

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУМАЗЕНІЛ-ВІСТА
(FLUMAZENIL-VISTA)

Склад:

діюча речовина: флумазеніл;

1 мл розчину містить флумазенілу 0,1 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, оцтова кислота льодяна, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Інші терапевтичні препарати. Антидоти. Код АТХ V03AB25.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Флумазеніл – це антагоніст бензодіазепінів, похідне імідазобензодіазепінів, який шляхом конкурентної взаємодії специфічно блокує вплив речовин, що діють на рецептор бензодіазепіну в центральній нервовій системі (ЦНС). Повідомлялось про нейтралізацію парадоксальних реакцій бензодіазепінів.

Фармакодинамічні ефекти. Експерименти, проведені на тваринах, показали, що флумазеніл не блокує вплив агоністів бензодіазепінових рецепторів, таких як барбітурати, міміциди гама-аміномасляної кислоти та антагоністи рецепторів аденозину. Флумазеніл блокує дію небензодіазепінових агоністів, таких як циклопіролон (зопіклон) та триазолопіридазини. Гіпно-седативні ефекти бензодіазепінів швидко зникають (протягом 1–2 хв) після внутрішньовенного введення флумазенілу. Залежно від різниці в часі елімінації між агоністом та антагоністом, ефект може повторитись протягом кількох годин. Флумазеніл може мати незначну агоністичну (наприклад, протисудомну) активність.

Клінічна ефективність та безпека. Дослідження на тваринах показали, що при тривалому лікуванні флумазенілу виникав синдром відміни, включаючи судоми.

Фармакокінетика.

Розподіл. Флумазеніл – це слабка ліпофільна основа. Флумазеніл зв'язується приблизно з 50 % білків плазми крові, серед яких 2/3 припадає на альбумін. Флумазеніл інтенсивно розподіляється в позасудинному просторі. Під час фази розподілу концентрація флумазенілу в плазмі крові знижується з періодом напіввиведення 4–5 хвилин. Об'єм розподілу при досягненні рівноважної концентрації складає 0,9–1,1 л/кг.

Метаболізм. Флумазеніл піддається інтенсивному метаболізму в печінці. Найважливішим неактивним метаболітом у плазмі крові (у вільній формі) та сечі (у вільній та кон'югованій формі) є карбонова кислота. Результати фармакологічних тестів показали, що цей метаболіт не має агоністичної або антагоністичної бензодіазепінової активності.

Виведення. Флумазеніл майже повністю виводиться зі сечею. Це вказує на повне розщеплення діючої речовини в організмі. Дослідження з міченим радіоізотопом лікарським засобом показало, що повне виведення відбувається протягом 72 годин: 90–95 % – із сечею і 5–10 % – з калом. Елімінація проходить швидко, про що свідчить короткий період напіввиведення (40-80 хвилин). Сумарний кліренс флумазенілу становить 0,8–1,0 л/год/кг, метаболізм відбувається переважно в печінці.

У пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції печінки період напіввиведення флумазенілу збільшується (на 70-210 %), а загальний кліренс знижується (від 57 % до 74 %) порівняно з даними дослідження зі здоровими добровольцями.

Фармакокінетична доза флумазенілу пропорційна терапевтичній дозі та не перевищує 100 мг. Вживання їжі під час внутрішньовенної інфузії призводить до збільшення його кліренсу на 50 %, ймовірно, за рахунок підвищення кровообігу в печінці.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб застосовується для часткового або повного усунення центральних седативних ефектів бензодіазепіну у дорослих та дітей віком від 1 року. Може застосовуватись при анестезії та інтенсивній терапії.

Анестезія:

- для припинення гіпно-седативного впливу бензодіазепінів при загальній, індукованій та/або підтримувальній анестезії у стаціонарних хворих;
- для усунення седативної дії бензодіазепіну при короточасних діагностичних і терапевтичних процедурах у амбулаторних та стаціонарних хворих;
- для усунення седативного ефекту бензодіазепінів у дітей віком від 1 року.

Інтенсивна терапія:

- для специфічного усунення центральних ефектів бензодіазепінів з метою відновлення самостійного дихання;
- для діагностики та лікування інтоксикації або передозування тільки/переважно бензодіазепінами.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.
- Лікування бензодіазепінами потенційно небезпечних для життя станів (наприклад, контроль внутрішньочерепного тиску або епілептичний статус).
- Тяжка інтоксикація, викликана циклічними антидепресантами (судомні напади, фокальні судоми, пролонгація QRS, аритмія, мідріаз, антихолінергічні симптоми). У змішаних інтоксикаціях, викликаних бензодіазепінами та циклічними антидепресантами, токсичність антидепресантів може бути замаскована захисним ефектом бензодіазепіну. Тому при наявності вегетативних (антихолінергічних), моторних або серцевих симптомів тяжкої інтоксикації трициклічними/тетрациклічними антидепресантами не слід застосовувати флумазеніл для усунення впливу бензодіазепіну.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих пацієнтів. Флумазеніл пригнічує центральні ефекти бензодіазепінів шляхом конкурентного інгібування на рівні рецепторів. Він також блокує дію небензодіазепінових агоністів (наприклад, зопіклону, триазолпіридазинів) на бензодіазепінові рецептори. Проте флумазеніл не блокує дію лікарських засобів, які не працюють за цим механізмом. Не спостерігається взаємодія з іншими депресантами ЦНС. Особливо обережно необхідно застосовувати флумазеніл у разі передозування, оскільки разом з послабленням бензодіазепінового впливу може збільшуватися токсичний ефект інших психотропних речовин (особливо трициклічних антидепресантів), які застосовуються одночасно.

При застосуванні флумазенілу разом із мідазолом, флунітразепамом та лорметазепамом змін у фармакокінетиці не відбувається.

Також відсутня фармакокінетична взаємодія між спиртом етиловим та флумазенілом.

Особливості застосування.

Моніторинг. При застосуванні флумазенілу для усунення седації, викликаній бензодіазепіном, необхідно протягом тривалого часу контролювати дозу, життєві показники (електрокардіограма (ЕКГ)), пульс, оксиметрія, концентрація уваги пацієнта та інші життєві ознаки, такі як частота серцевих скорочень (ЧСС), частота дихання та артеріальний тиск) та тривалість ефекту використовуваного бензодіазепіну щодо виникнення симптомів повторної

седації, утруднення дихання або інших ознак залишкового ефекту бензодіазепіну. Оскільки у пацієнтів з порушеннями функції печінки дія лікарських засобів може бути відстрочена, їм потрібен подовжений період спостереження. Загалом флумазеніл має меншу тривалість дії, ніж бензодіазепіни, тому седація може повторитись, клінічний стан пацієнта повинен залишатися під контролем. Пацієнт повинен знаходитися у відділенні інтенсивної терапії, доки ефект флумазенілу не зменшиться.

Якщо пацієнт не виходить зі стану седації. Антагоністичний ефект флумазенілу є специфічним щодо бензодіазепінів. Тому, якщо пацієнт не виходить зі стану седації, слід розглянути інші причини.

Анестезія. При застосуванні анестезії наприкінці операції флумазеніл потрібно призначати лише після того, як виявиться, що активність периферичних міорелаксантів знижена і більше немає депресивного впливу опіатів на респіраторну систему (сторнування з налоксоном).

Особливі групи пацієнтів. Необхідно зважити переваги седації за допомогою бензодіазепінів і ризику швидкого пробудження для пацієнтів, які перебувають у важкому стані. Для деяких пацієнтів (наприклад, із серцевими проблемами) підтримка певного рівня седації в ранньому періоді може бути кращою, ніж повна свідомість.

Пацієнти з епілепсією. Флумазеніл-Віста не рекомендується пацієнтам з епілепсією, які тривалий час отримували бензодіазепіни. Незважаючи на те, що флумазеніл виявляє незначний внутрішньосудомний ефект, раптове пригнічення захисного ефекту може викликати судоми у хворих на епілепсію.

Пацієнти з тяжкою черепно-мозковою травмою. Пацієнтам з тяжкою черепно-мозковою травмою (та/або нестабільним внутрішньочерепним тиском) флумазеніл слід застосовувати з обережністю, оскільки флумазеніл антагонізує ефект бензодіазепінів і може спричинити підвищення внутрішньочерепного тиску, зміни перфузії головного мозку або судоми.

