

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.

NEW ZEALAND DATA SHEET

1. PANGALAN NG PRODUKTO

DBL™ Flumazenil Injection

2. KUALITATIBO AT DAMI COMPOSITION

Ang mga ampoule ay naglalaman ng 0.1 mg/mL flumazenil sa may tubig na solusyon (para sa intravenous administration) at gayundin ang mga sumusunod na sangkap: disodium edetate, acetic acid, sodium chloride, sodium hydroxide sa tubig para sa mga iniksyon na nababagay sa pH 4.0. Available ang DBL Flumazenil Injection bilang 0.5 mg/5 mL at 1 mg/10 mL na ampoules.

Para sa buong listahan ng mga excipient, tingnan ang seksyon 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Ang DBL Flumazenil Injection ay isang walang kulay hanggang sa halos walang kulay na malinaw na likido, na inayos sa pH 4.0.

Solusyon para sa iniksyon.

4. MGA KLINIKAL NA PARTIKULAR

4.1 Mga indikasyon sa paggamot

Ang DBL Flumazenil Injection ay ipinahiwatig para sa paggamit sa mga pasyenteng naospital para sa pagbabalik ng talamak na benzodiazepine effect (overdose o therapeutic). Ang mga pasyenteng naospital ay mga pasyenteng na-admit sa ospital, inpatient na pangangalaga at sa ilalim ng patuloy na propesyonal na pagmamasid habang nasa ilalim ng impluwensya ng flumazenil. Hindi dapat gamitin sa mga outpatient o short stay na mga pasyente. Hindi dapat gamitin bilang diagnostic.

4.2 Dosis at paraan ng pangangasiwa

Ang DBL Flumazenil Injection ay dapat ibigay sa intravenously ng isang anesthetist o karanasang manggagamot.

Ang dosis ay dapat na titrated para sa nilalayan na epekto. Dahil ang tagal ng pagkilos ng ilang benzodiazepine ay maaaring lumampas sa DBL Flumazenil Injection, maaaring kailanganin ang mga paulit-ulit na dosis kung umuulit ang sedation pagkatapos ng paggising.

Ang paggamit ng DBL Flumazenil Injection ay dapat na balanse laban sa panganib ng pagsisimula ng mga sintomas ng withdrawal (tingnan ang seksyon 4.4). Ang kanais-nais na mapanatili ang isang antas ng pagpapatahimik sa maagang postoperative period ay dapat isaalang-alang.

Ang DBL Flumazenil Injection ay maaaring matunaw sa glucose na 5% sa tubig o 0.9% NaCl para sa pagbubuhos at maaari ding gamitin kasabay ng iba pang mga pamamaraan ng resuscitative. Upang mabawasan ang mga panganib sa kontaminasyon ng microbial, ang pagbubuhos ay dapat na simulan sa lalong madaling panahon pagkatapos

paghahanda. Ang pagbubuhos ay dapat makumpleto sa loob ng 24 na oras ng paghahanda at anumang nalalabi ay itatapon.

Ang DBL Flumazenil Injection ay para sa paggamit sa isang pasyente lamang. Itapon ang anumang natitirang nilalaman.

Pagbabalik ng benzodiazepine effect sa therapeutic doses (anesthesia o sedation)

Ang inirerekumandang paunang dosis ay 0.2 mg na ibinibigay sa intravenously sa loob ng 15 segundo. Kung ang nais na antas ng kamalayan ay hindi nakuha sa loob ng 60 segundo pagkatapos ng unang intravenous administration, ang pangalawang dosis na 0.1 mg ay maaaring iturok at ito ay maaaring ulitin sa 60 segundong pagitan kung kinakailangan, hanggang sa kabuuang dosis na 1 mg. Ang karaniwang dosis ay 0.3 hanggang 0.6 mg, ngunit ang mga indibidwal na kinakailangan ay maaaring mag-iba nang malaki, depende sa dosis at tagal ng epekto ng benzodiazepine na pinangangasiwaan at mga katangian ng pasyente.

