

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Anexate<sup>®</sup>, 0,5mg/5mL, rastvor za injekciju/infuziju  
Anexate<sup>®</sup>, 1mg/10mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: flumazenil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Anexate 0,5mg/ 5mL: Jedna ampula od 5 mL sadrži 0,5 mg flumazenila.  
1 mL rastvora sadrži 0,1 mg flumazenila.

Anexate 1mg/ 10mL: Jedna ampula od 10 mL sadrži 1 mg flumazenila.  
1mL rastvora sadrži 0,1 mg flumazenila.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.  
Bistar, bezbojan rastvor u ampulama od bezbojnog stakla.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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 starosti iznad godinu dana.

#### 4.2. Doziranje i 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 pogledajte odeljak 6.6

Lek Anexate se može koristiti paralelno sa drugim merama reanimacije.

### *Anesteziologija*

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

### *Intezivna nega*

Preporučena inicijalna doza flumazenila je 0,3 mg intravenski. Ako se željeni stepen 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 totalne 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 bubrežnom insuficijencijom.

### *Deca starija od godinu dana*

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

### *Pacijenti starije životne dobi*

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.

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 diazepama 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.

## **4.3. Kontraindikacije**

Flumazenil je kontraindikovan kod pacijenata

- sa preosetljivošću na aktivnu supstancu, benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka.
- kojima je benzodiazepin primenjen za lečenje stanja koja potencijalno mogu da ugroze život (npr. povećanje intrakranijalnog pritiska ili status epilepticus).

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Dok ne bude dovoljno podataka na raspolaganju, flumazenil kod dece mlađe od godinu dana treba primeniti samo u slučaju da korist od lečenja prevazilazi rizik (posebno u uslovima slučajnog predoziranja).

Eliminacija može da bude produžena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Antagonistički efekat flumazenila je specifičan za benzodiazepine; zato efekat ne treba očekivati ukoliko je „ne buđenje“ uzrokovano drugim supstancama. Ako se flumazenil primenjuje u anesteziologiji na kraju operacije, treba sačekati da efekat perifernih mišićnih relaksanata nestane.

Zbog kraćeg dejstva flumazenila u odnosu na benzodiazepine, sedacija se može ponoviti, zbog toga treba pažljivo pratiti kliničko stanje pacijenta, po mogućstvu u jedinicama intenzivne nege, dok efekat flumazenila ne prođe.

Kod visoko rizičnih bolesnika, prednosti sedacije izazvane benzodiazepinima treba uporediti sa rizicima koje nosi brz povratak svesti. Kod pacijenata (npr. sa kardiološkim problemima), bolje je održavanje određenog stepena sedacije u ranom postoperativnom periodu nego postizanje potpune svesnosti.

Brzu primenu injekcije flumazenila treba izbegavati. Kod pacijenta sa većom dozom ili sa dužom izloženošću benzodiazepinima koja se završava u nedeljama koje prethode davanju flumazenila, brza primena injekcije jednake doze ili veće od 1 mg mogu dovesti do simptoma obustave, uključujući palpitacije, agitiranost, anksioznost, emotivnu labilnost kao i konfuziju i senzornu distorziju.

Kod anksioznih pacijenata tokom preoperativne faze ili kod pacijenata koji boluju od hronične ili prolazne anksioznosti, doza flumazenila mora biti pažljivo prilagođena.

Međutim, nakon velikih hirurških zahvata, treba uzeti u obzir postoperativni bol zbog čega je poželjno održavanje blage sedacije.

Za pacijente koji su lečeni hronično visokim dozama benzodiazepina, treba pažljivo razmotriti prednost upotrebe flumazenila u odnosu na rizik od pojave simptoma obustave; ako se i pored pažljivog doziranja, pojave simptomi obustave, treba razmotriti lečenje manjim dozama benzodiazepina, titriranim intavenski, u zavisnosti od odgovora pacijenta.

