

3

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. Име на лекот, јачина и фармацевтска дозирана форма

Anexate amp 0,5mg/5ml

Anexate amp 1mg/10ml

Раствор за инјектирање.

2. Квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција и на ексципиенсите

Активна супстанција: флумазенил

Ампулите содржат 0,5mg активна супстанција во 5ml воден раствор и 1mg активна супстанција во 10ml воден раствор (за интравенска апликација).

Екципиенси: динатриум едетат, глацијална оцетна киселина, натриум хлорид, натриум хидроксид, вода за инјекции.

3. Фармацевтска дозирана форма

Раствор за инјектирање.

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Анексат е индициран за комплетно или парцијално враќање од седативните ефекти на централниот нервен систем предизвикани со бензодиазепини. Затоа се употребува при анестезија и интензивна нега кај следните индикации:

При анестезија:

- кај хоспитализирани пациенти за прекинување на генерална анестезија индуцирана и одржана со бензодиазепини
- кај хоспитализирани и нехоспитализирани пациенти за враќање од седација предизвикана со бензодиазепини при кратки дијагностички и терапевтски постапки

При интензивна нега и водење на безсвесна состојба од непознато потекло



- со Анексат може да се дијагностицира или да се отфрли можноста од бензодиазепинска интоксикација
- Анексат исто може да биде употребен за специфично враќање од ефектите на бензодиазепините на ЦНС при предозирање (враќање на спонтанa респирација и свест, со цел да се избегне неопходноста од интубација или да се овозможи екстубација).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Анексат е препорачан само за интравенска употреба и треба да биде аплициран од анестезиолог или лекар со искуство.

Дозирањето треба да биде титрирано за одредени ефекти. Бидејќи должината на траењето на дејството на некои бензодиазепини може да го надминат дејството на Анексат, повторување на дозата може да биде потребно доколку седацијата се повторува после будењето.

При анестезија: Препорачана иницијална доза на Анексат е 0,2mg, кои и.в. се аплицираат во тек на 15 секунди. Доколку посакуваниот степен на свест не се постигне во време од 60 секунди, втора доза од 0,1mg може да биде инјектирана; доколку е потребно ова може да се повтори во интервал од 60 секунди до тотална доза од 1mg. Вообичаена доза е од 0,3 до 0,6 mg, но индивидуалните потреби се многу важни и се разликуваат зависно од дозата и должината на ефектот на аплицираниот бензодиазепин и особините на пациентот.

При интензивна нега и водење на безсвесна состојба од непознато потекло: Препорачана иницијална доза на Анексат аплициран и.в. е 0,3mg. Доколку потребното ниво на свест не се постигне во време од 60 секунди, Анексат може да се аплицира повторно се додека пациентот не се разбуди или се до тотална доза од 2mg. Доколку поспаноста се повтори Анексат може да се аплицира во една или повеќе болус и.в. дози како погоре или како и.в. инфузија од 0,1 - 0,4mg за 1 час. Нивото на инфузијата треба биде прилагодено индивидуално според саканиот ефект.

Доколку не се постигне значително подобрување на свеста или респираторната функција после повторени дози со Анексат, мора да се премине на препарати од небензодиазепинска природа.

Во делот за интензивна нега, пациентите третирани со високи дози на бензодиазепини и/ или за период од подолго време, индивидуално титрирана инјекција од Анексат, бавно аплицирана, не треба да предизвика синдром на повлекување. Доколку се појават неочекувани симптоми, во тој случај треба внимателно интравенски да се титрира диазепам или мидазолам, со следење на одговорот кај пациентот (види Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот).



Специјални дозажни инструкции

Деца постари од 1 година: За враќање од свесна седација предизвикана со бензодиазепини кај деца постари од 1 година, препорачана иницијална доза е 0,01mg/kg (до 0,2mg) аплицирана и.в. во тек на 15 секунди. Доколку саканото ниво на свест не е постигнато после чекање на дополнителни 45 секунди, следна инјекција од 0,01mg/kg (се до 0,2mg) може да биде аплицирана и повторена во интервал од 60 секунди каде што е потребно (се до максимум од 4 пати) се до максимум тотална доза од 0,05mg/kg или 1mg, која и да е пониска. Дозата треба да биде заснована на одговорот на пациентот.

4.3. Контраиндикации

Анексат е контраиндициран кај пациенти со позната хиперсензитивност на лекот. Анексат е контраиндициран кај пациенти на кои им е даден бензодиазепин за контрола на состојба која е потенцијално опасна по живот (пр. контрола на интракраниален притисок или status epilepticus).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Посебна внимателност е потребна кога Анексат се употребува во случаи на предозирање со мешани лекови затоа што токсичните ефекти (како што се конвулзии и кардијални дисаритмии) од другите лекови земени во прекумерна доза (посебно циклични антидепресиви) можат да се појават со враќање од ефектите на бензодиазепините предизвикани со Анексат.

Употреба на Анексат не се препорачува кај епилептични пациенти кои подолго време биле на терапија со бензодизепини. Иако Анексат предизвикува умерени интринзични антиконвулзивни ефекти, неговата брза супресија на одбрамбениот ефект на бензодиазепинските агонисти може да даде зголемување на конвулзиите кај епилептичните пациенти.

Пациентите кои примале Анексат за повлекување на бензодиазепинските ефекти треба да бидат набљудувани за реседација, респираторна депресија или други резидуални бензодиазепински ефекти за соодветен период заснован на дозата или должината на ефектот од употребениот бензодиазепин.

Кога Анексат се употребува со невромускулни блокирачки агенси, не треба да се инјектира се додека потполно не се вратат ефектите од невромускулната блокада.

Анексат треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со повреда на главата бидејќи може да ги забрза конвулзиите или да го измени церебралниот крвоток кај пациенти кои примаат бензодиазепини.

Брзо инјектирање на Анексат треба да се избегнува кај пациенти со високи дози и/или кај пациенти кои долго време биле изложени на бензодиазепини, со терапија



која завршила неколку недели пред администрацијата на Анексат бидејќи може да предизвика симптоми на повлекување, вклучувајќи раздразливост, анксиозност, емоционална лабилност како и блага конфузија и нарушувања на сетилата (види Дозирање и начин на употреба).

Анексат не се препорачува при терапија на зависност од бензодиазепини или при водење на долготраен синдром на бензодиазепинска апстиненција.

Анексат треба да се употребува со претпазливост при враќање на свеста од седација кај деца до 1 година, при водење на предозираност кај деца, при реанимација кај новороденчиња и при враќање од седативни ефекти предизвикани со бензодиазепини употребени за индукција на генерална анестезија кај деца, затоа што нема доволно искуство (види Дозирање и начин на употреба).

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Анексат ги блокира централните ефекти на бензодиазепините преку компетитивна интеракција на ниво на рецептори. Ефектите од небензодизепинските агонисти на бензодиазепинските рецептори, како што се зопиклон, триазолопиридазини и други, исто така се блокираат со Анексат.

Фармакокинетиката на бензодиазепинските агонисти не се менува во присуство на Анексат и обратно.

Нема фармакокинетски интеракции помеѓу етанол и флумазенил.

4.6. Употреба за време на бременост и доене

Безбедноста за употреба на Анексат при бременост кај луѓето не е објавена. Затоа добивката од терапијата со лекови треба да биде поголема од можниот ризик на фетусот. Парентерална апликација на Анексат при итни случаи не е контраиндицирана за време на лактација.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машина

Пациентите треба да бидат предупредени пред вклучување во опасни активности кои бараат комплетна ментална внимателност (како што е управување со опасни машини или возење на моторно возило) за време на првите 24 часа после апликацијата бидејќи може да се јават ефектите на првобитно ингестираниот или аплицираниот бензодиазепин (на пр. седација).

4.8. Несакани дејства

Пост маркетинг

Анексат е добро поднослив кај возрасни и деца. Кај возрасни, Анексат е добро поднослив дури и ако дозите ги надминуваат вредностите кои се препорачани.



Несакани ефекти, како што е чувство на анксиозност, тресење и страв ретко се забележани после брзо инјектирање на Анексат. Овие несакани ефекти обично немаат потреба од посебна терапија. Поднесен е извештај за напади кај пациенти кои боледувале од епилепсија или тешки оштетувања на црниот дроб, посебно после долготрајна терапија со бензодиазепини или во случаи на предозираност со повеќе лекови.

Во случаи на предозираност со мешани лекови, посебно со циклични антидепресанти, токсичните ефекти (како што се конвулзии и кардијални дисаритмии) можат да се појават со враќање од бензодиазепинските ефекти со Анексат.

Симптоми на повлекување може да се јават за време на брзо инјектирање на Анексат кај пациенти кои се долго време изложени на терапија со бензодиазепини која завршува во било кое време кое следи по апликацијата на Анексат.

Пријавено е дека Анексат предизвикува напади на паника кај пациенти кои имаат историја со панични пореметувања.

4.9. Предозирање

Искуствата за акутно предозирање со Анексат кај луѓето се многу лимитирани. Нема специфичен антидот за предозирање со Анексат. Третманот при предозирање со Анексат треба да содржи општи супортивни мерки кои вклучуваат следење на виталните функции и обсервација на клиничкиот статус на пациентот.

Дури и кога се даваат дози кои ги минуваат вредностите на препорачаните, не се забележани симптоми на предозирање. За симптоми на повлекување кои се својствени за агонистот, види дозирање и начин на употреба.

5. Фармаколошки податоци

5.1. Фармакодинамски својства

Анексат, како имидазобензодиазепински дериват е антагонист на бензодиазепините. Комплетно го инхибира дејството на агенсите кои делуваат преку бензодиазепинските рецептори, со тоа што специфично ги блокира нивните ефекти на ЦНС. При експерименти изведени на животни, забележано е блокирање на ефектите на соединенијата кои покажуваат афинитет кон бензодиазепинските рецептори.

