

## UPUTSTVO ZA LEK

**Anexate®**, 0,5 mg/5 mL, rastvor za injekciju/infuziju

**Anexate®**, 1 mg/10 mL, rastvor za injekciju/infuziju

**flumazenil**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Anexate i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Anexate
3. Kako se primenjuje lek Anexate
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Anexate
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Anexate i čemu je namenjen

Lek Anexate sadrži aktivnu supstancu flumazenil i koristi se da Vas probudi iz sna izazvanog lekovima koji se zovu benzodiazepini.

Lek Anexate poništava efekte benzodiazepina. Koristi se:

- Da vas probudi nakon operacije ili kratkih dijagnostičkih i terapijskih procedura;
- U jedinici intenzivne nege kod pacijenata koji su na veštačkoj ventilaciji da podigne stepen svesti i omogući pacijentu da se vrati normalnom, spontanom disanju.

Lek Anexate se takođe koristi kod dece (starije od godinu dana) za buđenje, nakon što im je primenjen lek iz grupe benzodiazepina da ih uspava tokom medicinske intervencije.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Anexate

### Lek Anexate ne smete primati:

- Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na flumazenil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6);
- Ukoliko ste alergični na benzodiazepine, uključujući diazepam, midazolam i temazepam;
- Ukoliko već uzimate benzodiazepine za lečenje veoma ozbiljnih stanja (kao što su povišen intrakranijalni pritisak ili stanje epileptikus);
- Ukoliko uzimate benzodiazepine i određene antidepresive istovremeno. Ovi antidepresivi (poznati kao triciklični ili tetraciklični antidepresivi) uključuju lekove kao što su amitriptilin, imipramin, i dotiepin hidrohlorid.

Lek Anexate ne smete primiti ako se bilo šta od ovog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri pre nego što primite lek Anexate.

### Upozorenja i mere opreza

*Razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Anexate.*

Pre nego što započnete terapiju, obavezno obavestite svog lekara ili medicinsku sestru o sledećem:

- ako imate povredu glave,
- ako imate epilepsiju i da se lečite benzodiazepinima,
- ako ste veoma uznemireni zbog planirane operacije ili dijagnostičke i terapijske procedure,
- ako patite od anksioznosti,
- ako imate srčano oboljenje ili poremećaj funkcije jetre.

Ukoliko se nešto od navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri pre nego što primite lek Anexate.

### Drugi lekovi i lek Anexate

Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. Ovo uključuje i lekove koji se dobijaju bez lekarskog recepta i biljne preparate. To je zato što lek Anexate može da utiče na dejstvo drugih lekova. Takođe, neki drugi lekovi mogu uticati na dejstvo leka Anexate.

Posebno je važno da obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko uzimate neki od sledećih lekova:

- benzodiazepine, čak i ako ih niste uzimali tokom nekoliko prethodnih nedelja. Ovo uključuje diazepam, midazolam i temazepam;

- zopiklon (lek za lečenje nesаницe);
- lekove koji menjaju vaše raspoloženje ili ponašanje. Ovi lekovi uključuju lekove za smirenje, antidepresive i sedative.

### **Trudnoća i dojenje**

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što primite ovaj lek.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Iako ste budni i pri svesti nakon primene leka Anexate, efekat prvobitno primenjenih benzodiazepina se može vratiti naknadno. Ovo se pogotovo odnosi na njegovu upotrebu sa alkoholom.

Iz tog razloga ne smete da:

- upravljate vozilima ni rukujete mašinama najmanje 24 časa nakon primene leka Anexate;
- učestvujete u bilo kakvim zahtevnim fizičkim ili mentalnim aktivnostima najmanje 24 časa nakon primene leka Anexate.

### **Lek Anexate sadrži natrijum**

Lek Anexate sadrži 0,16 mmol (približno 3,7 mg) natrijuma po mililitru što je manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po uobičajenoj dozi (0,3 – 0,6 mg flumazenila), tj. suštinski je „bez natrijuma”.

