

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anexate 100 µg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml roztworu (ampułka) zawiera 0,5 mg (500 mikrogramów) flumazenilu (*Flumazenilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Anexate jest przeznaczony do całkowitego lub częściowego znoszenia sedatywnego działania benzodiazepin. Może być stosowany w anestezjologii i intensywnej terapii w następujących sytuacjach klinicznych:

- wyprowadzanie pacjenta ze znieczulenia ogólnego wywołanego lub podtrzymywanego benzodiazepinami,
- znoszenie sedatywnego działania benzodiazepin stosowanych w związku z krótkotrwałymi zabiegami diagnostycznymi i terapeutycznymi,
- znoszenie sedatywnego działania benzodiazepin u dzieci powyżej 1 roku życia.

Wybiórcze znoszenie ośrodkowego działania benzodiazepin w celu przywrócenia świadomości i czynności oddechowej u pacjentów na oddziałach intensywnej terapii

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Anexate należy podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub we wlewie kroplowym. Podawanie leku musi nadzorować lekarz doświadczony w anestezjologii i intensywnej terapii. Produkt podaje się w postaci rozcieńczonej lub nierozcieńczonej. Instrukcją dotyczącą rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt można stosować w czasie innych działań resuscytacyjnych.

Dorośli

Dawkowanie w anestezjologii:

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 mikrogramów podawanych dożylnie w czasie 15 sekund. Jeśli w czasie 60 sekund nie osiągnięto pożądanego stanu świadomości chorego, można wówczas podać kolejną dawkę 100 mikrogramów i jeśli potrzeba powtarzać ją w odstępach, co 60 sekund do całkowitej maksymalnej dawki 1 mg. Zwykle stosowana dawka to 300 – 600 mikrogramów.

Dawkowanie w intensywnej terapii:

Zalecana dawka początkowa wynosi 300 mikrogramów podawanych dożylnie. Jeśli w czasie 60 sekund nie osiągnięto pożądanego stanu świadomości chorego, można wówczas podać kolejną dawkę 100 mikrogramów i jeśli potrzeba powtarzać ją w odstępach, co 60 sekund do całkowitej maksymalnej dawki 2 mg. W przypadku nawracającej senności można zastosować wlew dożylny w dawce 100 –

400 mikrogramów na godzinę. Dawkę oraz szybkość wlewu powinno się ustalać indywidualnie w celu osiągnięcia pożądanego stanu wybudzenia chorego.

Indywidualnie dobierana dawka produktu Anexate, podawana w powolnym, dożylnym wstrzyknięciu lub wlewie, nie powinna powodować objawów z odstawienia nawet u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny długo i (lub) w dużych dawkach. Jeżeli jednak wystąpią nieoczekiwane objawy lub nadmierne pobudzenie pacjenta, można wówczas zastosować dożylnie niewielkie dawki benzodiazepin.

Jeżeli po zastosowaniu powtarzanych dawek produktu Anexate nie następuje istotna poprawa świadomości lub czynności oddechowej chorego, należy przypuszczać, że przyczyną tego stanu nie jest działanie benzodiazepin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konkretnych danych, dotyczących stosowania produktu Anexate u osób w podeszłym wieku, jednak należy pamiętać, że jest to populacja bardziej wrażliwa na działanie benzodiazepin i leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności.

Dzieci powyżej 1 roku życia

W celu zniesienia sedacji wywołanej działaniem benzodiazepin u dzieci powyżej 1 roku życia zaleca się podanie dawki początkowej w wysokości 10 mikrogramów/kg masy ciała (do 200 mikrogramów) w ciągu 15 sekund, dożylnie. Jeśli po upływie 45 sekund od podania leku nie osiągnięto pożądanego stanu świadomości pacjenta, można podać następną dawkę 10 mikrogramów/kg masy ciała (do 200 mikrogramów). Kolejne dawki 10 mikrogramów/kg mc. (do 200 mikrogramów) mogą być podawane co 60 sekund (ale maksymalnie nie więcej niż 4 dawki, a maksymalna dawka całkowita nie może być większa niż 50 mikrogramów/kg lub 1 mg w zależności od tego, która z tych dwóch dawek jest mniejsza). Dawka leku powinna być dobierana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności powtórnego podawania produktu Anexate w przypadku nawrotu sedacji u dzieci.

Stosowanie u chorych z niewydolnością nerek i wątroby

U chorych z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania leku. Ponieważ flumazenil jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie, w przypadku pacjentów z niewydolnością tego narządu zaleca się ostrożne dostosowywanie dawki leku.

4.3 Przeciwwskazania

Podawanie produktu Anexate jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu Anexate jest przeciwwskazane u pacjentów, u których benzodiazepiny podano w związku z leczeniem stanu potencjalnie zagrażającego życiu (np. kontroli ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub w stanie padaczkowym).

W sytuacji mieszanego zatrucia benzodiazepinami i trójpierścieniowymi lub (i) czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, działanie toksyczne leków przeciwdepresyjnych może być maskowane przez wpływ benzodiazepin. Jeśli występują objawy ciężkiego zatrucia ze strony układu autonomicznego (antycholinergiczne), objawy neurologiczne (zaburzenia motoryczne) lub objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, wówczas nie należy podawać produktu Anexate w celu zniesienia działania benzodiazepin.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na niedostateczne dane kliniczne, produkt Anexate może być stosowany u dzieci poniżej 1 roku życia (szczególnie w sytuacji przypadkowego przedawkowania) jedynie w przypadku, gdy korzyść przewyższa ryzyko jego zastosowania.

Eliminacja leku może być wydłużona u osób z uszkodzeniem wątroby.

Nie zaleca się podawania produktu Anexate u pacjentów z padaczką, leczonych przewlekłe benzodiazepinami. Chociaż produkt Anexate sam wywiera słabe działanie przeciwdrgawkowe, to jednak przerwanie zabezpieczającego działania agonistycznego benzodiazepin u pacjentów z padaczką może spowodować wystąpienie drgawek.

U pacjentów z ciężkim urazem mózgu i (lub) zaburzeniami ciśnienia wewnątrzczaszkowego, u których zastosowano produkt Anexate w celu odwrócenia działania benzodiazepin, może dojść do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

U pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć czy korzyści z przeciwdziałania depresyjnemu wpływowi benzodiazepin na ośrodkowy układ nerwowy przeważają nad korzyściami z szybkiego wybudzenia. U niektórych pacjentów (np. z chorobami serca) utrzymywanie pewnego poziomu sedacji we wczesnym okresie pooperacyjnym, może być korzystniejsze od pełnego wybudzenia.

Należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki produktu Anexate u pacjentów z wysokim poziomem niepokoju w okresie przedoperacyjnym oraz u osób z wywiadem przewlekłych lub sporadycznych stanów lękowych.

Należy brać pod uwagę odczuwanie bólu w okresie pooperacyjnym. Po dużych zabiegach zalecane jest utrzymywanie umiarkowanego poziomu sedacji.

Nie zaleca się stosowania produktu Anexate w leczeniu uzależnienia od benzodiazepin, jak również w leczeniu utrzymujących się objawów zespołu z odstawienia.

Działanie antagonistyczne produktu Anexate jest charakterystyczne dla benzodiazepin i nie należy się go spodziewać jeśli trudności z wybudzeniem spowodowane są inną substancją. Jeśli produkt Anexate zastosowany jest w anestezjologii pod koniec operacji, w pierwszej kolejności musi nastąpić zniesienie zwiotczenia mięśni. Ze względu na to, że czas działania produktu Anexate jest krótszy od czasu działania benzodiazepin, działanie sedacyjne benzodiazepin może powrócić po ustąpieniu działania produktu Anexate. Z tego powodu należy monitorować stan kliniczny pacjenta, najlepiej w oddziale intensywnej terapii, do czasu całkowitego ustąpienia działania produktu Anexate.

Pacjenci, którzy otrzymali Anexate w celu zniesienia działania sedacyjnego benzodiazepin, powinni być monitorowani w kierunku nawrotu sedacji, zaburzeń oddychania oraz pozostałych objawów działania benzodiazepin tak długo, jak utrzymuje się działanie zastosowanej benzodiazepiny.

Należy unikać szybkiego wstrzyknięcia produktu Anexate.

U pacjentów, którzy stosowali duże dawki benzodiazepin i (lub) przyjmowali benzodiazepiny długotrwale, a zakończenie leczenia nastąpiło w ciągu kilku tygodni poprzedzających podanie produktu Anexate, szybkie podanie dawki 1 mg produktu Anexate (i większej) prowadziło do wystąpienia objawów z odstawienia, jak kołatanie serca, pobudzenie, lęk, chwiejność emocjonalna, jak również umiarkowane splątanie i zaburzenia czuciowe.

U pacjentów, którzy przyjmowali benzodiazepiny długotrwale, korzyści z zastosowania produktu Anexate powinny być ocenione w kontekście ryzyka zespołu z odstawienia. Jeśli u takich pacjentów, pomimo ostrożnego dawkowania Anexate, pojawią się objawy zespołu z odstawienia należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie małych dawek benzodiazepin, podawanych dożylnie i dostosowanych w zależności od reakcji pacjenta.

