

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DENAKSAT 1 mg/10 ml İ.V. enjeksiyon için çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde: Bir ampul 1 mg flumazenil içerir.

Yardımcı madde(ler):

Disodyum Edetat0.10 mg/ml

Sodyum Klorür9.30 mg/ml

Sodyum Hidroksit..... k.m

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İ.V. enjeksiyon için çözelti içeren ampul

Gözle görünür partikül içermeyen, berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DENAKSAT, benzodiazepinlerin merkezi sedatif etkilerinin tamamen veya kısmen tersine çevrilmesinde endikedir. Bu nedenle, aşağıdaki endikasyonlarda anestezi ve yoğun bakımda kullanılır.

Anestezide: Endüksiyon ve idamesinde benzodiazepinlerin kullanıldığı genel anestezinin sonlandırılması. Hem hastanede yatan, hem de ayaktan tedavi gören hastalarda, kısa tanısal ve terapötik işlemlerde kullanılan benzodiazepinlerin sedatif etkilerinin tersine çevrilmesi.

Yoğun bakımda ve nedeni bilinmeyen şuur kaybına yaklaşımda: DENAKSAT, benzodiazepin entoksikasyonlarının tanısının konmasında ya da böyle bir durumun olmadığı belirlenmesinde kullanılır. Benzodiazepinlerle olan doz aşımı durumlarında, benzodiazepinlerin merkezi etkilerinin spesifik olarak geri döndürülmesinde (gereksiz bir entübasyonu önlemek ya da entübasyona olanak vermek için spontan solunum ve bilincin geri döndürülmesi) de kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

DENAKSAT, bir anestezi uzmanı ya da deneyimli bir hekim tarafından sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Suda %5 dekstroz, laktatlı ringer ve normal salin çözeltileri ile geçimlidir. DENAKSAT bu solüsyonlardan biri ile karıştırıldıktan ya da enjektöre çekildikten 24 saat sonra atılmalıdır.

Doz, tasarlanan etkiye göre titre edilmelidir. Bazı benzodiazepinlerin etki süresi DENAKSAT'ın etki süresini geçebileceği için, uyanmayı takiben sedasyon tekrarlırsa ek dozlar gerekebilir.

Anestezide: Önerilen başlangıç dozu 15 saniyede İ.V. olarak uygulanan 0.2 mg'dır. Eğer 60 saniye içerisinde istenilen bilinç açıklığına ulaşılamazsa, 0.1 mg'lık ikinci bir doz enjekte edilebilir ve gerektiği durumlarda, toplam doz 1 mg'ı aşmamak kaydıyla, bu 60 saniyede bir tekrarlanabilir. Genellikle uygulanan doz 0.3-0.6 mg'dır fakat bireysel gereksinimler, uygulanan benzodiazepinlerin etki süresi ve dozu ile birlikte hasta özelliğine bağlı değişiklik gösterebilir.

Yoğun bakımda ve nedeni bilinmeyen şuur kaybına yaklaşımda: Önerilen başlangıç dozu İ.V. olarak uygulanan 0.3 mg'dır. Eğer 60 saniye içerisinde istenilen bilinç açıklığına ulaşılamazsa, hasta uyanıncaya ya da toplam doz 2 mg'a ulaşıncaya kadar DENAKSAT enjeksiyonlarına devam edilebilir. Eğer uyku hali tekrar ortaya çıkarsa, DENAKSAT yukarıdaki gibi bir veya daha çok bolus İ.V. dozlarında veya saatte 0.1-0.4 mg İ.V. enfüzyon olarak uygulanabilir. Enfüzyon hızı, istenilen uyanıklık derecesine göre her hasta için ayrı ayrı ayarlanmalıdır.

Yinelenen DENAKSAT dozları sonrasında bilinç düzeyinde ya da solunum fonksiyonlarında önemli bir düzelme sağlanamazsa, benzodiazepinlere bağlı olmayan bir etiyoloji düşünülmelidir.