Doze iznad 0,6 mg sadrže više od 1mmol (23mg) natrijuma. Doza od 1mg flumazenila je po preporukama SZO otprilike jednaka 1,9% od preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrijuma od 2g za odraslu osobu.

### **3. Kako se primenjuje lek Anexate**

Lek Anexate će Vam se dati isključivo pod nadzorom iskusnog lekara. Lek se daje kao spora injekcija u venu.

Doza leka Anexate varira od jednog do drugog pacijenta. Zavisi od Vaših godina, težine, koliko dobro funkcionišu vaša jetra i bubrezi i za šta Vam je potreban lek. Doktor će odrediti dozu koju će Vam primeniti.

Ako imate dodatnih pitanja o upotrebi ovog leka, pitajte svog lekara ili medicinsku sestru.

### **Ako ste primili više leka Anexate nego što treba**

Lek Anexate ćete primiti u zdravstvenoj ustanovi, nije verovatno da ćete primiti preveliku dozu. Ako imate bilo kakva pitanja, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

### **Odmah se obratite svom lekaru ako dobijete sledeće neželjene efekte:**

**Alergijske reakcije** (nepoznata učestalost: *ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka*)

- Iznenadno oticanje grla, lica, usana i usta. Ovo može da oteža disanje i gutanje.
- Iznenadno oticanje ruku, stopala ili zglobova.
- Osip na koži i svrab.

**Problemi sa disanjem** (veoma retka: *mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek*)

- Prekid disanja. Rani znaci uključuju iznenadno bučno, teško i neravnomerno disanje. Vaša koža može postati plava.

**Srce i cirkulacija** (veoma retka: *mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek*)

- Iznenadna promena krvnog pritiska i otkucaja srca (hemodinamski šok). Rani znaci uključuju stanje konfuzije, nesvesticu i loše opšte stanje.

### **Druga neželjena dejstva:**

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Osećaj mučnine ili mučnina, posebno ako ste takođe uzimali bilo koje opijate (npr. morfijum).

**Povremena neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Osećaj lupanja srca (palpitacije);
- Osećaj uznemirenosti ili straha.

Ova neželjena dejstva će se najverovatnije desiti ako ste se prebrzo probudili

**Nepoznata učestalost** (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- Napadi panike (kod pacijenata koji su i ranije imali napade panike);
- Nenormalno plakanje;
- Osećaj uznemirenosti;
- Agresivnost;
- Napadi (konvulzije). Ovi simptomi su češće uočeni kod pacijenata koji već imaju epilepsiju ili teško oštećenje funkcije jetre ili kod pacijenata koji uzimaju benzodiazepine duži vremenski period. Napadi su takođe češći kod pacijenata kojima je lek Anexate primenjen nakon predoziranja jednim ili sa više lekova, uključuje najmanje jedan benzodiazepin, naročito ako je primenjen sa antidepresivima;
- Povećanje krvnog pritiska nakon buđenja (kratkotrajno);
- Povećanje broja otkucaja srca nakon buđenja (kratkotrajno);
- Osećaj hladnoće (češći nakon brze injekcije, obično ne zahtevaju tretman);
- Crvenilo lica i vrata;
- Simptomi obustave, na primer:
  - o Osećaj uznemirenosti, anksioznosti, zbuđenosti, vrtoglavice, preznojavanja;
  - o Promena raspoloženja, izobličena čula, ubrzan rad srca.

Simptomi obustave se obično javljaju ako Vam se brzo daju visoke doze leka Anexate i/ili ako ste nedavno uzimali benzodiazepine (na primer da Vam pomognu da zaspate ili da lečite anksioznost). Ovo se može desiti čak i ako ste prestali da uzimate ove lekove nekoliko dana ili nedelja pre nego što ste primili lek Anexate.

Neželjeni efekti kod dece su slični onima kod odraslih. Ako je lek Anexate korišćen za buđenje dece posle medicinske procedure, kod njih to može izazvati njihov nenormalan plač, osećaj uznemirenosti ili agresivnost.

