

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anexate, 0,5 mg/5 ml en 1,0 mg/10 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hulpstof met bekend effect: natrium.

1 ml oplossing voor injectie bevat 0,1 mg flumazenil.

Een ampul met 5 ml oplossing voor injectie bevat 0,5 mg flumazenil.

Een ampul met 10 ml oplossing voor injectie bevat 1,0 mg flumazenil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anexate is bestemd voor het antagoneren van door benzodiazepinen veroorzaakte sedatie.

In de anesthesie:

- beëindiging van hypnosedatieve effecten bij algehele anesthesie, geïnduceerd en onderhouden door benzodiazepinen,
- antagoneren van sedatie door benzodiazepinen bij kortdurende diagnostische en therapeutische ingrepen bij poliklinische en klinische patiënten,
- antagoneren van paradoxale reacties van benzodiazepinen,
- opheffen van de bewustzijnsverlaging (“conscious sedation”) veroorzaakt door benzodiazepinen bij kinderen ouder dan 1 jaar.

Bij intensive care:

- specifiek opheffen van de centrale effecten van benzodiazepinoverdosering (herstellen van de spontane ademhaling, teneinde intubatie overbodig of extubatie mogelijk te maken).
- bij intoxicaties met alleen of voornamelijk benzodiazepinen, indien er sprake is van ernstige ademhalingsdepressie die klinisch ingrijpen noodzakelijk maakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening.

Anexate mag alleen intraveneus gebruikt worden en moet toegediend worden door een anesthesist of een arts met ervaring in de anesthesie. Anexate kan zowel onverdund als verdund worden toegediend. Voor verdunning zie rubriek 6.6.

Het kan worden toegediend terwijl andere reanimatiemaatregelen worden genomen.

Anesthesie:

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,2 mg i.v. toe te dienen gedurende 15 seconden. Als de gewenste bewustzijnsgraad niet wordt bereikt binnen 60 seconden, kan een herhalingsdosis van 0,1 mg worden gegeven. Dit kan zo nodig worden herhaald met intervallen van 60 seconden tot een maximale dosis van 1 mg is bereikt. De gebruikelijke dosis ligt tussen 0,3 en 0,6 mg.

Intensive care:

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,3 mg i.v. Indien de gewenste bewustzijnsgraad niet binnen 60 seconden wordt bereikt, kan een herhalingsdosis van 0,1 mg worden gegeven. Dit kan zo nodig worden herhaald met intervallen van 60 seconden tot een maximale dosis van 2 mg is bereikt. Indien opnieuw sufheid optreedt kan eventueel een tweede bolusinjectie met Anexate worden gegeven. Ook een infuus met een snelheid van 0,1 tot 0,4 mg per uur is bruikbaar gebleken. De dosering en de snelheid van het infuus moeten individueel worden afgestemd op de gewenste graad van sedatie.

Kinderen ouder dan 1 jaar:

Voor het opheffen van de bewustzijnsverlaging (“conscious sedation”), veroorzaakt door benzodiazepinen, bij kinderen ouder dan 1 jaar bedraagt de aanbevolen aanvangsdosering 0,01 mg/kg (tot 0,2 mg), intraveneus toe te dienen gedurende 15 seconden. Als na een wachtperiode van 45 seconden de verlangde bewustzijnsgraad niet wordt bereikt, kan een vervolginjectie van 0,01 mg/kg (tot 0,2 mg) worden toegediend en, waar noodzakelijk, worden herhaald met een interval van 60 seconden (maximaal 4 keer) tot een maximale dosis van 0,05 mg/kg of 1 mg, afhankelijk van wat de laagste dosering is. De dosis dient op basis van de respons aan de patiënt te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en de effectiviteit van herhaalde flumazeniltoediening bij kinderen in het geval van resedatie.

Patiënten met verminderde leverfunctie:

Omdat flumazenil voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd, wordt zorgvuldige titratie van de dosering aanbevolen bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten aan wie benzodiazepinen werden toegediend bij de behandeling van een potentieel levensbedreigende aandoening (bijvoorbeeld verhoogde intracraniale druk of status epilepticus).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Flumazenil antagoneert specifiek benzodiazepinen; er valt dan ook geen effect te verwachten, indien het niet-wakker-worden veroorzaakt wordt door andere middelen. Indien flumazenil in de anesthesiologie aan het einde van de operatie toegediend wordt, moet eerst het effect van de perifere spierrelaxantia verdwenen zijn. Omdat de werking van flumazenil meestal korter duurt dan die van benzodiazepinen en er daardoor opnieuw sedatie kan optreden, moet de patiënt klinisch geobserveerd worden, bij voorkeur op de intensive care afdeling, totdat flumazenil vermoedelijk is uitgewerkt.
- Bij patiënten met verminderde leverfunctie kan de eliminatie van flumazenil vertraagd zijn. Hierdoor kunnen resedatie, respiratoire depressie of andere resterende benzodiazepine-effecten vertraagd optreden. Deze patiënten moeten langer klinisch geobserveerd worden (zie rubriek 5.2).
- Bij patiënten met een verhoogd risico moeten de voordelen van een door benzodiazepine veroorzaakte sedatie, afgewogen worden tegen de risico's van een snel ontwaken. Bij patiënten (bijvoorbeeld met cardiale problemen) kan het handhaven van een bepaalde mate van sedatie gedurende de vroege post-operatieve periode gunstiger zijn dan volledig wakker zijn.

- Snelle injectie van Anexate moet vermeden worden. Bij patiënten die met een hoge dosering van en/of chronisch behandeld zijn geweest met benzodiazepinen en bij wie de behandeling beëindigd is in de weken voorafgaand aan de toediening van Anexate, veroorzaakte snelle injectie van doses van 1 mg of hoger ontwenningsverschijnselen, waaronder agitatie, angstgevoelens, emotionele labiliteit, lichte verwarring en zintuigstoornissen.
- Bij patiënten die in het pre-operatieve stadium angstig zijn of bij patiënten waarvan het bekend is dat ze lijden aan chronische of voorbijgaande angst, moet de dosering van Anexate voorzichtig worden aangepast.
- Er moet rekening worden gehouden met post-operatieve pijn. Na een zware operatie kan het de voorkeur hebben de patiënt licht gesedeerd te houden.
- Bij patiënten die gedurende lange tijd met hoge doseringen benzodiazepinen behandeld worden, moeten de voordelen van het gebruik van flumazenil voorzichtig worden afgewogen tegen het risico van ontwenningsverschijnselen. Indien er ondanks nauwkeurig doseren ontwenningsverschijnselen optreden, kan zo nodig een behandeling met lage doseringen benzodiazepinen, middels een getitreerd infuus volgens de respons van de patiënt, overwogen worden.
- Totdat er voldoende gegevens beschikbaar komen, moet Anexate bij kinderen van 1 jaar en jonger alleen toegediend worden indien de risico's voor de patiënt (vooral in geval van accidentele overdosis) afgewogen zijn tegen de voordelen van de therapie.
- Het gebruik van de antagonist wordt afgeraden bij patiënten met epilepsie, die gedurende lange tijd met benzodiazepinen behandeld zijn. Hoewel flumazenil enig intrinsiek anti-epileptisch effect bezit, kan het abrupte antagoneren van de profylaxe met benzodiazepinen bij patiënten met epilepsie convulsies induceren.
- Bij patiënten met ernstig hersenletsel (en/of instabiele intracraniale druk) die worden behandeld met Anexate - om de effecten van benzodiazepinen te antagoneren - kan een verhoogde intracraniale druk ontstaan.
- Speciale voorzorgen zijn vereist bij gebruik van Anexate, indien sprake is van overdosering met meerdere geneesmiddelen. In het bijzonder bij een intoxicatie met benzodiazepinen en cyclische antidepressiva kunnen bepaalde toxische effecten zoals convulsies en hartritmestoornissen, die door deze antidepressiva worden veroorzaakt maar bij gelijktijdige inname van benzodiazepinen minder tot uiting komen, verergeren door het geven van Anexate.
- Patiënten die Anexate ontvangen voor het opheffen van de effecten van benzodiazepine, dienen te worden gecontroleerd op het opnieuw optreden van sedatie, respiratoire depressie of andere resterende benzodiazepine-effecten gedurende een bepaalde periode, die is gebaseerd op de dosis en de duur van het effect van de toegepaste benzodiazepine.
- Anexate wordt niet aanbevolen voor de behandeling van benzodiazepine-afhankelijkheid of voor de behandeling van langdurige benzodiazepine-abstinentie-syndromen.

Dit geneesmiddel bevat ca. 3,67 mg natrium per milliliter, overeenkomend met 0,19% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anexate antagoniseert de centrale effecten van benzodiazepinen door middel van competitieve verdringing van de receptor. De effecten van niet-benzodiazepine-agonisten die via de benzodiazepinereceptor werken, zoals zopiclon, triazolopyridazine en andere worden ook door

flumazenil geantagoneerd. Interacties met andere centraal actieve stoffen zijn niet waargenomen. De farmacokinetiek van benzodiazepinen wordt niet beïnvloed door de antagonist flumazenil. Bij gelijktijdige toediening van Anexate met respectievelijk de benzodiazepinen midazolam, flunitrazepam en lormetazepam, werden de farmacokinetische parameters van flumazenil niet beïnvloed.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen ethanol en flumazenil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen effect van flumazenil waargenomen op de vruchtbaarheid van proefdieren (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Over het gebruik in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid en de werkzaamheid op de foetus te kunnen beoordelen. Voorzichtigheid is daarom geboden. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. De werkzaamheid op de foetus is dierexperimenteel niet onderzocht.

Borstvoeding

Het is niet bekend of flumazenil overgaat in de moedermelk. In noodsituaties is parenterale toediening van Anexate aan een patiënte die borstvoeding geeft echter niet gecontra-indiceerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hoewel de patiënten na toediening van Anexate wakker en bij bewustzijn zijn, moet het bedienen van gevaarlijke machines of autorijden gedurende de eerste 24 uur worden afgeraden, omdat het effect van het eerder toegediende benzodiazepine terug kan komen.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn gemeld. Bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk snel zonder dat er een bijzondere behandeling nodig is.

Frequentiecategorieën zijn vastgesteld volgens de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen

Onbekend: Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie.

Psychische stoornissen

Soms: Angstgevoelens, angst: volgend op snelle injectie. Over het algemeen is geen behandeling nodig.

Onbekend: Ontwenningverschijnselen (bijvoorbeeld agitatie, angstgevoelens, emotionele labiliteit, verwardheid, zintuigstoornissen), volgend op snelle injectie van doses van 1 mg of hoger bij patiënten die met een hoge dosering van en/of chronisch behandeld zijn met benzodiazepinen en bij wie de behandeling beëindigd is in de weken voorafgaand aan de toediening van Anexate (zie rubriek 4.4), paniekaanvallen (bij patiënten met een geschiedenis van paniekreacties), abnormaal huilen, agitatie, agressieve reacties (het bijwerkingenprofiel bij kinderen is over het algemeen gelijk aan dat bij volwassenen). Bij

gebruik van Anexate voor het opheffen van "conscious sedation" zijn abnormaal huilen, agitatie en agressieve reacties gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Onbekend: Convulsies, met name bij patiënten van wie bekend is dat ze lijden aan epilepsie of ernstige leverinsufficiëntie, voornamelijk na langdurige behandeling met benzodiazepinen of in geval van overdosering met meerdere geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Soms: Hartkloppingen, volgend op snelle injectie. Over het algemeen is geen behandeling nodig.

Bloedvataandoeningen

Onbekend: Voorbijgaande verhoogde bloeddruk (bij het ontwaken).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid: braken, gedurende post-operatief gebruik, voornamelijk als er ook opiaten zijn gebruikt.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: Blozen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Onbekend: Rillingen, volgend op snelle injectie. Over het algemeen is geen behandeling nodig.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is weinig ervaring met acute overdosering met Anexate bij mensen. Zelfs bij doseringen van 100 mg i.v. werden geen symptomen van overdosering geconstateerd. In gevallen van overdosering met meerdere geneesmiddelen, in het bijzonder met cyclische antidepressiva, kunnen toxische effecten (zoals convulsies en hartritmestoornissen) tot uiting komen met het omkeren van de effecten van benzodiazepine door Anexate.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor een overdosering met Anexate. Behandeling moet bestaan uit algemeen ondersteunende maatregelen, zoals het monitoren van de vitale functies en observatie van het klinische welzijn van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidota. ATC-code: V03AB25.

Flumazenil, een imidazobenzodiazepinederivaat, is een benzodiazepine-antagonist, die door middel van competitieve verdringing de werking antagoneert van stoffen die via de benzodiazepine-receptor werken. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat de werking van stoffen die niet via

benzodiazepine-receptoren werken (zoals barbituraten, ethanol, meprobamaat, GABA-mimetica en adenosine-receptor-antagonisten) niet geantagoneerd wordt door flumazenil. Niet-benzodiazepine-agonisten van benzodiazepine-receptoren, zoals cyclopyrrolonen (zopiclon) en triazolopyridazines, worden wel geantagoneerd.

De hypnosedatieve werking van benzodiazepinen wordt snel (binnen 30-60 seconden) geantagoneerd na i.v. toediening van Anexate. Afhankelijk van het verschil in eliminatiesnelheid tussen agonist en antagonist kan de werking na enkele uren weer opnieuw optreden.

Flumazenil heeft mogelijk een zwakke agonistische (bijvoorbeeld anticonvulsieve) werking.

Flumazenil wordt, ook in hoge doseringen, goed verdragen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Flumazenil is een zwakke base, relatief weinig lipofiel, en heeft een plasma-eiwitbinding van ca. 50%, waarvan twee derde deel aan albumine. Flumazenil wordt extensief verdeeld over de extravasculaire ruimte. Tijdens de distributiefase neemt de plasmaconcentratie van flumazenil af met een halfwaardetijd van 4-11 minuten. Het verdelingsvolume onder steady-state-omstandigheden (V_{ss}) is 0,9-1,1 l/kg.

Biotransformatie

Flumazenil wordt in hoge mate in de lever omgezet. De carbonzuurmetaboliet werd in het plasma (in vrije vorm) en in de urine (in vrije en geconjugeerde vorm) als belangrijkste metaboliet bij de mens aangetoond.

In farmacologische testen is deze metaboliet als benzodiazepine-agonist of -antagonist inactief gebleken.

Eliminatie

Flumazenil wordt vrijwel geheel (99%) via niet-renale weg uitgescheiden. Er wordt bijna geen onveranderd flumazenil in de urine uitgescheiden, hetgeen wijst op een volledige metabole afbraak van het geneesmiddel in het lichaam. Radio-actief gemerkt geneesmiddel wordt binnen 72 uur volledig uitgescheiden, waarbij 90 tot 95% van de radioactiviteit in de urine verschijnt en 5 tot 10% in de faeces. De uitscheiding is snel, zoals blijkt uit de korte halfwaardetijd van 40 tot 80 minuten. De totale plasmaklaring van flumazenil is 0,8 tot 1,0 l/uur/kg en kan bijna geheel worden toegeschreven aan eliminatie via de lever.

Het gebruik van voedsel tijdens de intraveneuze infusie van flumazenil resulteert in een toename met 50% van de klaring met als meest waarschijnlijke oorzaak de toegenomen leverdoorbloeding, die gepaard gaat met het voedselgebruik.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Ouderen

De farmacokinetiek van flumazenil bij ouderen is niet verschillend van de farmacokinetiek bij jonge volwassenen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige tot ernstige verminderde leverfunctie is de halfwaardetijd van flumazenil verlengd (1,3 uur bij matig verminderde leverfunctie en 2,4 uur bij ernstig verminderde leverfunctie) en is de totale klaring lager (tussen de 57 en 74%) vergeleken bij normale gezonde vrijwilligers.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van flumazenil is niet verschillend bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten welke hemodialyse ondergaan, vergeleken met normale gezonde vrijwilligers.

Pediatrische patiënten

De halfwaardetijd van flumazenil bij kinderen boven de 1 jaar is iets korter en varieert meer dan bij volwassenen en bedraagt gemiddeld 40 minuten (in het algemeen variërend van 20 tot 75 minuten). De klaring en het verdelingsvolume, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht, zijn hetzelfde als bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsproeven bij dieren is flumazenil weinig toxisch en niet mutageen gebleken. Flumazenil veroorzaakte bij dieren, die langdurig werden behandeld met hoge doses benzodiazepinen gedurende enkele weken, ontwenningverschijnselen, waaronder convulsies.

Flumazenil vertoonde geen teratogeniteit en effect op de vruchtbaarheid in ratten en konijnen tot 120 keer de humane dosis. Bij zeer hoge doses werd embryotoxiciteit aangetoond in ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

ethyleendiamine-tetra-azijnzuur
azijnzuur
natriumchloride
natriumhydroxide ad pH 4,0
water ad inj.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet verdunnen met andere infusievloeistoffen dan de in rubriek 6.6 genoemde.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar in de originele verpakking.

Na verdunning (zie rubriek 6.6) is de oplossing 24 uur houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ampullen met 5 ml injectievloeistof in doosverpakking.

5 ampullen met 10 ml injectievloeistof in doosverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Anexate kan zowel onverdund worden toegediend als na verdunning met bepaalde infusievloeistoffen; voor verdunning kunnen de volgende infusievloeistoffen gebruikt worden: glucose 5%, NaCl 0,9% of glucose 2,5% + NaCl 0,45% (10, 20 of 50 ml Anexate in 500 ml oplossing). De verenigbaarheid van flumazenil met andere dan bovengenoemde infusievloeistoffen staat niet vast.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 12857

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 april 1988

Datum van de laatste hernieuwing: 27 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 29 december 2020