

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anexate 0,5 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Anexate 1 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Anexate 0,5 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Una fiala contiene:
Principio attivo: flumazenil 0,5 mg

Anexate 1 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Una fiala contiene:
Principio attivo: flumazenil 1 mg

Eccipiente con effetti noti: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per via endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Anexate è indicato per neutralizzare gli effetti sedativi centrali delle benzodiazepine. Trova quindi utilizzo in anestesia ed in terapia intensiva nelle seguenti condizioni:

Anestesia

Interruzione dell'anestesia generale indotta e mantenuta con benzodiazepine in pazienti ospedalizzati e ambulatoriali;
annullamento della sedazione benzodiazepinica in brevi procedure diagnostiche e terapeutiche in pazienti ospedalizzati e ambulatoriali;
neutralizzazione delle reazioni paradosse dovute alle benzodiazepine.

Terapia intensiva

Per il trattamento di iperdosaggio volontario o accidentale da benzodiazepine; come agente specifico nell'annullamento degli effetti centrali delle benzodiazepine nei casi di iperdosaggio da farmaco (ritorno alla respirazione spontanea e alla coscienza al fine di non rendere più necessaria l'intubazione endotracheale o per consentire l'estubazione).

E' indicato per la neutralizzazione degli effetti sedativi delle benzodiazepine nei bambini con un'età superiore ad un anno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Anexate va usato per via endovenosa da un anestesista o comunque da un clinico esperto.

Può essere somministrato come tale o diluito. Per infusione endovenosa può essere diluito in soluzione glucosata al 5% o in soluzione fisiologica allo 0,9% e può essere usato anche in concomitanza con altre procedure di rianimazione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Anestesia

La dose iniziale consigliata è 0,2 mg somministrati endovena in 15 secondi ca.

Se non si raggiunge il grado desiderato di coscienza entro 60 secondi, può essere iniettata una seconda dose di 0,1 mg che può essere, se necessario, ripetuta ogni 60 secondi fino a raggiungere una dose totale di 1 mg.

La dose abituale è 0,3-0,6 mg.

Terapia intensiva

La dose iniziale raccomandata è 0,3 mg per via endovenosa. Se non si raggiunge il grado desiderato di coscienza entro 60 secondi, Anexate può essere ripetuto con una dose di 0.1 mg fino al risveglio del paziente o fino al raggiungimento di una dose totale pari a 2 mg.

Se si ripresenta sonnolenza, possono essere iniettati 0,1-0,4 mg del farmaco in perfusione endovenosa della durata di un'ora.

Il dosaggio e la velocità della perfusione devono essere aggiustati individualmente fino al raggiungimento del risveglio desiderato.

Nei reparti di terapia intensiva, Anexate somministrato in perfusione lenta e opportunamente diluito non deve provocare sintomi di astinenza in pazienti trattati per prolungati periodi di tempo con dosi massicce di benzodiazepine.

Se dovessero presentarsi segni inattesi di stimolazione eccessiva andranno somministrati endovena 5 mg di diazepam o 5 mg di midazolam.

Se dosi ripetute di Anexate non producono miglioramento della funzione respiratoria e dello stato di coscienza sarà opportuno prendere in considerazione una diversa eziologia (non benzodiazepinica).

Compromissione epatica:

Poiché il flumazenil viene metabolizzato principalmente nel fegato, è raccomandata l'attenta titolazione del dosaggio nei pazienti con funzionalità epatica compromessa.

