приемани при предозиране (особено цикличните антидепресанти) могат да се появят с обръщане на ефекта на бензодиазепина от флумазенил.

Няма фармакокинетично взаимодействие между етанол и флумазенил.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Плодовитост

Проучвания при животни, използващи високи дози флумазенил, не показват данни за увреждане на фертилитета.

### Бременност

#### *Категория В3*

Тази категория определя лекарства, които са приемани само от ограничен брой бременни жени и жени в детеродна възраст, без да се наблюдава увеличаване на честотата на малформации или други преки или косвени вредни ефекти върху човешкия плод. Проучванията при животни са показали доказателства за повишена поява на увреждане на плода, чието значение се счита за несигурно при хората.

Безопасността на флумазенил по време на бременност при хора не е установена. Поради това ползите от лекарствената терапия по време на бременност трябва да се претеглят спрямо рисковете за плода.

Не са наблюдавани доказателства за тератогенност при бременни плъхове или зайци, приемащи перорални дози флумазенил до 150 mg/kg/ден през целия период на органогенезата. Тези дози представляват > 300 до 1700 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчвана интравенозна доза от 2 mg, базирана на AUC. При зайци е наблюдавана ембриотоксичност (повишена резорбция) при перорални дози  $\geq 50$  mg/kg/ден (> 500 пъти клиничната експозиция въз основа на AUC). Дозата без ефект е 15 mg/kg/ден (170 пъти клиничната експозиция, на базата на AUC).

Тъй като проучванията за репродукция при животни не винаги са предсказващи човешкия отговор, флумазенил трябва да се използва по време на бременност само ако е абсолютно необходимо.

### Кърмене

Трябва да се внимава, когато се взема решение за прилагане на флумазенил на кърмеща жена, тъй като не е известно дали флумазенил се екскретира в кърмата.

Пероралното приложение на флумазенил при бременни плъхове при 125 mg/kg/ден от късна бременност до отбиване е свързано с намалена преживяемост на малките, повишено тегло на черния дроб на малките и забавено физическо развитие (забавено изригване на резци и отваряне на ухото). Тази доза представлява > 300 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчвана доза от 2 mg въз основа на AUC. Дозата без ефект е 25 mg/kg/ден (65 пъти клиничната експозиция, въз основа на наличните данни за AUC).

Парентералното приложение на флумазенил при спешни случаи не е противопоказано по време на кърмене.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не се занимават с опасни дейности, изискващи пълна умствена бдителност (като работа с опасни машини или шофиране на моторно превозно средство) през първите 24 часа след приложението, тъй като може да възникне седация и сънливост.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Флумазенил се понася добре системно и локално. При клинични проучвания с флумазенил се съобщава за гадене и/или повръщане. Това се случва по-често, когато флумазенил се прилага като единична висока доза за обратна анестезия и когато опиоиди и други анестетици са използвани като компонент на анестезията. Тези реакции се появяват рядко при проучвания с доброволци или когато само бензодиазепини са използвани за седация.

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия.

Рядко съобщаваните нежелани реакции включват замаяност, световъртеж, тревожност, сърцебиене, страх, депресивно настроение и съзливост със или без възбуда. Те може да са свързани с обръщане на анестетиците.

Съобщавани са гърчове при пациенти, за които е известно, че страдат от епилепсия или тежко чернодробно увреждане, особено след продължително лечение с бензодиазепини или в случаи на смесено предозироване.

В случаи на смесено предозироване, особено с циклични антидепресанти, токсичните ефекти (като гърчове и сърдечни аритмии) могат да се появят с обръщане на бензодиазепиновите ефекти от флумазенил.

Симптоми на отнемане могат да се появят след бързо инжектиране на флумазенил при пациенти с дългосрочна експозиция на бензодиазепини, завършваща по всяко време в рамките на седмиците, предшестващи приложението на флумазенил.

Съобщава се, че флумазенил провокира пристъпи на паника при пациенти с анамнеза за панически разстройства.