Yoğun bakım ünitesinde benzodiazepinlerle yüksek dozda ve/veya uzun süredir tedavi edilen hastalarda, DENAKSAT dozu her hasta için ayarlanarak çok yavaş uygulanmalı ve yoksunluk sendromlarına yol açmamalıdır. Eğer beklenmeyen semptomlar ortaya çıkarsa, diazepam ya da midazolam intravenöz olarak dikkatlice titre edilerek hastanın cevabına göre ayarlanabilir (*Bkz Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Uygulama şekli:

DENAKSAT, bir anestezi uzmanı ya da deneyimli bir hekim tarafından sadece intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Orta veya ciddi derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç/tekrar dozlarının kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Bir yaşın üzerindeki çocuklar: Bir yaşın üzerindeki çocuklarda benzodiazepinlerle endüklenen şuurlu sedasyonun geri döndürülmesi için, önerilen başlangıç dozu 15 saniye içinde İ.V. olarak 0.01 mg/kg (0.2 mg'a kadar) uygulamasıdır. İlave 45 saniye bekledikten sonra istenen bilinç düzeyi sağlanamamışsa, ilave 0.01 mg/kg'lık (0.2 mg'a kadar) enjeksiyonlar verilebilir ve gerektiğinde maksimum total doz 0.05 mg/kg veya 1 mg'a (hangisi düşükse) kadar 60

saniyelik aralarla (maksimum 4 kez) tekrarlanabilir. Doz hastanın cevabına göre ayarlanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (*Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler: Hastalardaki karakteristik özellikler*).

4.3 Kontrendikasyonlar

Flumazenil veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine veya benzodiazepine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda DENAKSAT kullanımı kontrendikedir. Kafa içi basıncı kontrolü veya status epileptikus gibi hayatı tehdit edici potansiyel durumların kontrolü için benzodiazepin verilmiş olan hastalarda DENAKSAT kontrendikedir.

Aşırı doz siklik antidepresan kullanımından dolayı oluşan belirtiler gösteren hastalarda DENAKSAT kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Flumazenil kullanımı sırasında nöbetler görülebilmektedir. Nöbetler, daha çok uzun süreli sedasyon için benzodiazepin kullanan hastalarda veya hastaların ciddi siklik antidepresan doz aşımı belirtileri sergiledikleri doz aşımı vakalarında görülmektedir. Hekimler flumazenil dozunu her hastada bireysel olarak ayarlamalı ve nöbet tedavisi uygulamaya hazır olmalıdırlar.

Nöbet riski

Benzodiazepin etkilerinin geri dönüşümü, belirli yüksek risk popülasyonlarında nöbetlerin başlangıcıyla ilişkilendirilmektedir. Nöbetlere ilişkin olası risk faktörleri kapsamında: eş zamanlı majör sedatif-hipnotik ilacın kesilmesi, tekrarlı parenteral benzodiazepin dozlarıyla yakın zaman önce uygulanan tedavi, aşırı doz vakalarında DENAKSAT uygulamasından önce miyoklonik seğirmeler veya nöbet aktivitesi veya eş zamanlı siklik antidepresan zehirlenmesi yer almaktadır.

DENAKSAT, motor anomaliler (seğirme, rijidite, fokal nöbetler), disritmi (geniş QRS, ventriküler disritmi, kalp bloku), antikolinergik belirtiler (midriyazi, kuru mukoza, hipoperistalzi) ve kardiyovasküler kollapsla kendini gösteren ciddi siklik antidepresan zehirlenme vakalarında önerilmemektedir. Bu gibi vakalarda DENAKSAT tedavisi kesilmeli ve antidepresan toksisite belirtileri ortadan kaybolana kadar hasta sedasyon altında tutulmalıdır (gerekirse ventilatör ve sirkülatuvar destek verilerek). DENAKSAT tedavisinin ciddi şekilde hasta karma doz aşımı hastalarında sedasyonun etkilerini tersine çevirmek dışında bilinen bir yararı yoktur ve nöbet görülme ihtimali (herhangi bir nedenden kaynaklanan) olan vakalarda kullanılmamalıdır.

DENAKSAT uygulamasıyla ilişkilendirilen konvülsiyonların çoğu tedavi gerektirmektedir ve benzodiazepinler, fenitoin veya barbitüratlarla başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Flumazenil'in varlığı nedeniyle, normalden daha yüksek benzodiazepin dozları gerekebilir.

