

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Anexate®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα περιέχει 0,5 mg της δραστικής ουσίας flumazenil σε υδατικό διάλυμα 5 ml.

Κάθε φύσιγγα περιέχει 1,0 mg της δραστικής ουσίας flumazenil σε υδατικό διάλυμα 10 ml.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Anexate ενδείκνυται για την ολική ή μερική αναστροφή των κατευναστικών ενεργειών που ασκούν οι βενζοδιαζεπίνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται στην αναισθησία και στις μονάδες εντατικής θεραπείας με τις ακόλουθες ενδείξεις:

Στην αναισθησία

- Διακοπή της γενικής αναισθησίας που είχε προκληθεί και διατηρηθεί με βενζοδιαζεπίνες σε νοσοκομειακούς ασθενείς.
- Αναστροφή της καταστολής που προκλήθηκε από τις βενζοδιαζεπίνες για σύντομες επεμβατικές τεχνικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές, σε νοσοκομειακούς και εξωτερικούς ασθενείς.

Στις μονάδες εντατικής θεραπείας και στην αντιμετώπιση περιπτώσεων απώλειας της συνείδησης αγνώστου προέλευσης

- Το Anexate χρησιμοποιείται για τη διαφορική διάγνωση στη δηλητηρίαση με βενζοδιαζεπίνες ή αποκλείει το ενδεχόμενο αυτό.
- Το Anexate μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ειδική αναστροφή των ενεργειών υπερβολικών δόσεων βενζοδιαζεπινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (αποκατάσταση της αυτόματης αναπνοής και ανάνηψη ώστε να αποφεύγεται ή να τερματίζεται η διασωλήνωση).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνήθης δοσολογία

Το Anexate συνιστάται μόνο για ενδοφλέβια χρήση και πρέπει να χορηγείται από αναισθησιολόγο ή από έμπειρο γιατρό.

Για την απόρριψη του διαλύματος, βλέπε παράγραφο 6.6 “Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός”.

Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με την επιδιωκόμενη δράση. Επειδή η διάρκεια δράσης μερικών βενζοδιαζεπινών μπορεί να υπερβαίνει αυτή του Anexate μπορεί να χρειαστούν επαναλαμβανόμενες δόσεις, εάν μετά την ανάνηψη επανεμφανιστεί η κατασταλτική δράση.

Στην αναισθησία:

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Anexate είναι 0,2 mg χορηγούμενη ενδοφλέβια σε 15 δευτερόλεπτα. Εάν δεν επιτευχθεί ο επιθυμητός βαθμός συνείδησης σε 60 δευτερόλεπτα μετά από την πρώτη ενδοφλέβια χορήγηση, μια δεύτερη δόση 0,1 mg μπορεί να χορηγηθεί και αυτό μπορεί να επαναλαμβάνεται σε διαλείμματα 60 δευτερολέπτων, όπου χρειάζεται, μέχρι της τελικής δόσης του 1 mg. Η συνήθης δόση είναι 0,3 έως 0,6 mg, αλλά οι ατομικές απαιτήσεις μπορεί να ποικίλλουν πολύ, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια δράσης των βενζοδιαζεπινών που χορηγήθηκαν και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Στις μονάδες εντατικής θεραπείας και στην αντιμετώπιση περιπτώσεων απώλειας συνείδησης

αγνώστου προέλευσης:

Η αρχική ενδοφλέβια δόση του Anexate που συνιστάται είναι 0,3 mg. Εάν ο επιθυμητός βαθμός συνείδησης δεν επιτευχθεί σε 60 δευτερόλεπτα, μπορεί να χορηγηθεί και πάλι Anexate μέχρις ότου αφυπνισθεί ο ασθενής ή μέχρις ότου συμπληρωθεί ολική δόση 2 mg. Σε περίπτωση υποτροπής της υπνηλίας το Anexate μπορεί να χορηγηθεί σε μία ή περισσότερες ταχείες ενδοφλέβιες δόσεις όπως παραπάνω ή με ενδοφλέβια έγχυση 0,1 έως 0,4 mg την ώρα. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να ρυθμίζεται ατομικά ανάλογα με τον επιθυμητό βαθμό εγρήγορσης.

Εάν η κατάσταση της συνείδησης ή η αναπνευστική λειτουργία δεν παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση μετά τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων Anexate, θα πρέπει να αποδεχθούμε πως η κατάσταση δεν οφείλεται σε βενζοδιαζεπίνες.