Ako neko od neželjenih dejstava postane ozbiljno ili uznemirujuće, ili ako primetite bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da obavestite svog lekara ili medicinsku sestru.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili

medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 5. Kako čuvati lek Anexate

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Anexate posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju i nalepnici na ampuli nakon „Važi do:“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Hemijska i fizička stabilnost nakon mešanja sa 5% vodenim rastvorom glukoze ili fiziološkim rastvorom je potvrđena na sobnoj temperaturi tokom 24 sata.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## 6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### Šta sadrži lek Anexate

#### Aktivna supstanca:

*Anexate 0,5 mg/5 mL*: jedna ampula (5mL) sadrži 0,5 mg flumazenila.  
1 mL rastvora sadrži 0,1 mg flumazenila.

*Anexate 1 mg/10 mL*: jedna ampula (10mL) sadrži 1 mg flumazenila.  
1 mL rastvora sadrži 0,1 mg flumazenila.

#### Pomoćne supstance:

dinatrijum-edetat; sirćetna kiselina, glacijalna; natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.

### Kako izgleda lek Anexate i sadržaj pakovanja

Bistar, bezbojan rastvor u ampulama od bezbojnog stakla.

#### *Anexate, 5mL, rastvor za injekciju/infuziju:*

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla tip I sa identifikacionim prstenom ili identifikacionom tačkom (one point cut), u kojoj se nalazi 5 mL rastvora za injekciju/infuziju i 0,5 mg flumazenila.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa pregradama u kojoj se nalazi 5 ampula i Uputstvo za lek.

*Anexate, 10mL, rastvor za injekciju/infuziju*

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla tip I sa identifikacionim prstenom ili identifikacionom tačkom (one point cut), u kojoj se nalazi 10 mL rastvora za injekciju/infuziju i 1 mg flumazenila.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa pregradama u kojoj se nalazi 5 ampula i Uputstvo za lek.

**Nosilac dozvole:**

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD  
Beogradskog bataljona 4, Beograd - Čukarica

**Proizvođač:**

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH,  
Ziegelhof 23-24, Greifswald, Nemačka

*Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.*

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Januar, 2023.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

**Broj i datum dozvole:**

Anexate, 0,5 mg/5 mL, rastvor za injekciju/infuziju:  
515-01-03749-21-001 od 27.01.2023.

Anexate, 1 mg/10 mL, rastvor za injekciju/infuziju:  
515-01-03750-21-001 od 27.01.2023.

---

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

**Terapijske indikacije**

Lek Anexate je indikovano za potpunu ili delimičnu reverziju centralnog sedativnog dejstva benzodiazepina. Prema tome, on se može koristiti u sledećim situacijama:

- Okončanje opšte anestezije koja je indukovana i/ili održavana benzodiazepinima.
- Reverzija sedacije izazvane benzodiazepinima u kratkim dijagnostičkim i terapijskim postupcima.
- Za specifičnu reverziju centralnih efekata benzodiazepina, da bi se omogućio povratak na spontanu respiraciju i svesno stanje, kod pacijenata na intenzivnoj nezi.
- Za reverziju svesne sedacije indukovane benzodiazepinima kod dece uzrasta iznad 1 godine.

**Doziranje i način primene**

Doziranje

### *Anesteziologija*

Inicijalna doza je 0,2 mg koja se daje intravenski tokom 15 sekundi. Ako se željeni nivo svesti ne postigne u roku od 60 sekundi, može se primeniti dodatna doza od 0,1 mg, i ponavljati u intervalima od 60 sekundi kada je to neophodno, sve do maksimalne ukupne doze od 1 mg. Uobičajena potrebna doza je 0,3 - 0,6 mg.

### *Intenzivna nega*

Preporučena inicijalna doza flumazenila je 0,3 mg intravenski. Ako se željeni nivo svesti ne postigne u roku od 60 sekundi, može se ponoviti doza od 0,1 mg. Ako je potrebno, ovo se može ponavljati u intervalima od 60 sekundi do maksimalne ukupne doze od 2 mg. Ako se pospanost ponovi, druga bolus injekcija flumazenila se može ponoviti.

Intravenska infuzija od 0,1-0,4 mg na sat se takođe pokazala korisnom.