Hipoventilasyon

Benzodiazepinin etkilerini geri çevirmek üzere (bilinçli sedasyon veya genel anestezinin ardından) DENAKSAT alan hastalar uygulanan benzodiazepinin dozu ve etki süresine göre uygun bir süre boyunca (120 dakikaya kadar) resedasyon, solunum depresyonu veya diğer benzodiazepin etkileri yönünden izlenmelidir.

Bunun nedeni DENAKSAT'ın hastalarda benzodiazepin uygulamasından kaynaklanan hipovekilasyonun tedavisinde etkin bir tedavi olduğunun gösterilmemiş olmasıdır. Sağlıklı erkek gönüllülerde DENAKSAT tek başına uygulanan bir benzodiazepinden sonra hiperkapni ve hipoksiye verilen ventilatör yanıtların benzodiazepin tarafından indüklenen depresyonunu tersine çevirebilme özelliğine sahiptir. Ancak tipik DENAKSAT dozlarının ventilatör etkileri (1 mg veya daha az) pek çok benzodiazepin etkisini göstermeden azaldığı için bu tür depresyon tekrar edebilir. DENAKSAT bir opioidle birlikte benzodiazepin kullanılarak uygulanan sedasyonun ardından ventilatör yanıt üzerindeki etkileri tutarlı değildir ve bu etkiler yeterince araştırılmamıştır. Flumazenil'in mevcut olması hipovekilasyonun hızlı bir şekilde tespit edilmesinin ve bir havayolu açılarak ventilasyona yardımcı olmak üzere etkin bir müdahale uygulanmasının gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Doz aşımı vakaları hasta stabil duruma gelene ve resedasyon ihtimali ortadan kalkana kadar resedasyon açısından izlenmelidir.

Sedasyonun geri döndürülmesi

DENAKSAT'ın benzodiazepinlerle uygulanan sedasyon veya anestezinin ardından kendine gelmekte olan hastanın uyanıklık durumunu artırması beklenebilir, ancak yeterli süre boyunca prosedür sonrası izlemin yerine geçmemelidir. DENAKSAT'ın mevcut olması sedasyon için yüksek dozlarda benzodiazepin kullanımıyla ilişkili riskleri ortadan kaldırmaz.

Hastalar DENAKSAT uygulaması ardından yeterli bir süre boyunca resedasyon, solunum depresyonu veya diğer sürekli ya da rekürren agonist etkiler yönünden izlenmelidir.

Düşük doz, kısa süre etkili benzodiazepinin (<10 mg midazolam) etkisini geri döndürmek üzere DENAKSAT uygulanması durumunda resedasyon ihtimali çok düşüktür. Nöromusküler bloke edici ajanlar ve birden fazla anestezik ajanla birlikte uzun bir prosedür süresince yüksek tek doz veya kümülatif dozlarda benzodiazepin uygulanması durumunda ise resedasyon riski çok yüksektir.

Klinik çalışmalarda erişkin hastaların %1 ila %3'ünde belirgin resedasyon gözlenmiştir. Erişkin hastalarda resedasyonun engellenmesi gereken klinik durumlarda; doktorlar başlangıç dozunu (0.2 mg/dak'da verilen 1 mg'ye kadar DENAKSAT) 30 dakika sonra ve muhtemelen

60 dakika sonra tekrarlamak isteyebilirler. Klinik çalışmalarda araştırılmamış olmakla birlikte bu dozaj programı normal gönüllülerle yürütülen bir resedasyonu engelleme çalışmasında etkin olmuştur.

Bilinçli sedasyon için kullanılan benzodiazepinlerin etkilerini geri döndürmek üzere DENAKSAT kullanımı 1 ve 17 yaş arası 107 pediatrik hastanın dahil edildiği bir açık uçlu klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışma flumazenil uygulaması ardından tamamen uyanan pediatrik hastaların, özellikle daha küçük yaşlarda (1-5 yaş) olmak üzere, sedasyon rekürensi yaşayabileceklerini düşündürmektedir. DENAKSAT uygulamasının başlamasından 10 dakika sonra tamamen uyanan 60 hastadan 7'sinde resedasyon görülmüştür. Hiçbir hasta başlangıçtaki sedasyon düzeyine geri dönmemiştir. Resedasyona kadar geçen ortalama süre 25 dakikadır (aralık: 19 – 50 dakika). Resedasyon yaşayan pediatrik hastalarda tekrarlı flumazenil uygulamasının güvenilirlik ve etkinliği gösterilmemiştir.

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kullanım

DENAKSAT, yoğun bakım ünitesi gibi ortamlarda tanımlanmamış benzodiazepin bağımlılığı riski arttığından, YBÜ'de dikkatle kullanılmalıdır. DENAKSAT benzodiazepinlere fiziksel bağımlılığı olan hastalarda konvülsiyonlara neden olabilir.

Yukarıda belirtilen yan etkilere ilişkin risk nedeniyle YBÜ'de benzodiazepin tarafından indüklenen sedasyon tanısı koymak üzere DENAKSAT uygulaması önerilmez. Bunun yanı sıra, metabolik bozukluk, travmatik yaralanma, benzodiazepin dışındaki ilaçlar veya benzodiazepin reseptör işgaliyle ilişkisi olmayan diğer tüm nedenlere bağlı olarak karışık bir hal almış vakalarda hastanın flumazenile yanıt vermemesinin prognostik anlamlılığı bilinmemektedir.

Doz aşımında kullanım

DENAKSAT havayolunun doğru şekilde desteklenmesi, solunum yardımı, sirkülatuvar erişim ve destek, lavaj ve kömürle dahili dekontaminasyon ve yeterli klinik değerlendirmenin yerini almak için değil, bu uygulamalara ek olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Flumazenil uygulaması öncesinde hava yolunun güvenliğini sağlamak, ventilasyon ve intravenöz erişim için gerekli önlemler alınmalıdır. Uyanmanın ardından, hastalar uyanma sonrası konfüzyon ve ajitasyonun sonucu olarak endotrakeal tüpleri ve/veya intravenöz boruları çekmeye çalışabilirler.

Kafa yaralanması

DENAKSAT benzodiazepin alan hastalarda konvülsiyonları hızlandırmaya ve serebral kan akışında değişiklik meydana getirmeye neden olabileceğinden, kafa yaralanması olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ancak bu gibi komplikasyonların ortaya çıkması halinde bunları gidermeye hazır hekimler tarafından kullanılmalıdır.

Nöromusküler bloke edici ajanlarla kullanım

DENAKSAT nöromusküler blokajın etkileri tamamen geri dönene kadar kullanılmamalıdır.

Psikiyatrik hastalarda kullanım

DENAKSAT'ın panik bozukluk öyküsü olan hastalarda panik atağı tetiklediği bildirilmiştir.

Enjeksiyon yerinde ağrı

Enjeksiyon yerinde ağrı veya enflamasyon ihtimalini en aza indirmek için; DENAKSAT geniş bir venden serbest şekilde akan intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Perivasküler dokulara ekstrasvazyonun ardından lokal iritasyon meydana gelebilir.

Solunum hastalıkları

Ciddi akciğer hastalığı olan ve benzodiazepin kaynaklı ciddi solunum depresyonu olan hastalarda DENAKSAT uygulaması yerine uygun bir ventilatör desteği kullanılmalıdır. Flumazenil sağlıklı gönüllülerde ventilatör tahrik üzerindeki benzodiazepin tarafından indüklenen değişiklikleri kısmi olarak geri döndürebilmektedir ancak klinik etkinliği gösterilmemiştir.

Kardiyovasküler hastalıklarda kullanım

DENAKSAT kardiyak hastalarda benzodiazepinlerin etkilerini geri döndürmek için toplam 0.5 mg'den düşük dozlarda 0.1 mg/dakika hızında uygulandığında kalbin çalışmasında artışa neden olmamıştır. Flumazenil, tek başına stabil iskemik kalp hastalarına uygulandığında kardiyovasküler parametreler üzerinde anlamlı etkileri yoktur.

Karaciğer hastalıklarında kullanım

DENAKSAT klirensi hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda normal değerlerin %40 ila %60'ına; şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise normal değerlerin %25'ine kadar düşmüştür. Benzodiazepin etkilerinin başlangıçta geri döndürülmesi için kullanılan flumazenil dozu etkilenmemekle birlikte, ilacın karaciğer hastalıklarında tekrarlı kullanımında dozun boyutu ve sıklığı azaltılmalıdır.

