

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Anexate 0,5 mg/5 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml otopine (jedna ampula) sadrži 0,5 mg flumazenila (0,1 mg/ml).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij (3,7 mg/ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, gotovo bezbojna sterilna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Anexate je indiciran za potpuno ili djelomično poništavanje središnjih sedacijskih učinaka benzodiazepina. Stoga se može koristiti u anestezijskim postupcima i intenzivnoj njezi u sljedećim situacijama:

Prekid opće anestezije inducirane i/ili održavane benzodiazepinima.

Poništenje benzodiazepinske sedacije prilikom kratkih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Specifično poništenje centralnih učinaka benzodiazepina i ponovna uspostava samostalnog disanja i svijesti u bolesnika na intenzivnoj njezi.

Poništenje svjesne sedacije inducirane benzodiazepinima u djece starije od 1 godine.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Anesteziologija:

Preporučena početna doza iznosi 0,2 mg intravenski koja se primjenjuje u trajanju od 15 sekundi. Ako se unutar 60 sekundi ne uspostavi željena razina svijesti, može se primijeniti dodatna doza od 0,1 mg, koja se po potrebi može ponavljati u intervalima od 60 sekundi, sve do maksimalne ukupne doze od 1 mg.

Uobičajena potrebna doza iznosi 0,3 do 0,6 mg.

Intenzivna njega:

Preporučena početna doza iznosi 0,3 mg intravenski. Ako se unutar 60 sekundi ne uspostavi željena razina svijesti, može se primijeniti dodatna doza od 0,1 mg, koja se po potrebi može ponavljati u intervalima od 60 sekundi sve dok se bolesnik ne probudi, odnosno do maksimalne ukupne doze od 2 mg. Ako se u bolesnika ponovno pojavi omamljenost, može se primijeniti druga bolus injekcija lijeka Anexate kako je prethodno opisano. Korisnom se pokazala i primjena intravenske infuzije od 0,1 do 0,4 mg na sat. Dozu i brzinu infuzije treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku kako bi se postigla željena razina sedacije.

Oštećenje jetrene funkcije:

S obzirom na to da se flumazenil metabolizira primarno u jetri, kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije se preporučuje pažljivo titriranje doze (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije:

Za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba doze.

Djeca starija od 1 godine:

Za poništenje svjesne sedacije inducirane benzodiazepinima u djece starije od 1 godine preporučena početna doza iznosi 0,01 mg/kg (do 0,2 mg) primijenjena intravenski tijekom 15 sekundi. Ako se nakon čekanja od još 45 sekundi ne uspostavi željena razina svijesti, može se primijeniti dodatna injekcija od 0,01 mg/kg (do 0,2 mg), koja se po potrebi može ponavljati u intervalima od 60 sekundi (najviše 4 puta) do maksimalne ukupne doze od 0,05 mg/kg ili 1 mg, ovisno što je manje. Dozu je potrebno određivati individualno na temelju reakcije bolesnika. Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti ponovljene primjene flumazenila pri ponovnoj sedaciji u djece.

Starije osobe:

Nema specifičnih podataka o primjeni flumazenila u starijih osoba, ali treba imati na umu da je ova skupina osjetljivija na učinke benzodiazepina pa je potreban oprez pri liječenju.

Način primjene

Anexate se primjenjuje samo intravenski, a primjenjuje ga anesteziolog ili liječnik koji ima iskustva u anesteziologiji. Anexate je moguće primjenjivati razrijeđen ili nerazrijeđen.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Anexate se može koristiti istodobno s ostalim mjerama reanimacije.

Individualno titrirane, spore injekcije ili infuzije lijeka Anexate ne bi trebale uzrokovati simptome ustezanja čak ni u bolesnika izloženih visokim dozama benzodiazepina i/ili njihovoj dugotrajnijoj primjeni (vidjeti dio 4.4). Ukoliko se, međutim, pojave neočekivani znakovi prejake stimulacije, treba sporom intravenskom injekcijom primijeniti individualno titriranu dozu diazepama ili midazolama.

Ako nakon višekratnih doza lijeka Anexate nije postignuto znatno poboljšanje svijesti ili funkcije disanja, treba posumnjati na nebenzodiazepinsku etiologiju takvog stanja.

4.3 Kontraindikacije

Anexate je kontraindiciran:

- u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika koji su primili neki benzodiazepin u sklopu liječenja stanja potencijalno opasnog po život (npr. nadzor intrakranijalnog tlaka ili epileptičkog statusa).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dok na raspolaganju ne bude više podataka, Anexate se u djece mlađe od 1 godine smije primjenjivati samo kada prednosti liječenja nadilaze rizike po bolesnika (posebno kod slučajnog predoziranja).

Eliminacija lijeka može biti odgođena u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Antagonistički učinak flumazenila specifičan je za benzodiazepine. Učinak se stoga ne očekuje ukoliko je nespješno stanje uzrokovano drugim tvarima. Ako se Anexate primjenjuje u anesteziji pri kraju operacije, najprije se mora u potpunosti poništiti učinak relaksansa perifernih mišića. Kako Anexate ima kraće djelovanje od benzodiazepina, sedacija se može ponovno pojaviti pa kliničko stanje bolesnika treba pomno nadzirati, poželjno u jedinici za intenzivnu njegu, sve dok učinak flumazenila potpuno ne prestane.

U visokorizičnih bolesnika treba odvagovati prednosti sedacije inducirane benzodiazepinima u odnosu na rizike brzog povratka u svjesno stanje. U bolesnika (npr. sa srčanim tegobama) tijekom rane postoperativne faze može biti poželjnije održavanje određenog stupnja sedacije, nego potpuni povratak u svjesno stanje.

Potrebno je izbjegavati brzo ubrizgavanje flumazenila. U bolesnika dugotrajno liječenih benzodiazepinima ili liječenih visokim dozama benzodiazepina, ako je liječenje završilo u bilo kojem trenutku unutar nekoliko tjedana prije davanja flumazenila, brzo ubrizgavanje doza jednakih ili većih od 1 mg uzrokovalo je simptome ustezanja, uključujući palpitacije, agitaciju, anksioznost, emocionalnu nestabilnost te blagu konfuziju i osjetilne poremećaje.

U bolesnika koji su anksiozni tijekom preoperativne faze ili u bolesnika za koje je poznato da boluju od kronične ili prolazne anksioznosti, dozu lijeka Anexate potrebno je pažljivo prilagoditi.

Međutim, nakon većih kirurških zahvata potrebno je razmotriti postoperativnu bol, zbog čega je kod bolesnika ponekad poželjnije održavati blagu razinu sedacije.

U bolesnika koji su kronično liječeni visokim dozama benzodiazepina potrebno je pažljivo odvagovati prednosti primjene flumazenila u odnosu na rizik od simptoma ustezanja. Ako se, unatoč pažljivom doziranju pojave simptomi ustezanja, ako je nužno, može se razmotriti liječenje niskim dozama benzodiazepina titriranih intravenski u skladu s reakcijom bolesnika.

Upotreba antagonista se ne preporučuje u bolesnika s epilepsijom, koji su dulje vrijeme liječeni benzodiazepinima. Iako Anexate ima blag intrinzični antikonvulzivni učinak, nagla supresija zaštitnog učinka benzodiazepinskog agonista može u bolesnika s epilepsijom uzrokovati konvulzije.

U bolesnika s teškom ozljedom mozga (i/ili nestabilnim intrakranijalnim tlakom) koji se liječe flumazenilom radi poništenja učinaka benzodiazepina, može doći do povišenja intrakranijalnog tlaka.

Osobita pažnja je potrebna prilikom primjene lijeka Anexate u slučajevima predoziranja kombinacijom lijekova. Primjenom flumazenila, posebno u slučaju trovanja benzodiazepinima i cikličkim antidepresivima, pogoršavaju se određeni toksični učinci antidepresiva poput konvulzija i srčanih aritmija, a koji se manje ispoljavaju pri istodobnoj primjeni s benzodiazepinima.

Bolesnike, koji su Anexate primili radi poništenja učinaka benzodiazepina, potrebno je odgovarajuće dugo nadzirati zbog moguće pojave ponovne sedacije, depresije dišnog sustava ili drugih rezidualnih učinaka benzodiazepina. Duljina praćenja ovisi o dozi i trajanju učinaka primijenjenog benzodiazepina. S obzirom da u bolesnika s podležućim oštećenjem jetrene funkcije učinak benzodiazepina može biti odgođen, kako je opisano ranije u tekstu, možda će biti potrebno produljeno vrijeme praćenja.

Anexate se ne preporučuje za liječenje ovisnosti o benzodiazepinima niti za liječenje produljenog sindroma benzodiazepinske apstinencije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po uobičajenoj dozi (0,3-0,6 mg flumazenila) tj. zanemarive količine natrija.

Doze više od 0,6 mg sadrže više od 1 mmol natrija (23 mg). Doza od 1 mg flumazenila odgovara otprilike 1,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Anexate poništava centralne učinke benzodiazepina kompetitivnom interakcijom na razini receptora. Učinci nebenzodiazepinskih agonista koji djeluju putem receptora benzodiazepina, kao što su zopiklon, triazolopiridazin i drugi, također se blokiraju flumazenilom.

Nisu opažene interakcije s ostalim centralno djelujućim lijekovima.

Flumazenil ne utječe na farmakokinetiku benzodiazepina.

Istodobna primjena flumazenila s benzodiazepinima, midazolamom, flunitrazepamom i lormetazepamom nije utjecala na farmakokinetičke parametre flumazenila.

Između etanola i flumazenila nema farmakokinetičke interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni tijekom trudnoće za procjenu mogućih štetnih učinaka i djelovanja na fetus. Stoga je potreban oprez. Ispitivanja na životinjama do danas ne ukazuju na štetne učinke. U ispitivanjima na životinjama nije istraženo djelovanje na fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se flumazenil u majčino mlijeko. No u hitnim situacijama parenteralna primjena lijeka Anexate bolesnicama koje doje nije kontraindicirana.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako su nakon primjene flumazenila bolesnici budni i pri svijesti, potrebno ih je savjetovati da tijekom prva 24 sata ne smiju upravljati opasnim strojevima ni vozilima jer se učinci prethodno primijenjenih benzodiazepina mogu ponovno javiti.

4.8 Nuspojave

Prijavljene nuspojave su navedene u sljedećoj tablici. Nuspojave se obično brzo povlače bez potrebe za posebnim liječenjem.

Organski sustav	Vrlo česte ≥ 1/10	Česte ≥ 1/100 do < 1/10	Manje česte ≥ 1/1000 do < 1/100	Rijetke ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Vrlo rijetke < 1/10 000	Nepoznata učestalost*
Poremećaji imunološkog sustava						reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju
Psihijatrijski poremećaji			anksioznost, strah ¹			simptomi ustezanja ² ; napadaji panike ³ ; neuobičajena plačljivost, agitacija, agresivne reakcije ⁴
Poremećaji živčanog sustava						napadaji ⁵
Srčani poremećaji			palpitacije ¹			
Krvožilni poremećaji						prolazno povišenje krvnog tlaka ⁶
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje ⁷				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva						crvenilo praćeno osjećajem vrućine
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene						zimica ¹

* Ne može se procijeniti prema dostupnim podacima

¹ Nakon brzog ubrizgavanja, u načelu nije bilo potrebe za liječenjem

² (npr. agitacija, anksioznost, emocionalna nestabilnost, konfuzija, osjetilni poremećaji) nakon brzog ubrizgavanja doza od 1 mg ili više kod bolesnika dugotrajno liječenih benzodiazepinima ili liječenih visokim dozama benzodiazepina, ako je liječenje završilo u bilo kojem trenutku unutar nekoliko tjedana prije davanja lijeka Anexate (vidjeti dio 4.4)

³ U bolesnika s anamnezom paničnih reakcija

⁴ Profil nuspojava u djece u načelu je sličan profilu u odraslih osoba. Kada se flumazenil primjenjivao radi poništenja svjesne sedacije, uočeni su neuobičajena plačljivost, agitacija i agresivne reakcije

⁵ Osobito u bolesnika koji boluju od epilepsije ili teškog oštećenja jetrene funkcije, naročito nakon dugotrajne terapije benzodiazepinima ili u slučaju predoziranja kombinacijom lijekova (vidjeti dio 4.4)

⁶ Pri buđenju

⁷ Tijekom postoperativne primjene, osobito ako su korišteni opioidi

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučajevima predoziranja kombinacijom lijekova, osobito cikličkim antidepressivima, mogu se, zbog poništenja učinaka benzodiazepina nakon primjene flumazenila, pojaviti toksički učinci (kao što su konvulzije i srčane aritmije).