Bambini con età superiore ad un anno

Per neutralizzare gli effetti sedativi indotti dalle benzodiazepine nei bambini con età superiore ad un anno, la dose iniziale raccomandata è 0,01 mg/Kg (fino a 0,02 mg) somministrata per via endovenosa in 15 secondi. Se il grado desiderato di coscienza non viene raggiunto dopo un'attesa di ulteriori 45 secondi, un'ulteriore iniezione di 0,01 mg/Kg può essere somministrata (fino a 0,02 mg) e ripetuta ad intervalli di 60 secondi se necessario (fino ad un massimo di 4 volte) per una dose massima totale di 0,05 mg/Kg o 1 mg, a seconda di quale sia tra le due indicate la dose minore. La dose deve essere personalizzata a seconda della risposta del paziente. Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia della somministrazione ripetuta di Anexate ai bambini per la risedazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

E' controindicato l'uso di Anexate nei pazienti ai quali sia stata somministrata una benzodiazepina per il trattamento di una condizione potenzialmente pericolosa per la sopravvivenza del paziente (es.: ipertensione endocranica o stato di male epilettico).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

E' opportuno tenere i pazienti sotto controllo medico fino a 24 ore dopo la somministrazione di Anexate.

L'eliminazione può essere ritardata nei pazienti con compromissione epatica.

Particolare cautela è necessaria quando si utilizza Anexate nei casi di overdose da più farmaci. In particolare in caso di intossicazione da benzodiazepine e antidepressivi ciclici, alcuni effetti tossici tipo convulsioni e aritmie cardiache, che sono causate dagli antidepressivi ma che si manifestano meno rapidamente in concomitanza alla somministrazione con benzodiazepine, vengono esacerbate dalla somministrazione di Anexate.

L'uso di Anexate non è raccomandato nei pazienti epilettici in trattamento con benzodiazepine per un periodo prolungato. Nonostante il lieve effetto anticonvulsivante intrinseco di Anexate, l'improvvisa soppressione dell'effetto protettivo dell'agonista benzodiazepinico può determinare l'insorgenza di convulsioni nei pazienti epilettici.

I pazienti trattati con Anexate per la neutralizzazione dell'effetto delle benzodiazepine, devono essere tenuti sotto controllo, preferibilmente in un'unità di terapia intensiva, relativamente al possibile ritorno della sedazione, della depressione respiratoria o di altri effetti benzodiazepinici residui, per un periodo di tempo adeguato, valutato in base alla dose e alla durata d'azione della benzodiazepina impiegata, finché l'effetto di Anexate è eliminato. Poiché per i pazienti con funzionalità epatica compromessa possono verificarsi effetti ritardati come sopra descritto, può essere richiesto un periodo di osservazione prolungato.

L'effetto antagonista di Anexate è specifico per le benzodiazepine, l'effetto pertanto non è atteso se "il non risveglio" è causato da altre sostanze.

In anestesiologia al termine di un intervento chirurgico, Anexate non deve essere somministrato prima della scomparsa dell'effetto miorilassante a carico della muscolatura periferica.

Anexate deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con lesioni cerebrali in quanto può indurre la comparsa di convulsioni o alterare il flusso ematico cerebrale in pazienti in trattamento con benzodiazepine. In pazienti con gravi lesioni cerebrali (e/o pressione endocranica instabile) che sono trattati con Anexate – per antagonizzare gli effetti delle benzodiazepine – si può sviluppare un aumento della pressione endocranica.

L'iniezione rapida del farmaco in dosi uguali o superiori a 1 mg in pazienti che hanno ricevuto un trattamento ad alte dosi e/o prolungato con benzodiazepine, terminato in un qualunque momento nelle settimane precedenti la somministrazione di Anexate, può causare sintomi di astinenza quali palpitazioni, agitazione, ansia, labilità emotiva, nonché stato confusionale e alterazioni sensoriali lievi e va quindi evitata.

Anexate non è indicato né per il trattamento della dipendenza da benzodiazepine né nella gestione delle sindromi protratte da astinenza da benzodiazepine.

Nei pazienti ad alto rischio, i benefici di una sedazione indotta da benzodiazepine devono essere pesati rispetto ai rischi di un rapido ritorno di coscienza. Nei pazienti (ad esempio con problemi cardiaci), il mantenimento di un certo grado di sedazione durante il periodo post-operatorio precoce può essere preferibile per il completo stato di coscienza.

Nei pazienti ansiosi durante la fase pre-operatoria o in pazienti noti soffrire di ansia cronica o transitoria, il dosaggio di Anexate deve essere attentamente regolato.

Per i pazienti che sono stati trattati cronicamente con dosi elevate di benzodiazepine, i vantaggi nell'utilizzo di Anexate devono essere attentamente valutati rispetto ai possibili rischi di sintomi da astinenza. Se, nonostante un attento dosaggio, si verificano sintomi da astinenza, può essere considerato se necessario il trattamento con basse dosi di benzodiazepine, titolato per via endovenosa sulla base della risposta del paziente.

Tuttavia, si deve tenere in considerazione la sensazione di dolore dopo un intervento chirurgico, e può essere preferibile mantenere il paziente leggermente sedato.

Anexate deve essere utilizzato con cautela nella neutralizzazione della sedazione cosciente nei bambini al di sotto di un anno di età, nella rianimazione del neonato e nella neutralizzazione degli effetti sedativi delle benzodiazepine utilizzate nell'induzione dell'anestesia generale nei bambini, in quanto i dati disponibili in proposito sono limitati. Finché non saranno disponibili dati sufficienti, Anexate deve essere somministrato ai bambini al di sotto di un anno di età esclusivamente se il rischio per il paziente (specialmente in caso di un accidentale sovradosaggio) è stato valutato rispetto ai benefici del trattamento.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni dose abituale (0,3-0,6 mg di flumazenil), vale a dire essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 36,8 mg di sodio per la dose da 1 mg e 73,6 mg di sodio per la dose da 2 mg equivalenti rispettivamente a 1,9% e 3,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Anexate blocca l'effetto centrale delle benzodiazepine per interazione competitiva a livello dei recettori; viene bloccato da Anexate anche l'effetto sui recettori benzodiazepinici di agonisti non benzodiazepinici, quali zopiclone, triazolopiridazine e altri.

Non si sono riscontrate interazioni con altri farmaci ad effetto depressivo sul S.N.C.. La farmacocinetica delle benzodiazepine non subisce alterazioni in presenza di Anexate.

I parametri farmacocinetici di Anexate non vengono influenzati quando si somministra Anexate in concomitanza con le benzodiazepine midazolam, flunitrazepam e lormetazepam.

Non esistono interazioni di tipo farmacocinetico tra etanolo e flumazenil.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Sebbene gli studi in vitro e la somministrazione nell'animale di dosi elevate di Anexate non abbiano evidenziato problemi di embrio-tossicità, teratogenicità o di compromissione della fertilità, la sicurezza circa l'uso di Anexate in gravidanza non è stata determinata. Per questo i benefici derivanti dall'uso del farmaco in gravidanza devono essere valutati tenendo conto dei possibili rischi per il feto. L'efficacia nel feto non è stata valutata negli studi sugli animali.

Non è noto se Anexate venga escreto col latte materno. La somministrazione parenterale di Anexate nei casi di emergenza non è controindicata nell'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sebbene la somministrazione di Anexate determini il risveglio ed un buon grado di vigilanza, è opportuno informare i pazienti di non intraprendere occupazioni rischiose richiedenti uno stato mentale di totale vigilanza, quali operare su macchinari pericolosi o guidare veicoli durante le prime 24 ore dalla somministrazione di Anexate, poiché l'effetto delle benzodiazepine originariamente ingerite o somministrate può tornare a manifestarsi.

4.8 Effetti indesiderati

Anexate si è rivelato ben tollerato sia negli adulti che nei bambini. Negli adulti Anexate è ben tollerato anche a dosi superiori a quelle consigliate. Non sono stati segnalati casi di alterazione della funzionalità renale o epatica.

Talvolta possono comparire durante l'uso in anestesologia nausea e/o vomito.

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi.

In rari casi sono comparsi disturbi quali senso di ansia, palpitazioni e fobie in seguito ad iniezione troppo rapida del farmaco. Non è stato mai necessario, comunque, alcun particolare trattamento di tali manifestazioni.

E' stata segnalata la comparsa di convulsioni in pazienti epilettici o con grave insufficienza epatica, soprattutto al termine di un trattamento prolungato con benzodiazepine o in caso di overdose da più farmaci.

In caso di overdose da più farmaci, soprattutto con antidepressivi triciclici, la neutralizzazione dell'attività delle benzodiazepine ottenuta con Anexate può far emergere alcuni effetti tossici, quali convulsioni e alterazioni del ritmo cardiaco.

In seguito ad iniezione troppo rapida del farmaco possono comparire sintomi da astinenza in pazienti sottoposti ad un trattamento ad alte dosi e/o prolungato con benzodiazepine, terminato in un qualunque momento nelle settimane precedenti la somministrazione di Anexate.

Sono stati registrati attacchi di panico provocati da Anexate in pazienti che avevano già sofferto di disturbi simili in precedenza.

Sono stati segnalati gli eventi avversi elencati qui di seguito. Tali eventi avversi solitamente si attenuano rapidamente senza necessità di speciali trattamenti.

Le categorie di frequenza sono state definite usando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ fino a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi.

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia, paura: a seguito di iniezioni rapide, generalmente non richiedono un trattamento.

Non nota: sintomi di astinenza (es. agitazioni, ansia, labilità emozionale, confusione, distorsione sensoriale), a seguito di una rapida iniezione di dosi di 1 mg o superiori in pazienti trattati con alte dosi o per lunghi periodi con benzodiazepine in qualunque momento entro le settimane precedenti la somministrazione di Anexate (vedere paragrafo 4.4); attacchi di panico (in pazienti con precedenti reazioni di panico); pianti anormali, agitazione e reazioni aggressive (il profilo dell'effetto

indesiderato nei bambini è generalmente simile agli adulti. Quando Anexate è stato usato per la neutralizzazione della sedazione cosciente, sono stati segnalati pianti anormali, agitazione e reazioni aggressive).

Patologie del sistema nervoso

Non nota: Crisi epilettiche: in particolare in pazienti che soffrono solitamente di epilessia o di grave compromissione epatica, soprattutto dopo un trattamento di lunga durata con benzodiazepine o in caso di overdose da più farmaci (vedere paragrafo 4.4)

Patologie cardiache

Non comune: Palpitazioni: a seguito di una rapida iniezione, generalmente non richiede un trattamento.

Patologie vascolari

Non nota: Aumento transitorio della pressione sanguigna (al risveglio)

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea, vomito: durante l'uso post-operatorio, in particolare se sono stati utilizzati anche oppiacei.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Rossore

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: Brividi: a seguito di una rapida iniezione. Generalmente non richiede trattamento.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio da più farmaci, in particolare con antidepressivi triciclici, possono insorgere effetti tossici (quali convulsioni e alterazioni del ritmo cardiaco) con la neutralizzazione dell'effetto delle benzodiazepine ad opera di Anexate.

L'esperienza di sovradosaggio acuto con Anexate nell'uomo è molto limitata.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con Anexate. Il trattamento di un caso di sovradosaggio deve consistere in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei segni vitali e il controllo dello stato clinico del paziente.

Anche a dosi superiori a quelle consigliate, anche a dosaggi di 100 mg e.v., non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidoto

Codice ATC: V03AB25

Meccanismo d'azione

Anexate, un'imidazobenzodiazepina, è un antagonista delle benzodiazepine che blocca, per inibizione competitiva, specificamente l'effetto centrale dei farmaci che agiscono attraverso i recettori delle benzodiazepine.

Da studi condotti negli animali si evidenzia come gli effetti dei composti dotati di affinità verso i recettori benzodiazepinici vengono bloccati.

Nei volontari sani Anexate somministrato per via endovenosa si è dimostrato in grado di antagonizzare la sedazione, l'amnesia e il deficit psicomotorio prodotti dagli agonisti benzodiazepinici.

L'effetto ipnotico-sedativo delle benzodiazepine regredisce rapidamente (1-2 minuti) dopo somministrazione endovenosa di Anexate; in alcuni casi può riapparire gradatamente nelle ore successive, in funzione dell'emivita e del rapporto di dose fra agonista e antagonista.