Upotreba antagonista se ne preporučuje kod pacijenta sa epilepsijom, koji su lečeni benzodiazepinima duži vremenski period. Iako flumazenil vrši blagi intrizički antikonvulzivni efekat, nagla supresija protektivnog efekta benzodiazepinskih agonista može izazvati konvulzije kod pacijenata sa epilepsijom.

Kod pacijenata sa ozbiljnim povredama mozga (i/ili nestabilnim intrakranijalnim pritiskom), koji se leče flumazenilom – koji antagonizuje efekat benzodiazepina – može doći do povećanja intrakranijalnog pritiska.

Poseban oprez je potreban kada se flumazenil koristi u slučajevima predoziranja različitim lekovima. Posebno u slučajevima intoksikacije benzodiazepinima i cikličnim antidepresivima, određeni toksični efekti kao što su konvulzije ili srčane aritmije, koje su prouzrokovane ovim antidepresivima, a koje se javljaju manje kod istovremene primene sa benzodiazepinima, mogu eskalirati kod primene flumazenila.

Pacijente koji su primili flumazenil za reverziju efekta benzodiazepina, treba pratiti zbog moguće resedacije, respiratorne depresije ili drugih rezidualnih efekata benzodiazepina određeni period u zavisnosti od doze i trajanja efekta benzodiazepina. Može biti potrebno produženo vreme praćenja zato što kod pacijenata sa prisutnom hepatičkom insuficijencijom dejstvo benzodiazepina može biti odloženo.

Flumazenil se ne preporučuje kao terapija protiv benzodiazepinske zavisnosti ili za lečenje prolongiranog sindroma benzodiazepinske apstinencije.

Lek Anexate sadrži natrijum, ali manje od 1 mmol (23 mg) po mililitru.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Flumazenil antagonizuje centralno dejstvo benzodiazepina kompetitivnom interakcijom na receptorskom nivou; Flumazenil blokira i dejstvo nebenzodiazepinskih agonista koje deluju preko benzodiazepinskih receptora, kao što je zopiklon, triazolpiridazin i drugi. Interakcija sa drugim supstancama koje deluju centralno nije proučavana.

Antagonisti flumazenila ne utiču na farmakokinetiku benzodiazepina.

Parametri farmakokinetike flumazenila ostaju nepromenjeni kada se flumazenil primenjuje istovremeno sa benzodiazepinima, midazolamom, flunitrazepanom ili lormetazepamom.

Svakako, poseban oprez je potreban kada se lek Anexate koristi u slučajevima namernog predoziranja s obzirom na to da se toksični efekti drugih psihotropnih lekova (posebno tricikličnih antidepresiva) uzetih istovremeno mogu pojačati smanjenjem efekata benzodiazepina.

Ne postoji farmakokinetička interakcija između etanola i flumazenila.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne postoji dovoljno podataka o upotrebi flumazenila u trudnoći da bi se procenili mogući neželjeni efekti i efikasnost kod fetusa. Zbog tog je potreban oprez. Na osnovu podataka, ne postoji dokazi o neželjenim efektima u studijama na životinjama. Efikasnost kod fetusa nije proučavana u studijama na životinjama.

##### Dojenje

Nije poznato da li se flumazenil izlučuje u majčino mleko. Međutim, u hitnim situacijama, parenteralna upotreba flumazenila kod pacijentkinja koje doje nije kontraindikovana.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Iako su pacijenti budni i svesni nakon primene flumazenila, treba ih savetovati da ne rukuju mašinama i da ne upravljaju vozilima u naredna 24 časa, zato što se efekat ranije primenjenih benzodiazepina može ponovo javiti.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Prijavljivani neželjeni događaji su navedeni dole. Brzo dolazi do opravka od neželjenih događaja bez potrebe sa posebnim lečenjem.

Kategorije učestalosti su definisane u skladu sa sledećim konvencijama: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznate učestalosti (ne može biti procenjeno na osnovu dostupnih podataka).

#### **Poremećaji imunskog sistema**

Nepoznate učestalosti: mogu se javiti reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu.

#### **Psihijatrijski poremećaji**

Povremeno: anksioznost, strah: prate brzu primenu injekcije, uglavnom ne zahtevaju lečenje.

Nepoznate učestalosti: Simptomi obustave (npr. agitacija, anksioznost, emotivna labilnost, konfuzija, senzorna distorzija, tahikardija, vrtoglavica, znojenje), prate brzu primenu injekcije u dozi od 1 mg ili većoj kod pacijenata koji su bili izloženi visokim dozama i/ili dugi period benzodiazepinima, a koji su obustavljeni u nedeljama koje su prethodile davanju flumazenila (videti odeljak 4.4); napadi panike (kod pacijenata sa istorijom paničnih reakcija); abnormalno plakanje, agitiranost, agresivne reakcije (profil neželjenih efekata kod dece je uglavnom sličan kao kod odraslih. Kada se flumazenil koristi za reverziju sedacije, prijavljeni su slučajevi abnormalnog plakanja, agitacije i agresivnih reakcija).

#### **Poremećaji nervnog sistema**

Nepoznate učestalosti: napadi: posebno kod pacijenata koji boluju od epilepsije ili teškog oštećenja jetre, uglavnom nakon dugotrajnog lečenja benzodiazepinima ili u slučajevima predoziranja različitim lekovima (videti odeljak 4.4).

#### **Kardiološki poremećaji**

Povremeno; palpitacije: prate brzu primenu injekcije, uglavnom ne zahtevaju lečenje.

Veoma retko: hemodinamski šok

Nepoznate učestalosti: prolazno povećanje srčane frekvence (po buđenju).

## **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

Veoma retko: prekid disanja

## **Vaskularni poremećaji**

Nepoznate učestalosti: tranzitorno povećanje krvnog pritiska (po buđenju).

## **Gastrointestinalni poremećaji**

Često: mučnina, povraćanje: tokom postoperativne primene, naročito ako su korišćeni opijati.

## **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Nepoznate učestalosti: Crvenilo

## **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene**

Nepoznate učestalosti: drhtavica, prati brzu injekciju, uglavnom ne zahteva lečenje.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek 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  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

U slučajevima predoziranja različitim lekovima, posebno sa cikličnim antidepresivima, toksični efekti (kao što su konvulzije i srčane aritmije) mogu se pojaviti sa poništenjem efekata benzodiazepina od strane flumazenila.

Postoji ograničeno iskustvo sa akutnim predoziranjem flumazenilom kod ljudi.

Ne postoji specifičan antidot kod predoziranja flumazenilom. Lečenje predoziranja flumazenilom treba da se sastoji od uopštene suportivne terapije koja uključuje praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa pacijenta.

Čak i kada se daje intravenski u dozama od 100 mg, nisu zabeleženi simptomi predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antagonist benzodiazepina

**ATC šifra:** V03AB25

### ***Mehanizam dejstva***

Lek Anexate, imidazobenzodiazepin je specifični kompetitivni inhibitor supstanci koje deluju preko benzodiazepinskih receptora, koje specifično blokiraju njihovo centralno dejstvo. Hipnotičko-sedativno dejstvo ovih agonista brzo se neutralizuje lekom Anexate, ali može ponovo da se postepeno pojavi u roku od nekoliko sati, zavisno od poluvremena eliminacije i odnosa doza agonista i antagonista.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika flumazenila je proporcionalna dozi i u terapijskom rasponu i izvan njega (sve do 100 mg).

### *Distribucija*

Flumazenil, slaba lipofilna baza, vezuje se za proteine plazme otprilike 50%. Albumin čini oko dve trećine proteina plazme za vezivanje. Flumazenil se ekstenzivno distribuira u ekstravaskularnom prostoru. Koncentracije flumazenila u plazmi opadaju sa poluvremenom eliminacije od oko 4-11 minuta tokom faze distribucije. Volumen distribucije u stabilnom stanju je 0,9-1,1 l/kg.

### *Biotransformacija*

Flumazenil se u značajnoj meri metaboliše u jetri. Karboksilna kiselina je glavni metabolit u plazmi (slobodni oblik) i urinu (slobodni oblik i njegov glukuronid). Ovaj glavni metabolit nije pokazao ni agonističku, niti antagonistiku aktivnost na benzodiazepine u farmakološkim testovima.

### *Eliminacija*

Flumazenil se gotovo u potpunosti (99%) eliminiše neububrežnim putem. Flumazenil u nepromenjenom obliku se praktično uopšte ne izlučuje u urinu, što govori o potpunoj metaboličkoj razgradnji ovog leka. Eliminacija radioaktivno obeleženog leka je suštinski potpuna u roku od 72 časa, gde se 90-95% radioaktivnosti pojavljuje u urinu, a 5-10% u fecesu. Eliminacija je brza, što je pokazano kratkim poluvremenom eliminacije od 40-80 minuta. Ukupni klirens flumazenila iz plazme je 0,8-1,0 L/sat/kg i može se pripisati skoro u potpunosti hepatičkom klirensu.

Unošenje hrane tokom intravenske infuzije flumazenila dovodi do 50% porasta klirensa, uglavnom zbog pojačanog hepatičkog protoka krvi što je povezano sa unetim obrokom.

### *Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata*

Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre, poluvreme eliminacije je duže (1,3 časa kod pacijenta sa umerenim oštećenjem i 2,4 časa kod pacijenata sa teškim oštećenjem), a ukupni telesni klirens niži nego kod zdravih ispitanika. Farmakokinetika flumazenila nije posebno izmenjena kod pacijenata starije životne dobi, niti je pod uticajem pola, hemodijalize ili bubrežne insuficijencije.

### *Pedijatrijska populacija*

Kod decastrarije od godinu dana, poluvreme eliminacije je kraće i sa većim promenama nego kod odraslih, približno 40 minuta, u rasponu od 20 do 75 minuta. Klirens i volumen distribucije, po kg telesne mase, su isti kao kod odraslih.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema dodatnih pretkliničkih podataka koji bi bili relevantni lekaru koji propisuje ovaj lek, koji već nisu uključeni u ovaj Sažetak karakteristika leka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat  
Sirćetna kiselina, glacijalna  
Natrijum-hlorid  
Natrijum-hidroksid  
Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

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

### 6.3. Rok upotrebe

Neotvoreno pakovanje: 5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

**Unutrašnje pakovanje:** ampula od bezbojnog stakla tip I sa identifikacionim prstenom ili identifikacionom tačkom (one point cut), 5 mL

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

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

**Unutrašnje pakovanje:** ampula od bezbojnog stakla tip I sa identifikacionim prstenom ili identifikacionom tačkom (one point cut), 10 mL

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

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

Ampule Anexate rastvora mogu se razblažiti 0,9% rastvorom natrijum hlorida ili 5% rastvorom glukoze. 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.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD  
Milutina Milankovića 11a  
Beograd

## 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole za stavljanje u promet leka Anexate, 0,5mg/5mL, rastvor za injekciju/infuziju: 515-01-02182-16-001

Broj poslednje obnove dozvole za stavljanje u promet leka Anexate, 1mg/10mL, rastvor za injekciju/infuziju: 515-01-02183-16-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole za lek Anexate, 0,5mg/5mL, rastvor za injekciju/infuziju 02.08.2006.

Datum prve dozvole za lek Anexate, 1mg/10mL, rastvor za injekciju/infuziju 02.08.2006.

Datum poslednje obnove dozvole za lek Anexate, 0,5mg/5mL, rastvor za injekciju/infuziju: 23.02.2017.

Datum poslednje obnove dozvole za lek Anexate, 1mg/10mL, rastvor za injekciju/infuziju 23.02.2017.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2017.