#### Докладване на предполагаеми нежелани реакции

Съобщаването за предполагаеми нежелани реакции след разрешаване на лекарството е важно. Позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарството. От здравните специалисти се изисква да съобщават за всякакви предполагаеми нежелани реакции <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/>.

#### 4.9 Предозироване

Има много ограничен опит с остро предозироване при хора с флумазенил.

Няма специфичен антидот при предозироване с флумазенил. Лечението на предозироване с флумазенил трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Дори когато се прилага в доза от 100 mg интравенозно, не са наблюдавани симптоми на предозиране. За симптоми на отнемане, дължащи се на агониста, вижте точка 4.4.

За съвет относно управлението на предозирането, моля, свържете се с Националния център по отравяния на 0800 POISON (0800 764766).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

#### Механизъм на действие

Флумазенил, имидазобензодиазепин, е бензодиазепинов антагонист, който специфично блокира централните ефекти на агентите, действащи през бензодиазепиновия рецептор чрез конкурентно инхибиране. При експерименти с животни ефектите на съединения, които не показват афинитет към бензодиазепиновия рецептор, напр. барбитурати, етанол, мепробамат, GABA миметици, аденозин рецепторни агонисти и други агенти, не се повлияват от флумазенил, но тези на небензодиазепиновите агонисти на бензодиазепиновите рецептори, като например бензодиазепинови рецептори (например зопиклон) и триазолопиридазини са блокирани.

Флумазенил обръща централните седативни ефекти на бензодиазепините.

Хипнотично-седативните бензодиазепинови ефекти бързо се обръщат от флумазенил след интравенозното му инжектиране (1 до 2 минути) и може да се появят постепенно в рамките на следващите няколко часа, в зависимост от полуживота и съотношението на дозата на агониста и антагониста.

Флумазенил се понася добре дори във високи дози.

Флумазенил може да притежава известна слаба присъща агонистична (напр. антиконвулсивна) активност.

При животни, лекувани предварително с високи дози бензодиазепини в продължение на няколко седмици, флумазенил предизвиква признаци на отнемане, включително гърчове. Подобен ефект е наблюдаван при възрастни хора.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Фармакокинетиката на флумазенил е пропорционална на дозата в и над терапевтичния диапазон (до 100 mg).

#### Разпределение

Флумазенил, слаба липофилна основа, се свързва около 50% с плазмените протеини. Албуминът представлява две трети от свързването с плазмените протеини. Флумазенил е широко разпределен в екстраваскуларното пространство. Фазата на разпределение на флумазенил е приблизително 4 минути.

Средният обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{ss} = 0,95 \text{ L/kg}$ ) е близък до този на структурно свързани бензодиазепини и показва тъканно свързване и/или разделяне на лекарството.

## Биотрансформация

Флумазенил се метаболизира екстензивно в черния дроб. Карбоксилната киселина е идентифицирана в свободна и конюгирана форма като основен метаболит в човешката урина. При фармакологични тестове този основен метаболит е неактивен като бензодиазепинов агонист или антагонист.

## Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на флумазенил е 53 минути.

Флумазенил се елиминира почти напълно (99%) неренално. На практика не се екскретира непроменен флумазенил в урината, което предполага пълно метаболитно разграждане на лекарството. Елиминирането на радиоактивно белязаното лекарство по същество завършва в рамките на 72 часа, като 90 до 95% от радиоактивността се появява в урината и 5 до 10% във фекалиите. Елиминирането е бързо, както се вижда от кратък елиминационен полуживот от 40 до 80 минути. Общият плазмен клирънс на флумазенил е средно 1 L/min и може да се дължи почти изцяло на чернодробния клирънс. Ниският бъбречен клирънс предполага ефективна реабсорбция на лекарството след гломерулна филтрация.

Поглъщането на храна по време на интравенозна инфузия на флумазенил води до 50% увеличение на клирънса, най-вероятно поради увеличаване на чернодробния кръвоток, който придружава храненето.

Когато се прилага заедно с бензодиазепините мидазолам, флунизепам или лорметазепам, основните фармакокинетични параметри на флумазенил не се повлияват.

## Фармакокинетика при специални популации

При пациенти с увредена чернодробна функция елиминационният полуживот на флумазенил е по-дълъг (1,3 часа при умерено увреждане и 2,4 часа при тежко увредени пациенти), а общият телесен клирънс е по-нисък, отколкото при здрави индивиди. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане е установено, че клирънсът на флумазенил е намален с 57 до 74% и елиминационният полуживот е удължен до 2 пъти.

Фармакокинетиката на флумазенил не се повлиява значително при пациенти в напреднала възраст, на хемодиализа или бъбречна недостатъчност.

Елиминационният полуживот при деца на възраст над една година е по-променлив, отколкото при възрастни, средно 40 минути и обикновено варира от 20 до 75 минути. Клирънсът и обемът на разпределение, нормализирани за телесното тегло, са в същия диапазон, както се наблюдава при възрастни.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Генотоксичност

Флумазенил не е мутагенен при бактериални (*Salmonella typhimurium* или *Saccharomyces cerevisiae*) или клетки на бозайник (V79). *инвитро* класогенни в човешките лимфоцити *инвитро* или микроядра на плъхове *in vivo*. Флумазенил предизвиква леко повишаване на непланирания синтез на ДНК в хепатоцитите на плъх *инвитро* докато не се наблюдава индукция на възстановяване на ДНК в миши зародишни клетки *in vivo*.



## Канцерогенност

Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за канцерогенния потенциал на флумазенил.

## Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Флумазенил не повлиява фертилитета при женски и мъжки плъхове при перорални дози до 125 mg/kg/ден (> 300 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна iv доза от 2 mg, на базата на AUC).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

- Динатриев едетат
- Оцетна киселина
- Натриев хлорид
- Натриев хидроксид
- Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Това лекарство не трябва да се смесва с други лекарства, с изключение на посочените по-долу.

DBL Flumazenil Injection може да се разрежда в глюкоза 5% във вода или 0,9% NaCl за инфузия и може да се използва едновременно с други реанимационни процедури. Инфузията трябва да приключи в рамките на 24 часа след приготвянето и всички остатъци да се изхвърлят.

### 6.3 Срок на годност

24 месеца от датата на производство.

### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява под 25°C.

### 6.5 Естество и съдържание на контейнера

DBL Flumazenil инжекция 0,5 mg/5 mL    5 x 5 mL ампули (стъклени)

DBL Flumazenil инжекция 1 mg/10 mL    5 x 10 mL ампули (стъклени)

Не всички размери на опаковките могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всяко неизползвано лекарство или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. МЕДИЦИНСКИ ГРАФИК

Лекарство с рецепта

## 8. СПОНСОР

Pfizer New Zealand Limited

Пощенска кутия 3998

Окленд 1140, Нова Зеландия

Безплатен номер: 0800 736 363

## 9. ДАТА НА ПЪРВО ОДОБРЕНИЕ

15 март 2007 г

## 10. ДАТА НА РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

27 юли 2020 г

Обобщена таблица на промените

Разделът е променен	Резюме на новата информация
2, 4.2, 4.6, 5.2, 6.1, 6.2, 6.5, 8	Незначителни редакционни промени. Включва корекция на текст, въвеждане на подзаглавия и текст, съответстващ на изискванията на шаблона на лист с данни на Medsafe. Не се изисква изтриване на информация.
4.2	Включете препоръка относно титрирането на дозата и разширете текста относно индивидуалните изисквания.  Включете информация относно употребата при деца за повторно седирание.  Разширен текст, включен под отмяна на ефектите на бензодиазепините при предозиране.  Включете подраздел и препоръки за пациенти с чернодробно увреждане.
4.4	Включете препоръки за пациенти с чернодробно увреждане.  Включено е внимание при употреба при деца на възраст под една година.
4.5	Включен е разширен текст и информация за взаимодействието с етанол.

4.6	Актуализирана информация относно плодовитостта и проучвания върху животни. Разширена информация относно приложението по време на кърмене.
4.8	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия.
4.9	Включен е разширен текст относно предозирането.
5.2	Разширен текст относно метаболизма и елиминационния полуживот.
6.2	Включен текст относно смесването с други лекарства.