İlaç ve alkol bağımlısı hastalarda kullanımı

DENAKSAT alkolizm ve başka ilaç bağımlılıkları olan hastalarda, bu hasta popülasyonunda benzodiazepin toleransı ve bağımlılığı sıklığının artması nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

DENAKSAT'ın benzodiazepin bağımlılığı tedavisi için veya uzun süreli benzodiazepin abstinensi tedavisi için kullanımı, bu şekilde bir kullanım incelenmediği için önerilmemektedir.

Flumazenil uygulaması hayvanlarda ve insanlarda benzodiazepin geri çekilme etkilerini hızlandırabilmektedir. Bu durum 2 haftaya kadar oral lorazepam dozlarıyla tedavi edilen ve 3 mg'ye kadar kümülatif flumazenil dozlarıyla tedavi edildiğinde sıcak basması, ajitasyon ve titreme gibi etkiler sergileyen sağlıklı gönüllülerde görülmüştür.

Klinik çalışmalarda bazı erişkin hastalarda flumazenil'in benzodiazepin geri çekilme etkilerini hızlandırdığını düşündüren benzer yan etkiler görülmüştür. Bu hastalarda baş dönmesi, hafif

konfüzyon, duygusal dengesizlik, ajitasyon (anksiyete belirti ve semptomlarıyla) ve hafif duyusal distorsiyonla karakterize, kısa süreli bir sendrom görülmüştür. Bu yanıt dozla ilişkilidir; en sık olarak 1 mg üzeri dozlarda görülmüştür, çok seyrek olarak reasürans dışında bir tedavi gerektirmiştir ve genellikle kısa sürelidir. Gerektiğinde, bu hastalar (5 ila 10 vaka) barbitürat, benzodiazepin ve diğer sedatif ilaçların normal dozlarıyla başarılı şekilde tedavi edilmişlerdir.

Hekimler flumazenil uygulamasının benzodiazepinlere gösterilmiş fiziksel bağımlılığı bulunan hastalarda doza bağlı geri çekilme sendromlarına yol açabileceğini ve alkol, barbiturat ve çapraz-toleranslı sedatiflere yönelik geri çekilme sendromlarının tedavisini zorlaştırabileceğini göz önünde bulundurmalıdır.

DENAKSAT'ın uzun süreli benzodiazepin tedavisi gören hastalarda kullanımı tavsiye edilmez. Her ne kadar DENAKSAT'ın hafif derecede antikonvülziyon etkisi varsa da, benzodiazepin agonistlerinin koruyucu etkilerini baskılayarak konvülsiyonlarda artışa neden olabilir.

DENAKSAT'ın uygulamasından önceki hafta içerisinde yüksek dozda ya da uzun süreli olarak benzodiazepine maruz kalmış ve tedavisi sonlandırılmış hastalarda DENAKSAT'ın hızlı enjeksiyonu; duygusal bozulma, ajitasyon, anksiyete, hafif konfüzyon ve duygusal değişiklik gibi yoksunluk sendromu belirtileri görülmüştür.

Bu tıbbi ürün her 1 mL'sinde 3.7 mg sodyum ihtiva eder. 6 mL üzerindeki dozlar 1 mmol (23 mg)'dan daha fazla sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DENAKSAT, reseptör düzeyinde kompetitif etkileşimle benzodiazepinlerin merkezi etkilerini bloke eder. Zopiklon, triazolopiridazinler ve diğer benzodiazepin olmayan agonistlerin benzodiazepin reseptörleri üzerindeki etkileri de DENAKSAT ile bloke edilir. DENAKSAT varlığında benzodiazepin agonistlerinin farmakokinetik özellikleri değişmeden kalır; ancak bunun tersi de geçerlidir.

Etanol ile flumazenil arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda DENAKSAT'ın güvenliliği incelenmemiştir. Bu yüzden gebelik sırasında ilaç tedavisinin faydaları fetusda meydana gelebilecek muhtemel riske karşı incelenmelidir. DENAKSAT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Emziren annelerde, acil durumlarda parenteral DENAKSAT uygulaması kontrendike değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, fetal gelişim ve doğum üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Yüksek dozlarda flumazenil ile yapılan *in vitro* ve hayvan çalışmalarında mutajenisite teratojenisite veya fertilitenin bozulmasına dair bir bulgu gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Önceden yutulmuş veya alınmış benzodiazepinin etkisi (örn. sedasyon) oluşabileceğinden, hastalar uygulamadan sonraki ilk 24 saat süresince tam bir zihinsel uyanıklık gerektiren tehlikeli işlere (tehlikeli bir makineyi işletmek ya da motorlu araç kullanmak gibi) girişmemeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Flumazenilin yan etkileri organ ve sistemler sınıflaması ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$, çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Pazarlama sonrası deneyim:

Flumazenil çocuklarda ve yetişkinlerde iyi tolere edilir. DENAKSAT, tavsiye edilen dozu aşan miktarlarda bile iyi tolere edilmiştir.

Kardiyavasküler hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bradikardi, hipertansiyon, ventriküler taşikardi, göğüs ağrısı, aritmi

Bilinmiyor: Kalp hızında geçici artma (uyanma esnasında)

Endokrin hastalıkları:

Yaygın: Şiddetli alevlenmeler

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Korku

Bilinmiyor: Panik ataklar, yoksunluk sendromu

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş dönmesi, ataksi,

Yaygın: Baş ağrısı, anksiyete, asabiyet, olağandışı ağlama, aşırı derecede mutluluk, depresyon, ajitasyon, sersemlik, duygusal değişkenlik, benlik kaybı, artan gözyaşı, disfori, paranoya

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, konfüzyon, genelleştirilmiş konvülsiyonlar, konuşma bozuklukları, yorgunluk

Bilinmiyor: Anksiyete, asabiyet, olağandışı ağlama, aşırı derecede mutluluk, depresyon, ajitasyon, sersemlik, duygusal değişkenlik, benlik kaybı, artan gözyaşı, disfori, paranoya

Göz hastalıkları:

Yaygın: Anormal görme, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anormal işitme (geçici işitme bozukluğu, hiperakuzi, kulak çınlaması)

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Dispne, hiperventilasyon

Gastrointestinal hastalıkları:

Çok yaygın: Mide bulantısı, kusma

Yaygın: Ağız kuruluğu, hıçkırık

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Titreme, halsizlik, parestezi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın: Terleme, enjeksiyon bölgesinde ağrı

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları (anaflaksi dahil)

Bilinmiyor: Üşüme hissi

Hızla uygulanan DENAKSAT enjeksiyonundan sonra nadiren anksiyete hissi, çarpıntı ve korku gibi yakınmalar gözlenmiştir. Bu istenmeyen etkiler genellikle özel bir tedavi gerektirmezler.

Uzun süreli benzodiazepin tedavisinden sonra veya birkaç ilacın bir arada yüksek dozda alındığı olgularda, epilepsi veya ciddi hepatik bozukluğu olduğu bilinen hastalarda konvülsiyon bildirilmiştir.

Birkaç ilacın bir arada yüksek doz alındığı olgularda, özellikle siklik antidepresanlarla konvülsiyon ve kardiyak disritmi gibi toksik etkiler DENAKSAT ile benzodiazepinlerin etkilerinin geri döndürülmesi sırasında ortaya çıkarabilir.

Uzun süredir benzodiazepin kullanan hastalarda, DENAKSAT uygulamasından birkaç hafta önce tedavi kesilmiş de olsa, hızlı DENAKSAT enjeksiyonu yoksunluk semptomlarına neden olabilir.

Panik bozukluk geçmişi olan hastalarda flumazenil'in panik atakları uyardığı bildirilmiştir

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda DENAKSAT ile akut doz aşımı ile ilgili çok sınırlı deneyim vardır. DENAKSAT ile doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. DENAKSAT ile doz aşımının tedavisi, hayati belirtilerin takip edildiği ve hastanın klinik durumunun gözlendiği genel destekleyici ölçümlere dayanmalıdır.

Tavsiye edilen dozu aşan miktarlarda verildiğinde hiçbir doz aşımı semptomu gözlenmemiştir. Agonistlerden kaynaklanan yoksunluk semptomları için *Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli.*

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Benzodiazepin antagonisti

ATC kodu: V03AB25

Bir imidazobenzodiazepin türevi olan DENAKSAT, benzodiazepin antagonistidir.

Benzodiazepin reseptörleri yolu ile etki eden ajanların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini kompetitif inhibisyon yolu ile spesifik olarak bloke eder. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, benzodiazepin reseptörlerine eğim gösteren bileşiklerin etkileri bloke edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde, benzodiazepin agonistlerince oluşturulan sedasyon, amnezi ve psikomotor bozukluğun İ.V. flumazenil ile antagonize edildiği gösterilmiştir. Benzodiazepinin hipnotik-sedatif etkileri intravenöz DENAKSAT enjeksiyonu ile süratle tersine döner (1-2 dakika içerisinde) ve sonraki birkaç saat içerisinde, agonist ve antagonist doz oranına ve yarılanma ömrüne göre yavaş yavaş tekrar ortaya çıkabilir. DENAKSAT antikonvülsan aktivite gibi zayıf bir içsel agonistik etki gösterebilir. Birkaç hafta boyunca yüksek dozlarda benzodiazepin verilen hayvanlarda, flumazenil nöbet gibi yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Erişkin insanlarda da benzer etki görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler:

Emilim:

Flumazenilin farmakokinetikleri terapötik alanın dahilinde ve üzerinde doz orantılıdır (100 mg'a kadar) (Bkz. Dağılım).

Dağılım:

Zayıf lipofilik bir baz olan flumazenil, plazma proteinlerine yaklaşık %50 oranında bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanan kısmın üçte ikisi albümine bağlanır. Flumazenil ekstravasküler bölgede yaygın olarak dağılır. Flumazenilin plazma konsantrasyonları dağılım fazında 4-11 dakikalık bir yarı-ömürle azalır. Dağılım hacmi kararlı durumda 0.9-1.1 L/kg'dır.

Metabolizma:

Flumazenil geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Karboksilik asit metaboliti plazmada (serbest) ve idrarda (serbest ve glukuronidi) ana metabolittir. Farmakolojik testlerde, bu ana metabolit benzodiazepin agonist ya da antagonist aktivite göstermiştir.

Eliminasyon:

Flumazenilin hemen hemen tamamı (%99) böbrek dışı yollarla vücuttan atılır. İlacın tamamıyla metabolize olduğu düşünülerek uygulamada idrarda değişmemiş flumazenil bulunmaz. Radyoaktif madde ile işaretlenmiş ilacın eliminasyonu esasen 72 saat içinde tamamlanır, bunun % 90-95'i idrarda, %5-10'u dışkıdadır. 40-80 dakikalık yarı-ömürle gösterildiği gibi eliminasyon hızlıdır. Flumazenilin total plazma klerensi 0.8-1.0 l/saat/kg'dır ve tamamen hepatik klerense bağlanabilir.

İ.V. flumazenil enfüzyonu sırasında gıda alımı muhtemelen bu döneme eşlik eden yüksek hepatik kan akımına bağlı olarak klerenste %50 artışla sonuçlanır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Flumazenilin farmakokinetiği cinsiyet, yaşlılık, hemodiyaliz veya renal yetmezlik ile önemli ölçüde etkilenmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda flumazenilin eliminasyon yarı-ömrü daha uzundur ve sağlıklı bireylere göre total vücut klerensi daha düşüktür.

Pediyatrik popülasyon:

Bir yaşın üzerindeki çocuklarda eliminasyon yarı-ömrü genellikle 20-75 dakika arasında değişen ortalama 40 dakika ile erişkinlerden daha değişkendir. Vücut ağırlığına göre ayarlandığında klerens ve dağılım volümü erişkinlerde görüldüğü gibidir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Flumazenil'in yüksek dozları kullanılarak yapılan *in vitro* ve hayvan çalışmaları, mutajenisite veya fertilitte bozukluğuna dair bir bulgu göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat

Sodyum klorür

Glasiyel asetik asit

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünümüz enjektöre çekildikten sonra veya sulandırıldıktan sonra (%5 Dekstroz ya da %0.9 Sodyum Klorür (Normal Salin) ya da Laktatlı Ringer çözeltisi ile) 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL'lik renksiz, mavi ve yeşil halkalı, mavi OPC noktalı, Tıp I cam ampul, 5 adet

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler



Nokta yukarıda bulunacak şekilde tutulur. Ampulün baş kısmı ok yönünde aşağıya çekilir. Testere kullanılmasına gerek yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık madde materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 Kat: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0212 692 92 20

Fax: 0212 697 07 96

8. RUHSAT NUMARASI

2017/173

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