Dozu i brzinu ove infuzije treba individualno podesiti da se postigne željeni nivo sedacije.

### *Oštećenje funkcije jetre:*

S obzirom na to da se flumazenil primarno metaboliše u jetri, preporučuje se pažljivo titriranje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

### *Bubrežna insuficijencija:*

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

### *Deca iznad 1 godine starosti:*

Za reverziju sedacije izazvane benzodiazepinima kod dece uzrasta iznad 1 godine, preporučena početna doza je 0,01 mg/kg (do 0,2 mg), primenjeno intravenski tokom 15 sekundi. Ako se željeni nivo svesnosti ne postigne i nakon 45 sekundi, može se primeniti sledeća injekcija u dozi od 0,01 mg /kg (do 0,2 mg). Doza se po potrebi može ponavljati u intervalima od 60 sekundi (maksimalno 4 puta) do maksimalne ukupne doze od 0,05 mg/kg ili 1 mg, šta god je manje. Doza treba da bude individualna u zavisnosti od odgovora pacijenta. Ne postoje dostupni podaci o efikasnosti i bezbednosti ponovljene primene flumazenila pri ponovljenoj sedaciji kod dece.

### *Starije osobe:*

Nema specifičnih podataka vezanih za primenu leka Anexate kod pacijenata starije životne dobi, ali treba imati na umu da je ova populacija osetljivija na dejstvo benzodiazepina, i da je treba tretirati s povećanom pažnjom i oprezom.

### Način primene

Flumazenil mora biti primenjen intravenski od strane anesteziologa ili lekara koji je iskusan u anesteziologiji. Flumazenil se može primeniti razblažen ili nerazblažen.

Za razblaživanje, videti odeljak „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)“.

Lek Anexate se može koristiti paralelno sa drugim merama reanimacije.

Kada se individualno titrira, spora injekcija ili infuzija leka Anexate ne bi trebalo da izazove simptome obustave, čak i kod pacijenata koji su izlagani visokim dozama benzodiazepina i/ili duže vreme. Međutim, ako se neočekivano pojave znaci prekomerne stimulacije, individualno određenu dozu diazepam ili midazolama treba primeniti u obliku spore intravenske injekcije.

Ako se ne dobije značajno poboljšanje stepena svesti ili respiratorne funkcije nakon ponovljenih doza leka Anexate, mora se posumnjati na etiologiju koja nije povezana sa benzodiazepinima.

### **Lista pomoćnih supstanci**

Dinatrijum- edetat

Sirćetna kiselina, glacijalna  
Natrijum- hlorid  
Natrijum- hidroksid (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

### **Inkompatibilnost**

Nijedan drugi proizvod, osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6, ne sme se dodavati ampulama leka Anexate, niti mešati sa rastvorom leka Anexate za infuziju.

### **Rok upotrebe**

Rok upotrebe: 5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

*Anexate, 0,5mg/5mL, rastvor za injekciju/infuziju*

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla tip I, sa identifikacionim prstenom ili identifikacionom tačkom (one point cut) u kojoj se nalazi 5 mL rastvora za injekciju/infuziju i 0,5 mg flumazenila.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa pregradama u kojoj se nalazi 5 ampula i Uputstvo za lek.

*Anexate, 1mg/10mL, rastvor za injekciju/infuziju*

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla tip I, sa identifikacionim prstenom ili identifikacionom tačkom (one point cut) u kojoj se nalazi 10 mL rastvora za injekciju/infuziju i 1 mg flumazenila.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa pregradama u kojoj se nalazi 5 ampula i Uputstvo za lek.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Ampule Anexate rastvora mogu se razblažiti natrijum hlorid intravenskom infuzijom BP ili dekstrozom 5% intravenskom infuzijom BP.

Nijedan drugi lek osim onih koji su preporučeni se ne sme dodavati ampulama leka Anexate, niti se bilo šta drugo sme mešati sa rastvorom leka Anexate.

Samo za jednokratnu upotrebu. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je korigovano u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00036-2023-8-002 i 515-14-00037-2023-8-002 od 16.03.2023.