Anexate è ben tollerato anche a dosi elevate.

Anexate può avere una debole attività intrinseca agonista, ad esempio di tipo anticonvulsivante.

In animali pretrattati con benzodiazepine ad alte dosi per diverse settimane, Anexate provoca manifestazioni di astinenza, comprese le convulsioni. Un effetto simile è stato osservato in soggetti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del flumazenil è proporzionale alla dose nell'ambito del range terapeutico ed oltre (fino a 100 mg).

Distribuzione

Anexate, base debole lipofila, è legato per circa il 50% alle proteine plasmatiche, per i due terzi all'albumina. Flumazenil è ampiamente distribuito nello spazio extravascolare. Le concentrazioni plasmatiche di flumazenil si riducono con un'emivita di 4-11 minuti durante la fase di distribuzione. Il volume di distribuzione allo steady-state è di 0,9-1,1 l/kg.

Metabolismo

Il flumazenil viene ampiamente metabolizzato nel fegato. Nell'uomo l'acido carbossilico è stato identificato come principale metabolita plasmatico (nella forma libera) e nelle urine (libero e glucuronato). Nelle prove farmacologiche, tale metabolita è risultato inattivo come agonista o antagonista delle benzodiazepine.

Eliminazione

Il flumazenil viene eliminato quasi completamente (99%) per via renale. Il flumazenil in quanto tale è praticamente assente dalle urine, per cui si suppone che il farmaco subisca una totale degradazione metabolica. L'eliminazione della molecola radiomarcata è di fatto completa in 72 ore, con il 90-95% della radioattività presente nelle urine e il 5-10% nelle feci. L'eliminazione è rapida, come dimostra la breve emivita di eliminazione, pari a 40-80 minuti.

La clearance plasmatica totale di Anexate è pari a 0,8-1 l/hr/kg ed è quasi totalmente a carico del fegato.

L'ingestione di cibo nel corso di un'infusione endovenosa di flumazenil determina un incremento della clearance del 50%, dovuto molto probabilmente all'aumento del flusso ematico a livello del fegato che consegue ad un pasto.

Farmacocinetica in particolari gruppi di pazienti

Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica l'emivita di eliminazione del flumazenil è più lunga ($75,7 \pm 23,3$ minuti nei pazienti con compromissione moderata e $141,7 \pm 27,5$ minuti nei pazienti con compromissione grave) e la clearance totale è inferiore rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica del flumazenil non subisce modificazioni significative negli anziani, non differisce nell'uomo rispetto alla donna (49), nei pazienti emodializzati né in quelli con insufficienza renale.

L'emivita di eliminazione nei bambini oltre l'anno di età è più variabile rispetto all'adulto, essendo in media di 40 minuti ma con valori massimi e minimi compresi tra 20 e 75 minuti. La clearance e il volume di distribuzione, normalizzati per i valori di peso corporeo, rientrano negli stessi intervalli di valori riscontrati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi nell'animale hanno rivelato bassa tossicità e assenza di attività mutagenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio edetato, acido acetico glaciale, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

E' stato verificato l'ambito di compatibilità con NaCl 0,9%, glucosio 5% e glucosio 2,5% + NaCl 0,45%.

La soluzione di Anexate è stabile fisicamente e chimicamente per 24 ore a temperatura ambiente e a luce diurna diffusa, quando è mescolata con le soluzioni perfusionali sopra citate nel rapporto 10, 20 o 50 ml di Anexate in 500 ml.

6.3 Periodo di validità

Scadenza della confezione integra correttamente conservata: 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Questo medicinale non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza (SCAD) che è riportata sulla confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.2.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala di vetro incolore

Anexate 0,5 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 fiala

Anexate 1 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 fiala

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per la sterilità ottimale, Anexate deve rimanere nella fiala fino al momento dell'utilizzo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 026749010 Anexate 0,5 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 fiala

AIC n° 026749034 Anexate 1 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 1 fiala

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco