

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

Anexate[®], 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 1 mL rastvora sadrži 0,1 mg flumazenila.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži natrijum u količini od 3,7 mg/mL (videti odeljak 4.4).

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 uzrasta iznad 1 godine.

4.2. 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 6.6.

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 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

Lek Anexate je kontraindikovano kod pacijenata:

- sa preosetljivošću na aktivnu supstancu, benzodiazepine ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- kojima je benzodiazepin primenjen za lečenje stanja koja su potencijalno životno ugrožavajuća (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 1 godine 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 jetre.

Antagonistički efekat flumazenila je specifičan za benzodiazepine; efekat zbog toga 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 pacijenata, 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 pacijenata sa većom dozom ili sa dužom izloženosti benzodiazepinima koja se završava u nedeljama koje prethode davanju flumazenila, brza primena injekcije jednake doze ili doze 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 na terapiji 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 su na terapiji 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 ali koje se javljaju manje kod istovremene primene benzodiazepina, 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 0,16 mmol (približno 3,67 mg) natrijuma po mililitru, ali manje od 1 mmol (23 mg) po prosečnoj dozi (0,3 – 0,6 mg) flumazenila, pa se smatra da je suštinski „bez natrijuma“. Doze veće od 0,6 mg sadrže više od 1 mmol (23 mg) natrijuma.

Jedna doza od 1 mg flumazenila sadrži 36,7 mg natrijuma što odgovara približno 1,9% od maksimalno preporučenog dnevnog unosa natrijuma od 2 g kod odraslih, po preporukama SZO.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Flumazenil antagonizuje centralno dejstvo benzodiazepina kompetitivnom interakcijom na receptorskom nivou; Flumazenil blokira i dejstvo ne-benzodiazepinskih 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, flunitrazepamom 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 sa 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 ploda. Zbog toga je potreban oprez. Na osnovu podataka, ne postoji dokazi o neželjenim efektima u studijama na životinjama. Efikasnost kod ploda 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 upravljaju opasnim mašinama, i da ne voze u naredna 24 sata, zato što se efekat ranije primenjenih benzodiazepina može ponovo javiti.

4.8. Neželjena dejstva

Prijavljivani neželjeni događaji su navedeni u nastavku teksta. 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 ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može biti procenjeno na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema

Nepoznata učestalost: mogu se javiti reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu.

Psihijatrijski poremećaji

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

Nepoznata učestalost: 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

Nepoznata učestalost: 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

Nepoznata učestalost: povećanje srčane frekvencije koje je prolazno (po buđenju)

Respiratorni poremećaji

Veoma retko: respiratorni zastoj

Vaskularni poremećaji

Nepoznata učestalost: tranzitorno povećanje krvnog pritiska (po buđenju).

Gastrointestinalni poremećaji

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznata učestalost: crvenilo

Opšti poremećaji i stanja na mestu primene

Nepoznata učestalost: 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

e-mail: 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 poništenim efektima benzodiazepina od strane flumazenila.

Postoji ograničeno iskustvo sa akutnim predoziranjem flumazenilom kod ljudi.

Ne postoji specifičan antidot kod predoziranja flumazenilom. Terapija 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: Svi ostali terapijski proizvodi; antidoti

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 antagonističku aktivnost na benzodiazepine u farmakološkim testovima.

Eliminacija

Flumazenil se gotovo u potpunosti (99%) eliminiše nebubrežnim 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 sata, 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 povećanja klirensa za 50%, 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 sata kod pacijenta sa umerenim oštećenjem i 2,4 sata 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 dece uzrasta iznad 1 godine, 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 (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. 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.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 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, 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.

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 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

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

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

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

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

Datum prve dozvole: 02.08.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2023.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00036-2023-8-002 i 515-14-00037-2023-8-002 od 16.03.2023.