Στις μονάδες εντατικής θεραπείας, οι κατά περίπτωση τιτλοποιημένες δόσεις του Anexate, χορηγούμενες επί μακρόν, σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με υψηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών και/ή για μεγάλο διάστημα, δε θα πρέπει να οδηγούν σε στερητικά συμπτώματα. Εάν εμφανιστούν μη αναμενόμενα συμπτώματα μπορεί να τιτλοδοτηθούν προσεκτικά ενδοφλεβίως διαζεπάμη ή μιδαζολάμη σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς (Βλέπε παρ. 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Ηλικιωμένοι:

Επειδή η χρήση της φλουμαζενίλης δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς και δεδομένου ότι ο πληθυσμός αυτός είναι γενικά πιο ευαίσθητος στη δράση των φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Παιδιά ηλικίας > 1 έτους:

Για την αναστροφή της καταστολής της συνείδησης που προκαλείται από τις βενζοδιαζεπίνες σε παιδιά ηλικίας > 1 έτους, η αρχική δόση που συνιστάται είναι 0,01 mg/kg (μέχρι 0,2 mg) χορηγούμενη ενδοφλέβια μέσα σε 15 δευτερόλεπτα. Εάν το επιθυμητό επίπεδο συνείδησης δεν επιτευχθεί μετά από αναμονή επιπλέον 45 δευτερολέπτων, μπορεί να πραγματοποιηθούν πρόσθετες χορηγήσεις του 0,01 mg/kg (μέχρι 0,2 mg) και να επαναλαμβάνονται σε διαλείμματα 60 δευτερολέπτων όπου θεωρείται απαραίτητο (συνολικά 4 επιπλέον δόσεις το πολύ) μέχρι να συμπληρωθεί μέγιστη συνολική δόση 0,05 mg/kg ή 1 mg, οποιαδήποτε από τις δύο είναι χαμηλότερη. Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται βασιζόμενη στην ανταπόκριση του ασθενούς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια η απέκκριση της φλουμαζενίλης μπορεί να είναι μειωμένη (βλέπε παρ. 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες») και επομένως συνιστάται προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Το Anexate αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Το Anexate αντενδείκνυται σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε βενζοδιαζεπίνη για τον έλεγχο καταστάσεων που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή (όπως, για τον έλεγχο της ενδοκρανιακής πίεσης ή της επιληπτικής κατάστασης - status epilepticus).

Σε περιπτώσεις μικτών δηλητηριάσεων με βενζοδιαζεπίνες και κυκλικά αντικαταθλιπτικά, η τοξικότητα των αντικαταθλιπτικών μπορεί να καλυφθεί από τις προστατευτικές ενέργειες των βενζοδιαζεπινών. Κατά την παρουσία αυτόνομων (αντιχολινεργικών), νευρολογικών (κινητικών ανωμαλιών) ή καρδιαγγειακών συμπτωμάτων από σοβαρή δηλητηρίαση με τρικυκλικά/τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, το Anexate δε θα πρέπει να χορηγείται για την άρση της δράσης των βενζοδιαζεπινών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται το Anexate σε περιπτώσεις υπέρβασης δοσολογίας πολλών συγχρόνως φαρμάκων αφού οι τοξικές επιδράσεις (όπως σπασμοί και ανωμαλίες στον καρδιακό ρυθμό) των άλλων φαρμάκων που ελήφθησαν σε υψηλές δόσεις

(ιδιαίτερα τα κυκλικά αντικαταθλιπτικά) μπορεί να εμφανιστούν με την αναστροφή των δράσεων των βενζοδιαζεπινών με Anexate.

Δε συνιστάται η χορήγηση του Anexate σε επιληπτικούς ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες για μεγάλο χρονικό διάστημα. Παρόλο που το Anexate ασκεί μία ελαφρά ενδογενή αντισπασμωδική ενέργεια, η απότομη καταστολή της προστατευτικής ενέργειας ενός βενζοδιαζεπινικού αγωνιστή, μπορεί να προκαλέσει σπασμούς στους επιληπτικούς ασθενείς.