Симптоми відміни. Необхідно уникати швидкого введення високих доз (більше 1 мг) флумазенілу пацієнтам, які раніше отримували високі дози та/або довгий час застосовували бензодіазепіни (до декількох тижнів перед введенням флумазенілу). У таких випадках швидка ін'єкція може спричинити симптоми відміни, включаючи прискорене серцебиття, збудження, тривогу, емоційну лабільність, плутанину та сенсорні розлади. Якщо пацієнт тривалий час отримував високі дози бензодіазепінів, слід зважити переваги застосування флумазенілу та ризик симптомів відміни. Якщо, незважаючи на ретельний підбір дозування, з'являються симптоми відміни, потрібно шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції ввести індивідуально підібрану дозу 5 мг діазепаму або 5 мг мідазоламу.

Особлива обережність необхідна пацієнтам із залежністю, хронічним передозуванням бензодіазепіну або невизначеною змішаною інтоксикацією. Для таких пацієнтів слід подовжити рекомендований інтервал введення (1 хвилина), оскільки повне настання ефекту однієї дози триває до 10 хвилин. Таким чином, у більшості випадків застосовується найменша ефективна доза, щоб уникнути можливих симптомів залежності або судом. Зокрема у разі змішаної інтоксикації бензодіазепінами та циклічними антидепресантами після застосування флумазенілу посилюються певні токсичні ефекти, такі як судоми та серцеві аритмії, які викликані циклічними антидепресантами, але які менше проявляються при одночасному введенні бензодіазепінів.

Тривога. Необхідно ретельно підбирати дозування флумазенілу для пацієнтів, які страждають на доопераційну тривогу або мають в анамнезі хронічну чи епізодичну тривожність.

Післяопераційний біль. Слід враховувати післяопераційний біль. Можливо, краще тримати пацієнта в седації.

Застосування у педіатрії. Через імовірність виникнення повторної седації та утруднення дихання стан дітей, у яких зафіксовано випадки седації після застосування мідазоламу, потрібно ретельно контролювати принаймні 2 години після введення флумазенілу. У разі застосування інших седативних бензодіазепінів час контролю повинен бути скоригований

відповідно до очікуваної тривалості їхньої дії. Через обмежений досвід застосування флумазеніл слід з обережністю застосовувати у випадках:

- для зміни седації у дітей віком до 1 року;
- для лікування передозування у дітей;
- для реанімації новонароджених;
- для зміни седативних ефектів бензодіазепінів, що застосовуються для анестезії дітям.

Доки не буде отримано достатніх даних, флумазеніл не застосовувати дітям віком до 1 року, якщо ризик для пацієнта (особливо при випадковому передозуванні) перевищує переваги лікування. Через відсутність даних про контрольовані дослідження не рекомендується застосовувати флумазеніл дітям та підліткам за іншими показаннями, окрім зміни свідомої седації, індукованої бензодіазепінами. Те саме стосується і дітей віком до 1 року. *Бензодіазепінова залежність.* Лікарський засіб Флумазеніл-Віста не рекомендується для лікування бензодіазепінової залежності або тривалих бензодіазепінових абстинентних синдромів.

Панічні розлади. Були зареєстровані випадки панічних атак після застосування флумазенілу пацієнтам із панічними розладами в анамнезі.

Залежність в анамнезі. Флумазеніл-Віста слід з обережністю застосовувати пацієнтам у разі частого застосування бензодіазепінів, пацієнтам з алкоголізмом, залежністю від лікарських засобів або з іншою залежністю.

Печінкова недостатність. Виведення флумазенілу може бути затримане.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб Флумазеніл-Віста містить приблизно 9 мг натрію в 1 мл розчину для ін'єкцій. Слід бути обережним при застосуванні даного лікарського засобу пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Хоча дослідження на тваринах не показали прямого чи непрямого шкідливого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи чи постнатальний розвиток, безпека застосування лікарського засобу у період вагітності не встановлена. Необхідно оцінити співвідношення користь/ризик, оскільки відсутні дані щодо застосування флумазенілу у період вагітності. Дія флумазенілу на плід не досліджувалась на тваринах.

Період годування груддю

Невідомо, чи потрапляє флумазеніл у грудне молоко. Годування груддю потрібно призупинити на 24 години після застосування лікарського засобу Флумазеніл-Віста.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Незважаючи на те, що пацієнти приходять до свідомості після застосування флумазенілу, їх слід попередити, що вони не повинні займатися небезпечною діяльністю, що вимагає повного розумового навантаження (експлуатація машин, керування автомобілем) протягом 24 годин після введення лікарського засобу, оскільки вплив раніше застосовуваного бензодіазепіну може відновитися.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Флумазеніл-Віста має вводити анестезіолог або лікар, який має досвід в анестезіології. Застосовують внутрішньовенно.

Лікарський засіб Флумазеніл-Віста можна вводити нерозведеним або розведеним. При застосуванні флумазенілу інфузійно його потрібно розбавляти перед введенням розчином натрію хлориду (0,9 мг/мл), розчином глюкози 50 мг/мл або розчином Рінгера (8,6 г натрію хлориду, 0,3 г калію хлориду та 0,33 г кальцію хлориду на 1 л).

Сумісність між флумазенілом та іншими розчинами для ін'єкцій не встановлена. Флумазеніл-Віста можна одночасно застосовувати з іншими реанімаційними заходами. Лікарський засіб призначений тільки для одноразового застосування.

Перед застосуванням розчин потрібно візуально оглянути та застосовувати тільки в тому випадку, якщо розчин чистий і не містить сторонніх включень.

Дорослі

Анестезія

Рекомендована початкова доза: 0,2 мг внутрішньовенно протягом 15 секунд. Якщо протягом 60 секунд не досягається потрібний ефект, вводять наступну дозу 0,1 мг і за необхідності введення повторюють з інтервалом 60 секунд до максимальної дози – 1,0 мг. Звичайна доза варіюється між 0,3 та 0,6 мг та може бути змінена залежно від стану пацієнта та використуваного бензодіазепіну.

Інтенсивна терапія

Рекомендована початкова доза: 0,2 мг внутрішньовенно протягом 15 секунд. Якщо протягом 60 секунд не досягається потрібний ефект, вводять наступну дозу 0,1 мг і за необхідності введення повторюють з інтервалом 60 секунд до максимальної дози 2,0 мг або до тих пір, поки пацієнт не вийде зі стану седації. Якщо седація повторюється, можна зробити повторну болюсну ін'єкцію. Крім того, може бути застосована внутрішньовенна інфузія в дозі 0,1-0,4 мг/хв. Дозування та швидкість інфузії потрібно регулювати для досягнення бажаного рівня свідомості. За допомогою ін'єкції можна доповнити інфузію до максимальної дози 2 мг.

Якщо після багаторазового введення не спостерігається явного впливу на свідомість та дихання, слід припустити, що інтоксикація не пов'язана з бензодіазепінами. Інфузію потрібно призупиняти кожні 6 годин, щоб перевірити, чи відбувається повторна седація. Щоб уникнути симптомів відміни у пацієнтів, які тривалий час отримували високі дози бензодіазепінів у відділенні інтенсивної терапії, дозу флумазенілу слід підбирати індивідуально та повільно вводити ін'єкцію.

Пацієнти літнього віку

За відсутності даних про застосування флумазенілу людям літнього віку слід враховувати, що ця група більш чутлива до впливу лікарських засобів, тому даний лікарський засіб потрібно призначати з обережністю.

Діти та підлітки (віком від 1 до 17 років)

Дозування для відновлення свідомої седації

Рекомендована початкова доза – 0,01 мг/кг тіла (до 0,2 мг), вводити внутрішньовенно протягом 15 секунд. Якщо протягом 45 секунд не з'являється необхідний рівень свідомості, наступна ін'єкція – 0,01 мг/кг (до 0,2 мг) з інтервалом до 60 секунд (максимально – 4 ін'єкції) до максимальної дози 0,05 мг/кг або 1 мг залежно від найнижчої дози, яка була введена. Дозу слід підбирати залежно від відповіді організму пацієнта. Немає даних про безпеку та ефективність повторного застосування флумазенілу дітям у разі повторної седації.

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Метаболізм флумазенілу відбувається переважно у печінці. У пацієнтів з порушеннями функції печінки виведення флумазенілу може бути затримане, тому рекомендується ретельно підбирати дозу.

Діти.

Даних про застосування флумазенілу дітям віком до 1 року недостатньо. Тому лікарський засіб Флумазеніл-Віста слід призначати дітям цієї категорії лише у випадку, якщо очікувана користь для пацієнта перевищує можливий ризик.

Передозування.

Симптоми. Навіть при застосуванні у більш високих дозах, ніж рекомендовано (до 100 мг флумазенілу), симптоми передозування не спостерігалися.

У випадках змішаних інтоксикацій, особливо у комбінації з циклічними антидепресантами, можуть виникнути токсичні ефекти (такі як судоми та серцеві аритмії) при повторній появі ефекту бензодіазепіну. Досвід гострого передозування флумазенілу дуже обмежений.

Лікування. Специфічний антидот для флумазенілу відсутній. Лікування передозування

флумазенілом повинно складатися із загальних підтримуючих заходів, включаючи моніторинг життєвих показників та спостереження за клінічним станом пацієнта.

Побічні реакції.

Всі побічні реакції наведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

<i>З боку імунної системи</i>	
часто	реакції підвищеної чутливості, анафілактичний шок
<i>З боку психіки</i>	
часто	тривога*, безсоння, сонливість, емоційна лабільність
нечасто	страх*
частота невідома	психічні зміни, ейфорія, втома, патологічна плаксивість, агресивні реакції, панічні атаки**; синдром відміни: ажитація*, тривожність*, емоційна лабільність, сплутаність свідомості, сенсорні розлади
<i>З боку нервової системи</i>	
часто	головний біль, вертиго, ажитація*, тремор, сухість ротової порожнини, прискорене дихання, порушення мовлення, парестезія
нечасто	судоми (насамперед у пацієнтів, які страждають на епілепсію, тяжку печінкову недостатність, особливо після лікування бензодіазепінами або у випадку передозування кількома лікарськими засобами)
частота невідома	спонтанні рухи
<i>З боку органів зору</i>	
часто	диплопія, косоокість, підвищена сльозотеча
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>	
нечасто	порушення слуху
<i>З боку серцево-судинної системи</i>	
часто	підвищене серцевиття*, припливи, гіпотензія, ортостатична гіпертензія, транзиторна гіпертензія (при пробудженні)
нечасто	тахікардія або брадикардія, екстрасистолія
<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>	
нечасто	задишка, кашель, закладеність носа, біль у грудях
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
дуже часто	нудота (під час анестезії, особливо при одночасному застосуванні з опіатами)
часто	блювання (під час анестезії, особливо при застосуванні з опіатами), гикавка
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
часто	підвищене потовиділення
нечасто	блідість
частота невідома	припливи жару до обличчя
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
часто	втома, біль у місці введення
нечасто	тремтіння
частота невідома	підвищення відчуття болю, збільшення маси тіла, озноб

* Після швидкої ін'єкції; зазвичай лікування не потрібно.

У пацієнтів, які застосовують протягом тривалого періоду бензодіазепіни, флумазеніл може викликати абстинентний синдром. Симптоми можуть включати напругу, збудження, тривогу,

емоційну лабільність, сплутаність свідомості, сенсорні розлади, галюцинації, тремор та судоми. Необхідно уникати швидкого введення високих доз (більше 1 мг) флумазенілу пацієнтам, які раніше отримували високі дози та/або довгий час застосовували бензодіазепіни (до декількох тижнів перед введенням флумазенілу). У таких випадках швидка ін'єкція може спричинити симптоми відміни, включаючи прискорене серцебиття, збудження, тривогу, емоційну лабільність, сплутаність свідомості та сенсорні розлади.

** У пацієнтів, які мають випадки панічних розладів в анамнезі, флумазеніл може викликати панічні атаки.

Порушення у дітей

Загалом профіль небажаних ефектів у дітей не надто відрізняється від такого у дорослих. При застосуванні флумазенілу для зміни свідомого седативного ефекту у дітей додатково може спостерігатись ненормальний плач, збудження та агресивні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності 3 роки.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл в ампулі; по 5 або 10 ампул у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЛАБОРАТОРІО РЕЙГ ЖОФРЕ, С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.

С/Гран Капітан, 10, Сант Хоан Деспі, Барселона, 08970, Іспанія