Vrlo je malo iskustva s akutnim predoziranjem flumazenilom u ljudi.

Ne postoji odgovarajući antidot u slučaju predoziranja flumazenilom. Liječenje se mora sastojati od općih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

Čak ni pri intravenskim dozama od 100 mg nisu primijećeni simptomi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski pripravci, Antidoti
ATK oznaka: V03AB25

Anexate sadrži flumazenil, derivat imidazobenzodiazepina, specifični kompetitivni inhibitor tvari koje djeluju putem receptora benzodiazepina te blokira njihove centralne učinke. Anexate brzo poništava hipnotičko-sedacijske učinke agonista koji se mogu postupno vraćati tijekom nekoliko sati, ovisno o poluživotu i omjeru doza agonista i antagonist.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika flumazenila proporcionalna je dozi unutar i iznad terapijskog raspona (do 100 mg).

Distribucija

Flumazenil, slaba lipofilna baza, se približno 50% veže za proteine plazme. Dvije trećine tih proteina plazme čini albumin. Flumazenil se u znatnoj mjeri raspodjeljuje u ekstravaskularni prostor. Koncentracije flumazenila u plazmi smanjuju se uz poluživot od 4 - 11 minuta tijekom faze raspodjele. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže iznosi od 0,9 - 1,1 l/kg.

Biotransformacija

Flumazenil se u znatnoj mjeri metabolizira u jetri. Ugljična je kiselina glavni metabolit u plazmi (slobodni oblik) i mokraći (slobodni oblik i njegov glukuronid). Ovaj glavni metabolit u farmakološkim ispitivanjima nije pokazao aktivnost ni kao agonist niti kao antagonist benzodiazepina.

Eliminacija

Flumazenil se gotovo potpuno (99%) uklanja jetrenim putem. Mokraćom gotovo da se uopće ne izlučuje neizmijenjeni flumazenil, što sugerira potpunu metaboličku razgradnju lijeka. Eliminacija radiološki označenog lijeka u suštini završava u roku od 72 sata, pri čemu se 90 do 95% radioaktivnosti pojavljuje u mokraći, a 5 do 10% u stolici. Eliminacija je brza, što pokazuje i kratko poluvrijeme eliminacije, od 40 do 80 minuta. Ukupan klirens flumazenila u plazmi iznosi 0,8 - 1,0 l/h/kg, a gotovo se u potpunosti može pripisati jetrenom klirensu.

Uzimanje hrane tijekom intravenske infuzije flumazenila rezultira povećanjem klirensa za 50%, najvjerojatnije zbog pojačanog protoka krvi kroz jetru, koji se obično povezuje s obrocima.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika:

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, poluvrijeme eliminacije flumazenila je produljeno (iznosi oko 1,3 sata kod umjerenog oštećenja i 2,4 sata kod teškog oštećenja), a ukupan klirens niži (za 57%, odnosno 74%) u odnosu na zdrave osobe (vidjeti dio 4.2). Životna dob, spol, hemodijaliza i zatajenje bubrega ne utječu znatnije na farmakokinetiku flumazenila.

Pedijatrijska populacija:

U djece starije od jedne godine poluvrijeme eliminacije je kraće, a varijabilnost veća nego u odraslih te iznosi približno 40 minuta (u rasponu od 20-75 minuta). Klirens i volumen raspodjele po kilogramu tjelesne težine isti su kao u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje neklinički podaci koji bi bili važni za liječnika koji propisuje lijek, a da nisu već obuhvaćeni ostalim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dinatrijev edetat
Acetatna kiselina, ledena
Natrijev klorid
Natrijev hidroksid
Voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.
Lijek treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u staklenoj ampuli, 5 ampula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanja i druga rukovanja lijekom

Lijek se može razrijediti 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5 %-tnom otopinom glukoze za parenteralnu primjenu intravenskom infuzijom. Potvrđena je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata pri sobnoj temperaturi.

Infuziju lijeka Anexate treba primijeniti u roku od 3 sata od pripreme.

Nikakvi pripravci osim preporučenih ne smiju se dodavati u ampulu ni miješati s infuzijskom otopinom lijeka Anexate.

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald, Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-700996011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 1994.
Datum posljednje obnove: 28. listopada 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. travnja 2021.