Кај здрави волонтери, интравенски аплицираниот Анексат покажал антагонистичко дејство на бензодиазепинските агонисти кои предизвикуваат седација, амнезија и психомоторни оштетувања. Хипнотичко-седативните ефекти на бензодиазепините, се брзо реверзибилни после интравенска инјекција на Анексат (1-2 минути) и можат постепено повторно да се појават за време на следните неколку часа зависно од времето на полуживот и дозажниот степен на агонистот и антагонистот.



Анексатот може да поседува слаба внатрешна агонистичка (пр. антиконвулзивна) активност.

Кај животни повторно третирани со високи дози на бензодиазепини во тек на неколку недели, Анексат предизвикува симптоми карактеристични за повлекување на дејството на бензодиазепините, вклучувајќи и напади. Сличен ефект е виден и кај возрасни субјекти.

5.2. Фармакокинетски својства

Абсорпција

Фармакокинетиката на флумазенил е правопрпорционална со дозата која е во и над терапевтските граници (доза до 100mg).

Дистрибуција

Флумазенил е слабо липофилна база, која е околу 50% врзана за плазма протеините. Од плазма протеините врзани за Анексат, албуминот зафаќа две третини. Флумазенил интензивно се дистрибуира во екстраваскуларниот простор. Плазма концентрациите на флумазенил се намалуваат со времето на полуживот од 4-11 минути за време на фазата на дистрибуција. Волуменот на дистрибуција во steady state е од 0,9 – 1,1 l/kg.

Метаболизам

Флумазенил интензивно се метаболизира во црниот дроб. Метаболитот на карбоксилната киселина е главен метаболит во плазмата (слободна форма) и во урината (слободна форма и негов глукоронид). Овој главен метаболит, при фармаколошки тестови не покажува агонистичка или антагонистичка бензодиазепинска активност.

Елиминација

Флумазенилот, најчесто комплетно (99%) се елиминира преку неренални патишта. Практично преку урина не се екскретира непроменетиот флумазенил, што укажува на комплетна метаболитичка деградација на лекот. Елиминацијата на радиообележаниот лек е суштински комплетна за време од 72 часа, со 90-95% од радиоактивноста појавена во урината и 5-10% во фецесот. Елиминацијата е брза, што се покажува преку краткото полувреме на елиминација од 40-80 минути. Тоталниот плазма клиренс на флумазенил е 0,8 – 1,0 l/hr/kg и може да биде скоро целосно препишано на хепаталниот клиренс.

Варењето на храната за време на интравенската инфузија со флумазенил резултира со 50% зголемување на клиренсот, најмногу како резултат на зголемениот проток на крв во хепарот за време на оброкот.



Фармакокинетика кај посебни популации

Кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб, полувремето на елиминација на флумазенил е подолго и тоталниот клиренс е понизок споредено со истите кај здрави индивидуи. Половата разлика, дали пациентите се на хемодијализа или имаат ренални оштетувања нема значајно влијание на фармакокинетиката на флумазенил кај постари.

Полувремето на елиминација кај деца над 1 година е повеќе варијабилна во однос на возрасните, во просек изнесува 40 минути и генерално е во граници од 20-75 минути. Клиренсот и волуменот на дистрибуција, соодветен за телесната тежина се во исти граници како и кај возрасните.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Канцерогеност

Нема податоци.

Мутагеност

Испитувањата изведени ин-витро и врз животни со употреба на високи дози на Анексат не покажале податоци за мутагеност, тератогеност или оштетување на фертилноста.

6. Фармацевтски податоци

6.1. Листа на ексципиенси

динатриум едетат
гласијална оцетна киселина
натриум хлорид
натриум хидроксид
вода за инјекции

6.2. Инкомпатибилност

Нема податоци

6.3. Рок на траење

5 (пет) години

Лекот не смее да се користи по истекот на рокот на употреба прикажан на пакувањето.

Кога Анексат е вовлечен во шприц или растворен во физиолошки раствор или 5% декстроza, треба да се исфрли после 24 часа (види Дозирање и начин на употреба).

6.4. Начин на чување

Нема посебни упатства за чување.



Да се чува подалеку од дофат на деца.

За оптимална стерилност, Анексат треба да остане во ампулата се до самата употреба.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

5 ампули x 0,5mg/5ml / кутија

5 ампули x 1mg/10ml / кутија

7. Носител на одобрение за ставање на лек во промет

ХОФФМАНН-ЛА РОШЕ ЛТД од Швајцарија – ПРЕТСТАВНИШТВО во Р.Македонија

8. Броеви на одобренијата за ставање на лек во промет

Anexate amp. 0,5mg/5ml

Број: 15-13193/08

Anexate amp. 1mg/10ml

Број: 15-13194/08

9. Датум на првото одобрение за ставање на лек во промет и датум на последното обновено одобрение

Датум на прво одобрение:

Anexate amp. 0,5mg/5ml

Дата: 20.05.1996

Anexate amp. 1mg/10ml

Дата: 20.05.1996

Датум на последно одобрение:

Anexate amp. 0,5mg/5ml

Дата: 28.03.2005

Anexate amp. 1mg/10ml

Дата: 28.03.2005

10. Датум на последна ревизија на текстот

Јануари, 2010