Produkt Anexate powinien być stosowany ostrożnie w zatruciach mieszanych. W szczególności, gdy są to zatrucia benzodiazepinami i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi. W takich sytuacjach działanie toksyczne trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, takie jak drgawki, zaburzenia rytmu serca, łagodzone przez benzodiazepiny, mogą nasilać się po podaniu produktu Anexate.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Anexate blokuje ośrodkowe działanie benzodiazepin w mechanizmie kompetycyjnej interakcji na poziomie receptora. Produkt Anexate blokuje również działanie leków niebędących pochodnymi benzodiazepin, lecz działających poprzez receptor benzodiazepinowy, takich jak zopiklon, czy triazolopirydazyna. Produkt Anexate jest jednak lekiem nieskutecznym u pacjentów nieprzytomnych z powodu działania innych środków.

Nie obserwowano interakcji z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Konieczne jest jednak zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania produktu Anexate w przypadkach celowego przedawkowania, ponieważ działanie toksyczne innych leków psychotropowych (zwłaszcza trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych), przyjętych w tym samym czasie, może narastać wraz ze zmniejszaniem się działania benzodiazepin.

Własności farmakokinetyczne benzodiazepin nie zmieniają się pod wpływem produktu Anexate i odwrotnie. Przy jednoczesnym podawaniu benzodiazepin (takich jak midazolam, flunitrazepam i lormetazepam) i Anexate nie obserwowano zmian własności farmakokinetycznych Anexate. Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między Anexate i etanolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane dotyczące zastosowania Anexate u kobiet w ciąży i jego wpływu na płód są niewystarczające. Z tego powodu należy zachować ostrożność stosując lek u kobiet w ciąży. Dotychczasowe dane uzyskane w czasie badań na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania produktu Anexate. Nie badano działania produktu Anexate na płody badanych zwierząt.

Nie wiadomo czy produkt Anexate przenika do mleka matki. Jednakże podanie produktu Anexate podczas laktacji nie jest przeciwwskazane w nagłych przypadkach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy ostrzec, że przez co najmniej 24 godziny po podaniu produktu Anexate nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać jakichkolwiek innych czynności wymagających sprawności fizycznej i umysłowej, ze względu na możliwość powrotu objawów działania benzodiazepin.

4.8 Działania niepożądane

Opisane poniżej działania niepożądane produktu Anexate zostały zgłoszone podczas stosowania leku. Zdarzenia niepożądane zwykle szybko ustępowały i nie wymagały stosowania specjalnego leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco:

- bardzo często: występujące częściej niż u 1 na 10 osób,
- często: występujące częściej niż u 1 na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10 osób,
- niezbyt często: występujące częściej niż u 1 na 1 000, ale rzadziej niż u 1 na 100 osób,
- rzadko: występujące częściej u 1 na 10 000, ale rzadziej niż u 1 na 1000 osób,
- bardzo rzadko: występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 osób,
- nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: lęk, strach (jeśli pojawił się po szybkim podaniu leku zwykle nie wymaga leczenia).
Nieznana: objawy z odstawienia (takie jak pobudzenie, lęk, chwiejność emocjonalna, splątanie, zaburzenia czuciowe), występujące po szybkim wstrzyknięciu dawki 1 mg lub większej produktu Anexate u pacjentów, u których podano dużą dawkę benzodiazepin i (lub) stosowano benzodiazepiny długotrwale, a terapia benzodiazepinami zakończyła się w ciągu tygodni poprzedzających podanie Anexate (patrz punkt 4.4); napady paniki (u pacjentów z wywiadem w tym kierunku); płacz, pobudzenie, zachowania agresywne (profil działań niepożądanych u dzieci jest podobny do osób

dorosłych. W sytuacji zastosowania leku do odwrócenia działania sedacyjnego obserwowano płacz, pobudzenie i zachowania agresywne).

Zaburzenia układu nerwowego:

Nieznana: drgawki, szczególnie u pacjentów z rozpoznaną padaczką lub ciężkim uszkodzeniem wątroby, obserwowano głównie po długotrwałym leczeniu benzodiazepinami lub w przypadku zatruc mieszanych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca (występowały zwykle po szybkim podaniu leku i nie wymagały leczenia).

Zaburzenia naczyniowe:

Nieznana: przemijający wzrost wartości ciśnienia tętniczego (w czasie wybudzania).

Zaburzenia układu pokarmowego:

Często: nudności, wymioty w okresie pooperacyjnym, szczególnie, gdy stosowano opioidy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: nagłe zaczerwienienie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Nieznana: dreszcze, po szybkim podaniu leku, zwykle niewymagające leczenia.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku zatruc mieszanych, szczególnie z użyciem trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, objawy toksycznego działania tych leków (takie jak drgawki, zaburzenia rytmu serca) mogą nasilić się w przypadku odwrócenia działania benzodiazepin przez Anexate.

Dane dotyczące znacznego przedawkowania produktu Anexate u ludzi są bardzo ograniczone.

Nie jest znana specyficzna odtrutka. W sytuacji przedawkowania leku zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta i monitorowanie czynności życiowych. Nawet przy dawce 100 mg podanych dożylnie nie obserwowano objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC V 03 AB 25

Produkt Anexate jest imidazobenzodiazepią, wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem substancji działających poprzez receptor benzodiazepinowy, blokującym ich działanie ośrodkowe. Produkt Anexate powoduje szybkie odwrócenie nasennego i uspokajającego działania agonistów wspomnianego receptora; efekty te mogą stopniowo powrócić w czasie kilku kolejnych godzin (zależnie od okresu półtrwania i dawki leku działającego agonistycznie i antagonistycznie).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Własności farmakokinetyczne flumazenilu zależą od dawki zarówno w zakresie terapeutycznym, jak i w dawkach większych (do 100 mg).

Dystrybucja

Flumazenil, lek o słabych własnościach lipofilnych łączy się z białkami surowicy w około 50%; dwie trzecie białek wiążących stanowią albuminy. Flumazenil gromadzony jest przede wszystkim w przestrzeni pozanaczyniowej. Stężenie leku w surowicy zmniejsza się stosownie do okresu półtrwania,

wynoszącego 4 – 11 minut w czasie fazy dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi od 0,9 do 1,1 l/kg.

Metabolizm

Flumazenil jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie. Pochodna kwasu karboksylowego stanowi główny metabolit obecny w surowicy krwi (w formie wolnej) oraz w moczu (w formie wolnej i w formie glukuronidu). W czasie testów farmakologicznych metabolit ten nie wykazywał agonistycznej ani antagonistycznej aktywności wobec receptora benzodiazepinowego.

Eliminacja

Flumazenil jest niemal całkowicie (99%) wydalany drogami pozanerkowymi. Niezmieniona postać flumazenilu jest praktycznie nieobecna w moczu, co sugeruje, że lek jest całkowicie metabolizowany. Eliminacja leku oznakowanego radioaktywnie jest całkowita po upływie 72 godzin, przy czym 90–95% znacznika stwierdza się w moczu a 5– 0% w kale. Eliminacja leku jest szybka, na co wskazuje jego okres półtrwania: 40–80 minut. Całkowity klirens flumazenilu w surowicy wynosi 0,8–1,0 l/godz/kg i może być przypisany niemal w całości klirensowi wątrobowemu.

Spożycie posiłku podczas dożylnego wlewu flumazenilu powoduje zwiększenie klirensu o 50% najprawdopodobniej wskutek zwiększenia się przepływu krwi przez wątrobę, związanego z przyjęciem pokarmu.

Farmakokinetyka w wybranych grupach pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres połowicznej eliminacji flumazenilu jest dłuższy, a całkowity klirens jest mniejszy, niż u zdrowych osób. Własności farmakokinetyczne flumazenilu nie zmieniają się istotnie w zależności od płci, u osób w podeszłym wieku, pacjentów poddawanych hemodializom czy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

U dzieci powyżej 1 roku życia okres półtrwania flumazenilu w fazie eliminacji jest krótszy niż u dorosłych, natomiast zmienność tego parametru u dzieci jest większa i wynosi w przybliżeniu 40 minut (zakres 20 do 75 minut). Klirens i objętość dystrybucji na kilogram masy ciała są takie same jak u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Oprócz podanych już informacji brak innych danych przedklinicznych, istotnych dla osoby zlecającej lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wersenian dwusodowy
Kwas octowy lodowaty
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ampulek po 5 ml

Ampułki szklane w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór produktu Anexate znajdujący się w ampulce można rozpuszczać w przeznaczonym do infuzji fizjologicznym roztworze chlorku sodowego lub w 5% roztworze glukozy. Wykazano, że lek w temperaturze pokojowej zachowuje stabilne właściwości chemiczne i fizyczne przez 24 godziny.

Roztwór produktu Anexate należy podać w czasie 3 godzin od chwili przygotowania.

Nie należy mieszać produktu Anexate z żadnym innym płynem infuzyjnym, niż zalecone powyżej; do roztworu nie należy również dodawać żadnych innych substancji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp z o.o.
Ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0962

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.1987 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.07.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO