

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anexate 0,1 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă cu 5 ml soluție injectabilă conține flumazenil 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 3,7 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție injectabilă limpede, lipsită de particule, incoloră până la aproape incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Anexate este indicat pentru inversarea parțială sau completă a efectelor sedative centrale ale benzodiazepinelor. De aceea, este utilizat în anestezie sau în cadrul terapiei intensive având următoarele indicații terapeutice:

##### *În anestezie*

- Terminarea anesteziei generale indusă și/sau menținută cu benzodiazepine la pacienții spitalizați.
- Inversarea sedării determinate de benzodiazepine în cadrul procedurilor rapide diagnostice și terapeutice atât la pacienții spitalizați cât și la cei în ambulatoriu.
- Inversarea sedării conștiente indusă cu benzodiazepine la copii cu vârsta >1 an.

##### *În cadrul terapiei intensive și al abordării terapeutice a lipsei de conștiență de etiologie necunoscută*

- Anexate asigură diagnosticarea intoxicației cu benzodiazepine sau excluderea acestui diagnostic.
- Anexate poate fi utilizat, de asemenea, pentru inversarea specifică a efectelor centrale ale benzodiazepinelor în cazul supradozajului medicamentos (restabilirea respirației spontane și a stării de conștiență pentru a nu mai fi necesară intubarea sau pentru a permite extubarea).

## 4.2 Doze și mod de administrare

Anexate este recomandat pentru administrare intravenoasă lentă și trebuie administrat doar de către un anestezist sau de către un medic experimentat. Poate fi administrat fie nediluat, fie diluat (vezi pct. 6.6).

Anexate poate fi administrat în asociere cu alte proceduri de resuscitare.

### *Adulți*

*În anestezie:* Doza inițială recomandată este de 0,2 mg flumazenil, administrată i.v. în decurs de 15 secunde. Dacă în decurs de 60 secunde, nu se obține gradul de conștiență dorit se poate injecta o a doua doză de 0,1 mg; aceasta se poate repeta la intervale de 60 secunde, dacă este necesar, până la administrarea unei doze totale de 1 mg.

Doza uzuală este de 0,3-0,6 mg, dar necesarul individual poate varia considerabil, în funcție de doză, durata efectului benzodiazepinelor administrate și caracteristicile pacientului.

*În cadrul terapiei intensive și al abordării terapeutice a lipsei de conștiență de etiologie necunoscută:* Doza inițială recomandată este de 0,3 mg flumazenil, administrată i.v. Dacă, în decurs de 60 secunde, nu se obține gradul de conștiență dorit, se poate injecta Anexate în mod repetat până când pacientul se trezește sau până la administrarea unei doze totale de 2 mg. Dacă reapare somnolența, se poate administra o a doua doză de flumazenil i.v. *in bolus*, sau ca perfuzie i.v. cu viteza de 0,1-0,4 mg pe oră.

Doza și viteza perfuziei trebuie ajustate individual în funcție de nivelul de trezire dorit.

În unitățile de terapie intensivă, administrarea injectabilă lentă a dozelor de Anexate adaptate individual nu determină apariția simptomelor sindromului de întrerupere la pacienții tratați cu benzodiazepine în doze mari și/sau o perioadă îndelungată de timp. Dacă apar totuși semne neașteptate de suprastimulare, trebuie administrate intravenos lent doze de diazepam sau midazolam adaptate în funcție de răspunsul pacientului (vezi pct. 4.4).

Dacă nu se obține o ameliorare semnificativă a stării de conștiență sau a funcției respiratorii după administrarea dozelor repetate de Anexate, trebuie avută în vedere o etiologie nonbenzodiazepinică a stării patologice.

### *Pacienți vârstnici*

Nu sunt disponibile date specifice privind utilizarea Anexate la pacienții vârstnici, dar trebuie avută în vedere sensibilitatea mai mare a acestei populații la efectele benzodiazepinelor și aceștia trebuie tratați cu precauție.