Mga batang > 1 taong gulang(tingnan ang seksyon 4.4)

Ang inirerekumandang paunang dosis ay 0.01 mg/kg (o hanggang 0.2 mg, alinman ang mas mababa) na ibinibigay sa intravenously sa loob ng 15 segundo. Kung ang nais na antas ng kamalayan ay hindi nakuha pagkatapos maghintay ng 60 segundo, ang karagdagang mga iniksyon na 0.01 mg/kg (o hanggang 0.2 mg, alinman ang mas mababa) ay maaaring ibigay at ulitin sa 60 segundong pagitan kung kinakailangan hanggang sa maximum na kabuuang dosis ng 0.05 mg/kg o 1 mg, alinman ang mas mababa. Ang dosis ay dapat na indibidwal batay sa tugon ng pasyente. Ang mga pasyente ay dapat na obserbahan nang hindi bababa sa 2 oras pagkatapos ng paggamot na may flumazenil. Walang magagamit na data sa kaligtasan at pagiging epektibo ng paulit-ulit na pangangasiwa ng flumazenil sa mga bata para sa muling pagpapatahimik.

Kapag gumagamit ng flumazenil, dapat isaalang-alang ang potensyal na epekto ng mabilis na pagbabalik ng sedation at anxiolysis, at ang panganib ng pagsisimula ng mga sintomas ng withdrawal. Ang kaligtasan at pagiging epektibo ng flumazenil para sa pagbabalik ng matagal na sedation, tulad ng sa isang intensive care unit, ay hindi pa napag-aralan.

Pagbabalik ng benzodiazepine effect sa overdose, alam o pinaghihinalang

Ang inirerekumandang paunang intravenous na dosis ay 0.3 mg. Kung ang nais na antas ng kamalayan ay hindi nakuha sa loob ng 60 segundo, ang flumazenil ay maaaring iturok nang paulit-ulit hanggang sa magising ang pasyente o hanggang sa kabuuang dosis na 2 mg. Kung ang pag-aantok ay umuulit, ang isang intravenous infusion na 0.1 hanggang 0.4 mg/hour ay ipinakitang kapaki-pakinabang. Ang rate ng pagbubuhos ay dapat isa-isang iakma hanggang sa nais na antas ng pagpukaw.

Kung ang isang makabuluhang pagpapabuti sa kamalayan o respiratory function ay hindi nakuha pagkatapos ng paulit-ulit na dosis ng flumazenil, isang non-benzodiazepine aetiology ay dapat ipagpalagay.

Sa intensive care unit, sa mga pasyente na ginagamot sa mataas na dosis ng benzodiazepines at/o sa mahabang panahon, ang mga indibidwal na titrated injection ng flumazenil, na dahan-dahang pinangangasiwaan, ay hindi dapat gumawa ng withdrawal syndromes. Kung mangyari ang mga hindi inaasahang sintomas, ang diazepam o midazolam ay maaaring maingat na titrated intravenously ayon sa tugon ng pasyente (tingnan ang seksyon 4.4).

Paghina ng hepatic

Dahil ang flumazenil ay pangunahing na-metabolize sa atay, ang maingat na titration ng dosis ay inirerekomenda sa mga pasyente na may kapansanan sa hepatic function.

4.3 Contraindications

Ang Flumazenil ay kontraindikado sa mga pasyente na may kilalang hypersensitivity sa gamot.

Ang Flumazenil ay kontraindikado sa mga pasyente na binigyan ng benzodiazepine para sa kontrol ng isang potensyal na nagbabanta sa buhay na kondisyon (hal. kontrol sa intracranial pressure o status epilepticus).

Sa magkahalang pagkalasing na may benzodiazepines at cyclic antidepressants, ang toxicity ng mga antidepressant ay maaaring matakpan ng mga proteksiyon na epekto ng benzodiazepine. Sa pagkakaroon ng autonomic (anticholinergic), neurological (motor abnormalities) o cardiovascular na mga sintomas ng matinding pagkalasing sa tricyclics/tetracyclics, hindi dapat gamitin ang flumazenil upang baligtarin ang mga epekto ng benzodiazepine.

4.4 Mga espesyal na babala at pag-iingat para sa paggamit

Hinaharang ng Flumazenil ang mga epekto ng benzodiazepines sa mga hayop at maaaring magdulot ng pag-alis ng benzodiazepine sa matataas na dosis (tingnan din ang seksyon 5.1 at seksyon 4.8).

Ang Flumazenil ay dapat ibigay nang maingat sa mga pasyente na may kilala o pinaghihinalang benzodiazepine dependency o na ginagamot na may mataas na dosis ng benzodiazepines para sa mga linggo bago ang paggamot. Sa ganitong mga kaso, ang pagbabalik ng benzodiazepine effect ay maaaring magdulot ng mga sintomas ng withdrawal o convulsion. Ang titration ng dosis ay maaaring makatulong upang mabawasan ang panganib na ito. Sa kaso ng hindi inaasahang mga palatandaan ng pag-withdraw, dapat ibigay ang mabagal na intravenous injection ng 5 mg diazepam o 5 mg midazolam.

Maaaring alisin ng Flumazenil ang proteksiyon na epekto ng benzodiazepines sa maraming overdose ng gamot. Mayroong ilang mga ulat ng tachyarrhythmia (ang pathogenesis na kung saan ay hindi malinaw) kasunod ng flumazenil administration sa pagkakaroon ng kilalang arrhythmogenic na labis na dosis ng gamot. Maaaring mangyari ang mga kombulsyon sa mga epileptic na dati nang ginagamot sa benzodiazepines.

Dapat isaalang-alang ang posibilidad ng resedation, respiratory depression o iba pang natitirang benzodiazepine effect kasunod ng paggamit ng flumazenil. Ang mga pasyente na ito ay dapat na subaybayan para sa isang naaangkop na panahon batay sa dosis at tagal ng epekto ng benzodiazepine na ginagamit. Dahil ang mga pasyente na may pinagbabatayan na kapansanan sa hepatic ay maaaring makaranas ng naantalang epekto ng benzodiazepine, maaaring kailanganin ang isang pinahabang panahon ng pagmamasad.

Ang paggamit ng flumazenil sa mga intensive care unit para sa pagkaantala ng pangmatagalan/over sedation ay hindi inirerekomenda dahil sa isang kamag-anak na kakulangan ng klinikal na karanasan.

Ang Flumazenil ay hindi dapat gamitin bilang isang regular na empirical na paraan ng pagtatasa ng mga walang malay na pasyente sa mga setting kung saan ang mga kagamitan sa resuscitation at kadalubhasaan upang harapin ang mga komplikasyon ay hindi kaagad maibibigay.

Ang mga pasyente na may pinsala sa ulo (at/o hindi matatag na intracranial pressure) na ginagamot ng flumazenil upang baligtarin ang mga epekto ng benzodiazepines ay maaaring magkaroon ng tumaas na intracranial pressure. At saka,

Ang flumazenil ay maaaring makapagpasimula ng mga kombulsyon o baguhin ang daloy ng dugo sa tserebral sa mga pasyenteng may pinsala sa ulo na tumatanggap ng benzodiazepines.

Ang paggamit ng flumazenil ay hindi inirerekomenda sa mga epileptic na pasyente na tumatanggap ng benzodiazepine na paggamot sa loob ng mahabang panahon. Bagama't ang flumazenil ay nagdudulot ng bahagyang intrinsic na anticonvulsant na epekto, ang biglaang pagsugpo nito sa proteksiyon na epekto ng isang benzodiazepine agonist ay maaaring magdulot ng mga kombulsyon sa mga pasyenteng epileptik.

Kapag ang flumazenil ay ginagamit kasama ng mga neuromuscular blocking agent, hindi ito dapat iturok hanggang ang mga epekto ng neuromuscular blockade ay ganap na nababaligtad.

Ang mabilis na pag-iniksyon ng flumazenil ay dapat na iwasan sa mga pasyente na may mataas na dosis at/o pangmatagalang pagkakatapat sa mga benzodiazepine na nagtatapos anumang oras sa loob ng mga linggo bago ang pangangasiwa ng flumazenil dahil maaari itong magdulot ng mga sintomas ng withdrawal, kabilang ang pagkabalisa, pagkabalisa, emosyonal na lability pati na rin ang banayad na pagkalito at pandama pagbaluktot.

Ang Flumazenil ay hindi inirerekomenda bilang isang paggamot para sa benzodiazepine dependence o para sa pamamahala ng matagal na benzodiazepine abstinence syndromes.

Kapag ginamit sa anesthesiology sa pagtatapos ng operasyon, ang flumazenil ay hindi dapat iturok bago mawala ang epekto ng peripheral muscle relaxant.

Populasyon ng bata

Ang isang hindi nakokontrol, solong pag-aaral ng braso ay isinagawa sa mga batang may edad na 1 hanggang 17 taon (n = 107) na binigyan ng weight based titration doses (tingnan ang seksyon 4.2) pagkatapos sumailalim sa iba't ibang pamamaraan (gaya ng GI endoscopy at bronchoscopy) sa ilalim ng midazolam. Ang pagkabalisa at mga agresibong reaksyon ay nakita sa 3% at 2% na mga bata ayon sa pagkakabanggit. Ang data ng pharmacokinetic mula sa isang subset ng 27 bata ay nagpakita ng mataas na pagkakaiba-iba sa mga parameter ng pharmacokinetic, bagaman ang ibig sabihin ng clearance ay katulad ng sa makasaysayang data ng kontrol sa mga nasa hustong gulang.

Ang Flumazenil ay dapat gamitin nang may pag-iingat para sa pagbabalik ng conscious sedation sa mga batang wala pang isang taon, para sa pamamahala ng labis na dosis sa mga bata, para sa resuscitation ng bagong panganak at para sa pagbabalik ng sedative effect ng benzodiazepines na ginagamit para sa induction ng general anesthesia sa mga bata, dahil limitado ang karanasan (tingnan ang seksyon 4.2).

4.5 Pakikipag-ugnayan sa ibang mga gamot at iba pang paraan ng pakikipag-ugnayan

Hinaharang ng Flumazenil ang mga sentral na epekto ng benzodiazepine sa pamamagitan ng mapagkumpitensyang pakikipag-ugnayan sa antas ng receptor; ang mga epekto ng nonbenzodiazepine agonists sa benzodiazepine receptors, tulad ng zopiclone, triazolopyridazines at iba pa ay hinaharangan din ng flumazenil. Ang mga pakikipag-ugnayan sa ibang CNS depressant substance ay hindi naobserbahan.

Ang mga pharmacokinetics ng benzodiazepines ay hindi nagbabago sa pagkakaroon ng antagonist flumazenil at vice versa.

Ang partikular na pag-iingat ay kinakailangan kapag gumagamit ng flumazenil sa mga kaso ng halo-halong overdose ng gamot dahil ang mga nakakalason na epekto (tulad ng mga convulsion at cardiac dysrhythmias) ng iba pang mga gamot na iniinom sa labis na dosis (lalo na ang mga cyclic antidepressant) ay maaaring lumitaw na may pagbabalik ng benzodiazepine effect ng flumazenil.

Walang pharmacokinetic na pakikipag-ugnayan sa pagitan ng ethanol at flumazenil.

4.6 Fertility, pagbubuntis at paggagatas

Pagkayabong

Ang mga pag-aaral ng hayop na gumagamit ng mataas na dosis ng flumazenil ay hindi nagpakita ng katibayan ng kapansanan sa pagkamayabong.

Pagbubuntis

Kategorya B3

Tinutukoy ng kategoryang ito ang mga gamot na iniinom lamang ng limitadong bilang ng mga buntis na kababaihan at kababaihang nasa edad na ng panganganak, nang walang pagtaas sa dalas ng malformation o iba pang direkta o hindi direktang nakakapinsalang epekto sa fetus ng tao na naobserbahan. Ang mga pag-aaral sa mga hayop ay nagpakita ng katibayan ng isang pagtaas ng paglitaw ng pinsala sa pangsanggol, ang kahalagahan nito ay itinuturing na hindi tiyak sa mga tao.

Ang kaligtasan ng flumazenil sa pagbubuntis ng tao ay hindi naitatag. Samakatuwid ang mga benepisyo ng therapy sa gamot sa panahon ng pagbubuntis ay dapat na timbangin laban sa mga panganib sa fetus.

Walang katibayan ng teratogenicity na naobserbahan sa mga buntis na daga o kuneho na binigyan ng oral na dosis ng flumazenil hanggang 150 mg/kg/araw sa buong panahon ng organogenesis. Ang mga dosis na ito ay kumakatawan sa > 300 hanggang 1700 tiklop ang klinikal na pagkakarantad sa maximum na inirerekomendang intravenous na dosis na 2 mg, batay sa AUC. Sa mga rabbits, ang embryotoxicity (nadagdagang resorption) ay sinusunod sa mga oral na dosis na ≥ 50 mg/kg/araw (> 500 beses ang klinikal na pagkakarantad, batay sa AUC).

Ang walang epektong dosis ay 15 mg/kg/araw (170 beses ang klinikal na pagkakarantad, batay sa AUC).

Dahil ang mga pag-aaral sa pagpaparami ng hayop ay hindi palaging hinuhulaan ang tugon ng tao, ang flumazenil ay dapat gamitin sa panahon ng pagbubuntis lamang kung malinaw na kinakailangan.

Pagpapasuso

Ang pag-iingat ay dapat gawin kapag nagpapasya na magbigay ng flumazenil sa isang babaeng nagpapasuso dahil hindi alam kung ang flumazenil ay pinalabas sa gatas ng tao.

Ang oral na pangangasiwa ng flumazenil sa mga buntis na daga sa 125 mg/kg/araw mula sa huli na pagbubuntis hanggang sa pag-awat ay nauugnay sa pagbaba ng kaligtasan ng buhay ng tuta, pagtaas ng bigat ng atay ng tuta at pagkaantala ng pisikal na pag-unlad (naantala ang pagsabog ng incisor at pagbubukas ng tainga). Ang dosis na ito ay kumakatawan sa > 300 tiklop ang klinikal na pagkakarantad sa maximum na inirerekomendang dosis na 2 mg, batay sa AUC. Ang walang epektong dosis ay 25 mg/kg/araw (65 beses ang klinikal na pagkakarantad, batay sa magagamit na data ng AUC).

Ang parenteral na pangangasiwa ng flumazenil sa mga emerhensiya ay hindi kontraindikado sa panahon ng paggagatas.

4.7 Mga epekto sa kakayahang magmaneho at gumamit ng makinarya

Dapat bigyan ng babala ang mga pasyente laban sa pagsasagawa ng mga mapanganib na aktibidad na nangangailangan ng kumpletong pagkaalerto sa pag-iisip (tulad ng pagpapatakbo ng mapanganib na makinarya o pagmamaneho ng sasakyang de-motor) sa loob ng unang 24 na oras pagkatapos ng pangangasiwa dahil maaaring mangyari ang sedation at antok.

4.8 Hindi kanais-nais na mga epekto

Ang Flumazenil ay systemically at lokal na mahusay na disimulado. Ang pagduduwal at/o pagsusuka ay naiulat sa mga klinikal na pagsubok na may flumazenil. Nangyayari ito nang mas madalas kapag ang flumazenil ay ibinigay bilang isang solong mataas na dosis upang baligtarin ang anesthesia at kapag ginamit ang mga opioid at iba pang anesthetic agent bilang bahagi ng anesthesia. Ang mga reaksyong ito ay bihirang nangyari sa mga boluntaryong pag-aaral o kapag benzodiazepines lamang ang ginamit para sa pagpapatahimik.

Ang mga reaksyon ng hypersensitivity, kabilang ang anaphylaxis, ay naobserbahan.

Kasama sa mga madalas na naiulat na masamang mga kaganapan ang pagkahilo, pagkahilo, pagkabalisa, palpitation, takot, depressed mood, at pagluha na mayroon man o walang pagkabalisa. Ang mga ito ay maaaring nauugnay sa pagbabalik ng anesthetic.

Naiulat ang mga seizure sa mga pasyenteng kilalang dumaranas ng epilepsy o malubhang kapansanan sa atay, lalo na pagkatapos ng pangmatagalang paggamot na may benzodiazepines o sa mga kaso ng overdose ng halo-halong gamot.

Sa mga kaso ng halo-halong overdose ng gamot, lalo na sa mga cyclic antidepressant, ang mga nakakalason na epekto (tulad ng convulsions at cardiac dysrhythmias) ay maaaring lumitaw sa pagbabalik ng benzodiazepine effect ng flumazenil.

Ang mga sintomas ng withdrawal ay maaaring mangyari kasunod ng mabilis na pag-iniksyon ng flumazenil sa mga pasyente na may pangmatagalang pagkakatad sa benzodiazepines na nagtatapos anumang oras sa loob ng mga linggo bago ang pangangasiwa ng flumazenil.

Ang Flumazenil ay naiulat na pumukaw ng mga panic attack sa mga pasyenteng may kasaysayan ng mga panic disorder.

Pag-uulat ng mga pinaghihinalaang masamang reaksyon

Ang pag-uulat ng mga pinaghihinalaang masamang reaksyon pagkatapos ng pahintulot ng gamot ay mahalaga. Pinapayagan nito ang patuloy na pagsubaybay sa balanse ng benepisyo/panganib ng gamot. Hinihiling sa mga propesyonal sa pangangalagang pangkalusugan na mag-ulat ng anumang pinaghihinalaang masamang reaksyon. <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/> .

4.9 Labis na dosis

Mayroong napakalimitadong karanasan ng talamak na labis na dosis sa mga taong may flumazenil.

Walang tiyak na panlunas para sa labis na dosis ng flumazenil. Ang paggamot ng isang labis na dosis na may flumazenil ay dapat na binubuo ng mga pangkalahatang pansuportang hakbang kabilang ang pagsubaybay sa mga mahahalagang palatandaan at pagmamasid sa klinikal na kalagayan ng pasyente.

Kahit na ibinigay sa isang dosis na 100 mg intravenously, walang mga sintomas ng labis na dosis ang naobserbahan. Para sa mga sintomas ng withdrawal na maiugnay sa agonist, tingnan sa ilalim ng seksyon 4.4.

Para sa payo sa pamamahala ng labis na dosis, mangyaring makipag-ugnayan sa National Poisons Center sa 0800 POISON (0800 764766).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Mga katangian ng pharmacodynamic

Mekanismo ng pagkilos

Ang Flumazenil, isang imidazobenzodiazepine, ay isang benzodiazepine antagonist na partikular na humaharang sa mga sentral na epekto ng mga ahente na kumikilos sa pamamagitan ng benzodiazepine receptor sa pamamagitan ng mapagkumpitensyang pagsugpo. Sa mga eksperimento ng hayop, ang mga epekto ng mga compound na nagpapakita ng walang kaugnayan para sa benzodiazepine receptor, hal. barbiturates, ethanol, meprobamate, GABA mimetics, adenosine receptor agonists at iba pang mga ahente ay hindi naapektuhan ng flumazenil, ngunit ang mga nonbenzodiazepine agonist ng benzodiazepine receptors, tulad ng cyclopyrrolones (hal zopiclone) at triazolopyridazines ay hinarangan.

Binabaliktad ng Flumazenil ang mga sentral na sedative effect ng benzodiazepines.

Ang hypnotic-sedative benzodiazepine effects ay mabilis na binabaligtad ng flumazenil pagkatapos ng intravenous injection nito (1 hanggang 2 minuto) at maaaring unti-unting lumitaw sa loob ng susunod na ilang oras, depende sa kalahating buhay at ratio ng dosis ng agonist at antagonist.

Ang Flumazenil ay mahusay na disimulado kahit na sa mataas na dosis.

Ang Flumazenil ay maaaring magkaroon ng ilang mahinang intrinsic agonistic (hal. anticonvulsant) na aktibidad.

Sa mga hayop na pre-treat na may mataas na dosis ng benzodiazepines sa loob ng ilang linggo, ang flumazenil ay nagdulot ng mga senyales ng withdrawal, kabilang ang seizure. Ang isang katulad na epekto ay nakita sa mga paksa ng may sapat na gulang.

5.2 Mga katangian ng pharmacokinetic

Pagsipsip

Ang mga pharmacokinetics ng flumazenil ay proporsyonal sa dosis sa loob at sa itaas ng therapeutic range (hanggang sa 100 mg).

Pamamahagi

Ang Flumazenil, isang mahinang lipophilic base, ay humigit-kumulang 50% na nakagapos sa mga protina ng plasma. Ang albumin ay bumubuo ng dalawang-katlo ng pagbubuklod ng protina ng plasma. Ang Flumazenil ay malawak na ipinamahagi sa extravascular space. Ang bahagi ng pamamahagi ng flumazenil ay humigit-kumulang 4 na minuto.

Ang ibig sabihin ng dami ng pamamahagi sa steady state ($V_{ss} = 0.95 \text{ L/kg}$) ay malapit sa mga benzodiazepine na nauugnay sa istruktura at nagpapahiwatig ng tissue binding at/o partitioning ng gamot.

Biotransformation

Ang Flumazenil ay malawakang na-metabolize sa atay. Ang carboxylic acid ay nakilala sa libre at conjugated form bilang pangunahing metabolite sa ihi ng tao. Sa mga pagsusuri sa pharmacological, ang pangunahing metabolite na ito ay hindi aktibo bilang isang benzodiazepine agonist o antagonist.

Pag-aalis

Ang average na pag-aalis ng kalahating buhay ng flumazenil ay 53 minuto.

Ang Flumazenil ay halos ganap na (99%) na hindi tinatanggal. Halos walang hindi nagbabagong flumazenil ang nailabas sa ihi, na nagmumungkahi ng kumpletong metabolic degradation ng gamot. Ang pag-aalis ng radiolabelled na gamot ay mahalagang kumpleto sa loob ng 72 oras, na may 90 hanggang 95% ng radyaktibidad na lumalabas sa ihi at 5 hanggang 10% sa mga dumi. Mabilis ang pag-aalis, gaya ng ipinapakita ng maikling kalahating buhay ng eliminasyon na 40 hanggang 80 minuto. Ang kabuuang clearance ng plasma ng flumazenil ay nasa average na 1 L/min at maaaring maiugnay sa halos kabuuan sa hepatic clearance. Ang mababang renal clearance rate ay nagmumungkahi ng isang epektibong reabsorption ng gamot pagkatapos ng glomerular filtration.

Ang paglunok ng pagkain sa panahon ng intravenous infusion ng flumazenil ay nagreresulta sa 50% na pagtaas sa clearance, malamang dahil sa tumaas na daloy ng dugo sa hepatic na kasama ng pagkain.

Kapag pinangangasiwaan kasama ng benzodiazepines midazolam, flunitrazepam o lorazepam, ang mga pangunahing pharmacokinetic na parameter ng flumazenil ay hindi naapektuhan.

Pharmacokinetics sa Espesyal na Populasyon

Sa mga pasyente na may kapansanan sa pag-andar ng atay, ang pag-aalis ng kalahating buhay ng flumazenil ay mas mahaba (1.3 oras sa katamtamang kapansanan at 2.4 na oras sa mga pasyenteng may malubhang kapansanan) at ang kabuuang clearance ng katawan ay mas mababa kaysa sa malusog na mga paksa. Sa mga pasyente na may katamtaman hanggang malubhang kapansanan sa hepatic, ang clearance ng flumazenil ay natagpuan na nabawasan ng 57 hanggang 74% at ang pag-aalis ng kalahating buhay ay pinahaba ng hanggang 2 beses.

Ang mga pharmacokinetics ng flumazenil ay hindi gaanong apektado sa mga matatanda, hemodialysis, o pagkabigo sa bato.

Ang pag-aalis ng kalahating buhay sa mga bata na higit sa isang taong gulang ay mas mababago kaysa sa mga matatanda, na may average na 40 minuto at sa pangkalahatan ay mula 20 hanggang 75 minuto. Ang clearance at dami ng pamamahagi, na normalize para sa timbang ng katawan, ay nasa parehong hanay tulad ng nakikita sa mga matatanda.

5.3 Preclinical na data ng kaligtasan

Genotoxicity

Ang Flumazenil ay hindi mutagenic sa bacterial (*Salmonella typhimurium* *Saccharomyces cerevisiae*) o mammalian (V79) na mga cell sa *vitro* clastogenic sa mga lymphocytes ng taosa *vitro* o micronuclei ng dagasa *vivo*. Nagdulot ang Flumazenil ng bahagyang pagtaas sa hindi naka-iskedyul na synthesis ng DNA sa mga hepatocytes ng dagasa *vitro* habang walang induction ng pag-aayos ng DNA ang naobserbahan sa mga selula ng mikrobyo ng mouses *vivo*.

Carcinogenicity

Walang pangmatagalang pag-aaral ng hayop sa potensyal na carcinogenic ng flumazenil na isinagawa.

Reproductive at developmental toxicity

Ang Flumazenil ay hindi nakakaapekto sa pagkamayabong sa mga daga ng babae at lalaki sa mga oral na dosis hanggang sa 125 mg/kg/araw (> 300 beses ang klinikal na pagkakatugma sa maximum na inirerekomendang iv na dosis na 2 mg, batay sa AUC).

6. MGA PHARMACEUTICAL PARTIKULARS

6.1 Listahan ng mga excipients

- Disodium edetate
- Acetic acid
- Sosa klorido
- Sosa hydroxide
- Tubig para sa mga iniksyon

6.2 Mga hindi pagkakatugma

Ang gamot na ito ay hindi dapat ihalo sa ibang mga gamot maliban sa mga nabanggit sa ibaba.

Ang DBL Flumazenil Injection ay maaaring matunaw sa glucose na 5% sa tubig o 0.9% NaCl para sa pagbubuhos at maaari ding gamitin kasabay ng iba pang mga pamamaraan ng resuscitative. Ang pagbubuhos ay dapat makumpleto sa loob ng 24 na oras ng paghahanda at anumang nalalabi ay itatapon.

6.3 Buhay ng istante

24 na buwan mula sa petsa ng paggawa.

6.4 Mga espesyal na pag-iingat para sa pag-iimbak

Mag-iimbak sa ibaba 25°C.

6.5 Kalikasan at nilalaman ng lalagyan

DBL Flumazenil Injection 0.5 mg/5 mL 5 x 5 mL ampoules (salamín)

DBL Flumazenil Injection 1 mg/10 mL 5 x 10 mL ampoules (salamín)

Hindi lahat ng laki ng pack ay maaaring ibenta.

6.6 Mga espesyal na pag-iingat para sa pagtatapon

Ang anumang hindi nagamit na gamot o basura ay dapat itapon alinsunod sa mga lokal na pangangailangan.

7. Iskedyul ng GAMOT

Inireresetang Gamot

8. SPONSOR

Pfizer New Zealand Limited

PO Box 3998

Auckland 1140, New Zealand

Numero ng Toll Free: 0800 736 363

9. PETA NG UNANG PAGPAPATIBAY

15 Marso 2007

10. PETA NG REBISYON NG TEKSTO

27 Hulyo 2020

Talaan ng buod ng mga pagbabago

Binago ang seksyon	Buod ng bagong impormasyon
2, 4.2, 4.6, 5.2, 6.1, 6.2, 6.5, 8	Mga maliliit na pagbabago sa editoryal. Kasama ang pagwawasto sa text, input ng mga sub-heading at text na naaangkop sa mga kinakailangan sa template ng Medsafe Data Sheet. Hindi kinakailangan ang pagtanggap ng impormasyon.
4.2	Isama ang rekomendasyon tungkol sa titration ng dosis at palawakin ang teksto tungkol sa mga indibidwal na kinakailangan. Isama ang impormasyon tungkol sa paggamit sa mga bata para sa muling pagpapatahimik. Ang pinalawak na teksto ay kasama sa ilalim ng pagbaligtad ng mga epekto ng benzodiazepine sa labis na dosis. Isama ang sub-section at mga rekomendasyon para sa mga pasyenteng may kapansanan sa hepatic.
4.4	Isama ang mga rekomendasyon para sa mga pasyenteng may kapansanan sa hepatic. Kasama ang pag-iingat tungkol sa paggamit sa mga batang wala pang isang taon.
4.5	Kasama ang pinalawak na teksto at impormasyon sa pakikipag-ugnayan sa ethanol.

4.6	Na-update ang impormasyong may kaugnayan sa pagkamayabong at pag-aaral ng hayop. Pinalawak na impormasyon tungkol sa pangangasiwa sa panahon ng paggagatas.
4.8	Ang mga reaksiyong hypersensitivity, kabilang ang anaphylaxis kasama.
4.9	Kasama ang pinalawak na teksto tungkol sa labis na dosis.
5.2	Pinalawak na teksto tungkol sa metabolismo at pag-aalis ng kalahating buhay.
6.2	Kasama ang teksto tungkol sa paghahalo sa iba pang mga gamot.