*Copii cu vârsta >1 an:* Pentru inversarea sedării conștiente indusă cu benzodiazepine la copii cu vârsta >1 an, doza inițială recomandată este de 0,01 mg/kg (până la 0,2 mg) administrată i.v. în decurs de 15 secunde. Dacă, în decurs de 45 secunde, nu se obține gradul de conștiență dorit se pot administra injectabil doze ulterioare de 0,01 mg/kg (până la 0,2 mg) care pot fi repetate la intervale de 60 secunde atunci când este necesar (de până la maximum 4 administrări suplimentare) până la o doză totală maximă de 0,05 mg/kg sau 1 mg, oricare dintre acestea e mai mică. Doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul pacientului.

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea administrărilor repetate de Anexate la copii pentru resedare.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări de doze la pacienții cu insuficiență renală.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Deoarece flumazenil este metabolizat predominant în ficat, se recomandă ajustarea cu grijă a dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică.

### 4.3 Contraindicații

Administrarea Anexate este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la flumazenil, benzodiazepine sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea Anexate este contraindicată la pacienții cărora li s-au administrat benzodiazepine pentru controlul terapeutic al unor afecțiuni care pot pune viața în pericol (de exemplu controlul terapeutic al hipertensiunii intracraniene sau al *status epilepticus*).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Până la obținerea unor date suficiente, Anexate trebuie administrat la copiii cu vârstă sub 1 an numai dacă riscurile pentru pacient (mai ales în cazul supradozajului accidental) au fost evaluate în raport cu beneficiile tratamentului. Anexate trebuie administrat cu precauție în cazul inversării sedării conștiente, în cazul resuscitării noului-născut și în cazul inversării efectelor sedative ale benzodiazepinelor utilizate pentru inducția anesteziei generale.

Efectul antagonist al flumazenil este specific pentru benzodiazepine; prin urmare, nu se așteaptă obținerea unui efect dacă sedarea este produsă de alte substanțe.

Deoarece flumazenil are în general o durată de acțiune mai scurtă decât benzodiazepinele, starea clinică a pacientului trebuie monitorizată (preferabil în unitatea de terapie intensivă) pentru observarea semnelor de reparație a sedării, deprimare a respirației sau a altor efecte reziduale ale benzodiazepinei, o perioadă adecvată corespunzător dozei și duratei efectului benzodiazepinei utilizate, până la dispariția efectului flumazenil. Deoarece pacienții cu insuficiență hepatică asociată pot manifesta efecte întârziate la benzodiazepine, așa cum sunt cele prezentate mai sus, poate fi necesară o extindere a perioadei de observație.

Utilizarea antagonistului nu este recomandată la pacienții cu epilepsie cărora li s-a administrat o perioadă îndelungată tratament cu benzodiazepine. Deși Anexate posedă un ușor efect intrinsec anticonvulsivant, întreruperea bruscă de către acesta a efectului protector al agonistului benzodiazepinic poate determina apariția convulsiilor la pacienții cu epilepsie.

Utilizarea Anexate la pacienții cu traumatisme craniene severe (și/sau presiune intracraniană instabilă) poate să precipite apariția convulsiilor sau să modifice fluxul sanguin cerebral, conducând la creșterea presiunii intracraniene, la pacienții tratați cu benzodiazepine.

Trebuie evitată injectarea rapidă a Anexate. La pacienții cărora li s-au administrat benzodiazepine în doze mari și/sau cu expunere îndelungată la benzodiazepine, terminată în orice moment cuprins în intervalul de câteva săptămâni înainte de administrarea Anexate, injectarea rapidă a unor doze egale cu sau mai mari de 1 mg a determinat apariția simptomelor sindromului de întrerupere, inclusiv palpitații, agitație, anxietate, instabilitate emoțională, depresie, nervozitate, insomnie, iritabilitate, transpirații, diaree, precum și confuzie ușoară și tulburări senzoriale (vezi pct. 4.2).

De asemenea, există posibilitatea apariției simptomelor sindromului de întrerupere, ușoare, tranzitorii, chiar după administrarea de benzodiazepine pentru o perioadă scurtă.

Pentru pacienții tratați cronic cu doze mari de benzodiazepine, trebuie evaluate cu grijă avantajele administrării flumazenil în raport cu riscul apariției simptomelor sindromului de întrerupere; dacă, în ciuda dozării atente, apar simptomele sindromului de întrerupere, poate fi necesar tratamentul cu doze mici de benzodiazepine administrate intravenos, în funcție de răspunsul pacientului.

Dacă flumazenil trebuie administrat în anestezie la finalul operației, aceasta se face după dispariția efectului medicamentelor miorelaxante periferice (medicamente blocante neuromusculare).

La pacienții cu risc mare, beneficiile sedării induse de o benzodiazepină trebuie evaluate în raport cu riscurile revenirii rapide la starea de conștiență.

La pacienții anxioși în faza pre-operatorie sau la pacienții care suferă de anxietate cronică sau tranzitorie, doza de flumazenil trebuie ajustată cu grijă. La unii pacienți (de exemplu, cu probleme cardiace), menținerea unui anumit grad de sedare în perioada imediat post-operatorie poate fi de preferat în locul conștienței complete.

După intervenții chirurgicale majore, trebuie avută în vedere durerea post-operatorie și poate fi de preferat ca pacientul să fie menținut ușor sedat.

Anexate trebuie utilizat cu precauție în cazul supradozajului polimedicamentos. În mod special, în cazul unei intoxicații cu benzodiazepine și antidepresive triciclice și/sau tetraciclice, anumite efecte toxice cum ar fi convulsiile și aritmiile cardiace, produse de aceste antidepresive și care se manifestă mai puțin frecvent la administrarea concomitentă a benzodiazepinelor, sunt exacerbate la administrarea flumazenil.

Eliminarea poate fi întârziată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu se recomandă administrarea Anexate nici ca tratament al dependenței de benzodiazepine și nici în cadrul abordării terapeutice a sindromului de abstenență prelungită la benzodiazepine.

Anexate conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per mililitru.

Acest medicament conține sodiu 3,7 mg per ml (18,5 mg per fiolă de 5 ml). Doze de peste 0,6 mg (6 ml soluție Anexate) conțin mai mult de 1 mmol sodiu (23 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Flumazenil blochează efectele centrale ale benzodiazepinelor prin interacțiune competitivă la nivelul receptorilor. Efectele agoniștilor nonbenzodiazepinici, cum sunt zopiclona, triazolopiridazinele și altele, la nivelul receptorilor benzodiazepinici sunt, de asemenea, blocate de către flumazenil.

Nu au fost observate interacțiuni cu alte substanțe care acționează la nivelul sistemului nervos central. Cu toate acestea, se impune precauție specială la administrarea Anexate în cazuri de supradozaj intenționat, deoarece efectele toxice ale altor medicamente psihotrope (în special ale antidepresivelor triciclice) luate concomitent pot crește odată cu scăderea efectului benzodiazepinelor.

Parametrii farmacocinetici ai agoniștilor benzodiazepinici nu sunt modificați în prezența antagonistului flumazenil.

Parametrii farmacocinetici ai flumazenil nu au fost afectați la administrarea concomitentă cu benzodiazepinele midazolam, flunitrazepam și lormetazepam.

Nu există nicio interacțiune de ordin farmacocinetic între etanol și flumazenil.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Ca și în cazul altor compuși benzodiazepinici, este de așteptat ca Anexate să traverseze placenta, deși cantitățile implicate ar fi mici. Nu sunt disponibile date suficiente cu privire la utilizarea în timpul sarcinii la om pentru a putea evalua eficacitatea și posibilele efecte adverse la făt. De aceea, se impune precauție. Până în prezent, nu există nicio dovadă de efecte adverse în studiile la animale. În studiile la animale nu a fost investigată eficacitatea la făt.

Nu se știe dacă flumazenil este excretat în laptele matern. Totuși, în situații de urgență, nu este contraindicată administrarea parenterală a flumazenil unei paciente care alăptează.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deși pacienții sunt treji și conștienți după administrarea flumazenil, trebuie avertizați să nu se angajeze în activități riscante, care necesită stare de veghe nealterată (cum ar fi folosirea utilajelor sau conducerea vehiculelor) în primele 24 ore după administrarea medicamentului deoarece pot să reapară efectele (de exemplu sedare) medicamentelor înghițite sau ale benzodiazepinelor administrate anterior.

#### **4.8 Reacții adverse**

Au fost raportate evenimentele adverse menționate mai jos. Evenimentele adverse se remit de regulă rapid, fără să necesite tratament special.

Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ); foarte rare ( $<1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### **Tulburări ale sistemului imunitar**

Cu frecvență necunoscută: pot apărea reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie.

##### **Tulburări psihice**

Mai puțin frecvente: Agitație, anxietate, frică: după injectarea rapidă, de obicei nu necesită tratament. Cu frecvență necunoscută: Simptomele sindromului de întrerupere (de exemplu, agitație, anxietate, tahicardie, amețală, transpirații, instabilitate emoțională, confuzie, tulburări senzoriale), după injectarea rapidă a unor doze de 1 mg sau mai mult la pacienții cu doze mari și/sau expunere îndelungată la benzodiazepine terminată în orice moment cuprins în intervalul de câteva săptămâni înainte de administrarea flumazenil (vezi pct. 4.4); de asemenea, există posibilitatea apariției simptomelor sindromului de întrerupere, ușoare, tranzitorii, chiar după administrarea de benzodiazepine pentru o perioadă scurtă; atacuri de panică (la pacienții cu antecedente ale acestei afecțiuni); plâns anormal, agitație, reacții de agresivitate (profilul reacțiilor adverse la copii este în general similar cu cel al adulților. S-au raportat plâns anormal, agitație și reacții de agresivitate atunci când flumazenil a fost administrat pentru inversarea sedării conștiente).

##### **Tulburări ale sistemului nervos**

Cu frecvență necunoscută: Convulsii: în special la pacienții cu epilepsie sau insuficiență hepatică severă, mai ales după tratament îndelungat cu benzodiazepine sau în cazul supradozajului polimedamentos (vezi pct. 4.4).

##### **Tulburări cardiace**

Mai puțin frecvente: Palpitații: după injectarea rapidă, de obicei nu necesită tratament.

##### **Tulburări vasculare**

Cu frecvență necunoscută: Creșterea tranzitorie a tensiunii arteriale (la trezire).

##### **Tulburări gastro-intestinale**

Frecvente: Greață, vomă: în timpul administrării post-operatorii, în special dacă au fost administrate și opiacee.

##### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Cu frecvență necunoscută: Hiperemie facială.

##### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Cu frecvență necunoscută: Frisoane: după injectarea rapidă, de obicei nu necesită tratament.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

Există o experiență foarte limitată a supradozajului acut cu flumazenil la om.

Chiar în cazul administrării unor doze de 100 mg i.v., nu s-au observat simptome ale supradozajului.

Nu este niciun antidot specific pentru flumazenil. Tratamentul constă în măsuri generale de suport, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

În cazul unei intoxicații polimedimentoase cu benzodiazepine și antidepresive triciclice și/sau tetraciclice, toxicitatea antidepresivelor poate fi mascată de efectele de protecție ale benzodiazepinelor. În prezența simptomelor autonome (anticolinergice), neurologice (tulburări motorii) sau cardiovasculare de intoxicație severă cu antidepresive triciclice/tetraciclice, Anexate nu trebuie utilizat pentru inversarea efectelor benzodiazepinelor.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate terapeutice, preparate antidot, codul ATC: V03AB25

Anexate, derivat de imidazobenzodiazepină, este un antagonist benzodiazepinic. El inhibă competitiv medicamentele care acționează prin intermediul receptorilor benzodiazepinici, blocând specific efectele centrale ale acestora. În studiile efectuate la animale, efectele substanțelor care prezintă afinitate pentru receptorii benzodiazepinici au fost blocate. S-a demonstrat că Anexate, administrat intravenos la voluntarii sănătoși, antagonizează sedarea, amnezia și afectarea psiho-motorie determinată de agoniștii benzodiazepinici. Efectele hipnotic-sedative ale benzodiazepinelor sunt inversate rapid (1-2 minute) de către Anexate, după injectare i.v., și pot să reapară treptat în următoarele ore în funcție de timpul de înjumătățire și raportul dintre dozele de agonist și antagonist.

Anexate poate să posede o ușoară activitate intrinsecă de agonist (de exemplu anticonvulsivant).

La animalele cărora li s-au administrat înainte doze mari de benzodiazepine timp de câteva săptămâni, Anexate a determinat apariția simptomelor sindromului de întrerupere, inclusiv a convulsiilor. Un efect similar a fost observat și la persoanele adulte.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Parametrii farmacocinetici ai flumazenilului sunt proporționali cu dozele administrate cuprinse în intervalul dozelor terapeutice (până la 100 mg).

#### *Distribuție*

Flumazenilul, o bază slab lipofilă, este legat de proteinele plasmatică în proporție de 50%. Aproximativ 2/3 din această cantitate sunt legate de albumine. Flumazenilul este distribuit în mod considerabil în spațiul extravascular. Concentrațiile plasmatică ale flumazenilului scad cu un timp de înjumătățire de 4-11 minute în timpul fazei de distribuție. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este de 0,9-1,1 l/kg.

### *Metabolizare*

Flumazenilul este metabolizat în mod considerabil la nivel hepatic. Metabolitul acid carboxilic este principalul metabolit decelat în plasmă (formă liberă) și în urină (formă liberă și glucuronidul acestuia). Acest metabolit principal nu a prezentat activitate de agonist și nici de antagonist benzodiazepinic, în cadrul testelor farmacologice.

### *Eliminare*

Flumazenilul este eliminat aproape complet (99%) pe alte căi decât cea renală. Practic, nicio cantitate de flumazenil sub formă nemodificată nu este eliminată în urină, sugerând astfel degradarea completă prin metabolizare a medicamentului. Eliminarea medicamentului marcat radioactiv este în cea mai mare măsură completă în decurs de 72 ore, 90-95% din radioactivitate fiind regăsită în urină și 5-10% în materiile fecale. Eliminarea este rapidă, așa cum este demonstrată de timpul scurt de înjumătățire de 40-80 minute. Valoarea clearance-ului plasmatic total al flumazenilului de 0,8-1,0 l/kg și oră poate fi atribuit aproape în totalitate clearance-ului hepatic.

Consumul de alimente în timpul administrării în perfuzie intravenoasă a flumazenilului determină o creștere cu 50% a clearance-ului, datorată în cea mai mare parte creșterii fluxului sanguin hepatic asociată consumului de alimente.

### *Parametrii farmacocinetici în cadrul grupurilor speciale de pacienți*

La pacienții cu insuficiență hepatică, timpul de înjumătățire prin eliminare al flumazenilului este mai lung (1,3 ore la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și 2,4 ore la pacienții cu insuficiență hepatică severă), iar clearance-ul total corporal este mai scăzut decât la subiecții sănătoși. Parametrii farmacocinetici ai flumazenilului nu sunt afectați în mod semnificativ la pacienții vârstnici, de sex, de efectuarea hemodializei sau în caz de insuficiență renală.

La copii cu vârsta >1 an, timpul de înjumătățire prin eliminare este mai scurt și mai variabil decât la adulți, cu valori medii de 40 minute și cuprinse în intervalul 20-75 minute. Valorile clearance-ului și ale volumului aparent de distribuție, normalizate în funcție de greutatea corporală, sunt cuprinse în același interval observat la adulți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu sunt disponibile alte date non-clinice de siguranță în afara celor menționate anterior.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Edetat disodic  
Acid acetic glacial  
Hidroxid de sodiu  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Nedeschis: 5 ani  
Medicamentul trebuie folosit imediat după deschidere.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, neutră, tip I, cu capacitatea de 5 ml, prevăzute cu inel de rupere, a câte 5 ml soluție injectabilă.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția Anexate poate fi amestecată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu sau de glucoză 5%. Stabilitatea chimică și fizică a soluției a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore, la temperatura camerei.

Soluția perfuzabilă Anexate trebuie administrată în decurs de 3 ore după preparare.

Soluția Anexate nu trebuie amestecată cu alte soluții decât cele recomandate.

Soluția este pentru administrare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH  
Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germania

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8409/2015/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI MARTIE 2011**

Noiembrie, 2020