Οι ασθενείς που έλαβαν Anexate για την αναστροφή των δράσεων των βενζοδιαζεπινών θα πρέπει να ελέγχονται για τυχόν επανεμφάνιση της κατασταλτικής δράσης, για αναπνευστική καταστολή ή άλλες υπολοιπούμενες δράσεις των βενζοδιαζεπινών για κατάλληλο χρονικό διάστημα ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια δράσης των βενζοδιαζεπινών που χορηγήθηκε. Σε περίπτωση επανεμφάνισης της καταστολής η χορήγηση του Anexate δεν πρέπει να γίνεται νωρίτερα από 20 λεπτά.

Όταν το Anexate χρησιμοποιείται με νευρομυϊκούς ανασταλτικούς παράγοντες δεν πρέπει να ενίεται πριν αναστραφούν πλήρως οι ενέργειες των νευρομυϊκών ανασταλτικών παραγόντων.

Το Anexate πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με τραυματισμό της κεφαλής διότι μπορεί να επισπεύσει τις κρίσεις ή να μεταβάλλει τη ροή του αίματος του εγκεφάλου σε ασθενείς που λαμβάνουν βενζοδιαζεπίνες.

Ταχεία ένεση του Anexate θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που ελάμβαναν βενζοδιαζεπίνες σε υψηλή δόση και/ή για μεγάλο χρονικό διάστημα και διέκοψαν τη θεραπεία εβδομάδες πριν τη χορήγηση του Anexate επειδή μπορεί να οδηγήσει σε στερητικά συμπτώματα, όπως ανησυχία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, όπως επίσης και ήπια σύγχυση και διαταραχές των αισθήσεων (βλ. παρ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Το Anexate δε συνιστάται για τη θεραπεία της εξάρτησης από τις βενζοδιαζεπίνες ούτε για την αντιμετώπιση των συνδρόμων μετά από παρατεταμένη αποχή από τις βενζοδιαζεπίνες.

Χορήγηση σε παιδιά

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Anexate στην αναστροφή της συνειδητής καταστολής σε παιδιά κάτω του 1 έτους, στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας σε παιδιά, στην επαναφορά των αισθήσεων των νεογνών και στην αναστροφή των κατασταλτικών ενεργειών των βενζοδιαζεπινών που χρησιμοποιούνται για επαγωγή της γενικής αναισθησίας σε παιδιά. Για το λόγο αυτό το Anexate πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς και μετά από εκτίμηση των κινδύνων που μπορεί να αντιμετωπίσει ο ασθενής σε σχέση με τα αναμενόμενα οφέλη της θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Anexate εμποδίζει την κεντρική νευρική δράση των βενζοδιαζεπινών παρεμβαίνοντας ανταγωνιστικά στους υποδοχείς. Οι δράσεις μη βενζοδιαζεπινικών αγωνιστών στους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών όπως της ζοπικλόνης, των τριαζολοπυριδαζινών και άλλων, εμποδίζονται επίσης από το Anexate.

Η φαρμακοκινητική των βενζοδιαζεπινών αγωνιστών δεν μεταβάλλεται από την παρουσία του ανταγωνιστή Anexate και αντίστροφα.

Δεν υπάρχει καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της αιθανόλης και της φλουμαζενίλης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Παρόλο που in-vitro μελέτες και μελέτες σε ζώα, όπου χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις Anexate, δεν απέδειξαν την ύπαρξη μεταλλαξιογένεσης, τερατογένεσης ή γονοτοξικότητας, η ασφάλεια του Anexate κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει επιβεβαιωθεί. Για το λόγο αυτό, τα οφέλη της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να εκτιμώνται σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:

Σε επείγουσες περιπτώσεις η παρεντερική χορήγηση Anexate δεν αντενδείκνυται κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν πως δεν πρέπει να ασχοληθούν με επικίνδυνες δραστηριότητες που απαιτούν πλήρη πνευματική διαύγεια (όπως ο χειρισμός επικίνδυνων μηχανημάτων ή οδήγηση οχημάτων) κατά τις πρώτες 24 ώρες που ακολουθούν τη χορήγηση του φαρμάκου, επειδή οι ενέργειες των βενζοδιαζεπινών που έχουν ληφθεί ή χορηγηθεί προηγουμένως (π.χ. καταστολή), μπορεί να επανεμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Anexate είναι καλά ανεκτό σε ενήλικες και παιδιά. Στους ενήλικες, το Anexate είναι καλά ανεκτό ακόμη και σε δόσεις που υπερβαίνουν αυτές που συνιστώνται.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν γενικά αναφερθεί ανά σύστημα και συχνότητα έχουν ως εξής:

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις	Συνήθεις (≥ 1%, < 10%)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος*, φόβος*, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνίες, υπνηλία	Συνήθεις (≥ 1%, < 10%)
Διαταραχές συστήματος νευρικού	Ύλιγγος, κεφαλαλγία, ανησυχία, τρόμος, ξηροστομία, υπεραερισμός, διαταραχές ομιλίας, παραισθήσεις	Συνήθεις (≥ 1%, < 10%)
	Σπασμοί (σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες ή σε περίπτωση υπέρβασης δοσολογίας πολλών σύγχρονων φαρμάκων)	Ασυνήθεις (≥ 0,1%, < 1%)
Διαταραχές ότων	Μη φυσιολογική ακοή	Ασυνήθεις (≥ 0,1%, < 1%)
Οφθαλμικές διαταραχές	Διπλωπία, στραβισμός, αυξημένη δακρύρροια	Συνήθεις (≥ 1%, < 10%)
Διαταραχές καρδιαγγειακού	Αίσθημα παλμών*	Συνήθεις (≥ 1%, < 10%)
	Ταχυκαρδία ή βραχυκαρδία, αρρυθμία	Ασυνήθεις (≥ 0,1%, < 1%)
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρότης, υπόταση, ορθοστατική υπόταση, παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (κατά το ξύπνημα)	Συνήθεις (≥ 1%, < 10%)
Διαταραχές αναπνευστικού, θώρακος και διαφράγματος	Δύσπνοια, βήχας, ρινική συμφόρηση, θωρακικό άλγος	Ασυνήθεις (≥ 0,1%, < 1%)
Διαταραχές γαστρεντερικού	Ναυτία (κατά τη διάρκεια της αναισθησίας)	Ιδιαίτερα συνήθεις (≥ 10%)
	Έμετος (κατά τη διάρκεια της αναισθησίας), λόξυγκας	Συνήθεις (≥ 1%, < 10%)

Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	Εφίδρωση	Συνήθεις ($\geq 1\%$, $< 10\%$)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, τοπικός πόνος στο σημείο έγχυσης	Συνήθεις ($\geq 1\%$, $< 10\%$)
	Ρίγος	Ασυνήθεις ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)

*μετά από ταχεία ένεση φλουμαζεπίλης, δεν απαιτείται ειδική θεραπεία

Στερητικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν μετά από ταχεία ένεση του Anexate σε ασθενείς που ακολούθησαν μακρόχρονη θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες και διακόπηκε τις εβδομάδες που προηγήθηκαν της χορήγησης του Anexate.

Έχει αναφερθεί ότι το Anexate προκαλεί πανικό σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχών πανικού.

Η χορήγηση φλουμαζεπίλης μπορεί να μειώσει τα στερητικά συμπτώματα σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα συμπτώματα είναι: ένταση, ανησυχία, άγχος, σύγχυση, παραισθησία, τρόμος και σπασμοί.

Γενικά το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά δε διαφέρει σημαντικά από αυτό των ενηλίκων.

Όταν χορηγείται φλουμαζεπίλη για την αναστροφή της καταστολής, έχουν αναφερθεί μη φυσιολογικό κλάμα, ανησυχία και επιθετικές αντιδράσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία από την οξεία υπερδοσολογία του Anexate στους ανθρώπους. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Anexate. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Anexate θα πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Ακόμη και εάν χορηγηθεί σε δόσεις που υπερβαίνουν τις συνιστώμενες, δεν παρατηρούνται συμπτώματα υπέρβασης της δοσολογίας. Σε ότι αφορά τα στερητικά συμπτώματα που αποδίδονται στον αγωνιστή (βλέπε παρ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: V03AB25 Ανταγωνιστής βενζοδιαζεπινών

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Anexate, ένα παράγωγο ιμιδαζοβενζοδιαζεπίνης, είναι ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών. Με ανταγωνιστική αναστολή αποκλείει ειδικά την κεντρική νευρική δράση παραγόντων που ενεργούν δια μέσου των υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών. Σε πειράματα με ζώα, αποκλείστηκαν οι ενέργειες των ενώσεων που παρουσιάζουν συγγένεια με τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών. Σε υγιείς εθελοντές η ενδοφλέβια χορήγηση του Anexate ανταγωνίζεται την καταστολή, την αμνησία και την ψυχοκινητική βλάβη που παράγονται από τους αγωνιστές των βενζοδιαζεπινών. Η υπναγωγός και κατευναστική δράση των βενζοδιαζεπινών αναστρέφεται γρήγορα μετά από ενδοφλέβια ένεση Anexate (1-2 λεπτά), μπορεί όμως να ξαναεμφανιστεί βαθμιαία μέσα στις επόμενες λίγες ώρες, ανάλογα με τη δοσολογία και το χρόνο ημιζωής του φαρμάκου και του ανταγωνιστή.

Το Anexate μπορεί να έχει κάποια ασθενή εγγενή αγωνιστική δράση (π.χ. αντισπασμωδική).

Σε πειραματόζωα στα οποία είχαν προχορηγηθεί υψηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών για πολλές εβδομάδες, το Anexate προκάλεσε συμπτώματα στέρησης, συμπεριλαμβανομένων μυοτονικών σπασμών. Παρόμοια δράση παρουσιάστηκε και σε ενήλικες ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της φλουμαζεπίλης είναι εντός και εκτός του θεραπευτικού εύρους (μέχρι 100 mg) αναλογική με τη δόση.

Κατανομή

Η φλουμαζεσίλη, ασθενής λιπόφιλη βάση, δεσμεύεται κατά 50% περίπου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι λευκοματίνες αποτελούν τα 2/3 των πρωτεϊνών του πλάσματος από τις οποίες δεσμεύεται. Η φλουμαζεσίλη κατανέμεται κατά ένα μεγάλο μέρος στον εξωαγγειακό χώρο. Οι συγκεντρώσεις της φλουμαζεσίλης στο πλάσμα μειώνονται με χρόνο ημίσειας ζωής 4-11 λεπτά κατά τη διάρκεια της φάσης κατανομής. Ο όγκος κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας είναι 0,9-1,1 l/kg.

Μεταβολισμός

Η φλουμαζεσίλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Το καρβοξυλικό οξύ είναι ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα (ελεύθερη μορφή) και στα ούρα (ελεύθερη μορφή και γλυκουρονική ένωση του) (10, 30). Κατά τις φαρμακολογικές δοκιμασίες, ο κύριος αυτός μεταβολίτης αποδείχθηκε φαρμακολογικά αδρανής τόσο ως βενζοδιαζεπινικός αγωνιστής όσο και ως ανταγωνιστής.

Απέκκριση

Η φλουμαζεσίλη αποβάλλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου (99%) από τις εξωνεφρικές οδούς. Πρακτικά δεν αποβάλλεται αναλλοίωτο φάρμακο στα ούρα, γεγονός που σημαίνει πως υπάρχει πλήρης μεταβολική αποσύνθεση του φαρμάκου. Η απέκκριση ραδιενεργά επισημασμένου φαρμάκου είναι σχεδόν πλήρης μέσα σε 72 ώρες, με το 90-95% της ραδιενέργειας να εμφανίζεται στα ούρα και το 5-10% στα κόπρανα. Η απέκκριση είναι ταχεία, όπως φαίνεται από το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής (40-80 λεπτά). Η ολική κάθαρση της φλουμαζεσίλης στο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 0,8-1,0 l/hr/kg και μπορεί να αποδοθεί σχεδόν εξ ολοκλήρου στην ηπατική κάθαρση.

Η χορήγηση τροφής κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας έγχυσης φλουμαζεσίλης έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της κάθαρσης κατά 50%, πιθανόν εξαιτίας της αυξημένης κυκλοφορίας του αίματος στο ήπαρ που συνοδεύει ένα γεύμα .

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι μεγαλύτερη και η συνολική κάθαρση του σώματος είναι μικρότερη σε σχέση με τους υγιείς. Η φαρμακοκινητική της φλουμαζεσίλης δεν επηρεάζεται σημαντικά από το γένος, την ηλικία, την αιμοκάθαρση ή τη νεφρική ανεπάρκεια.

Η ημιπερίοδος ζωής της αποβολής σε παιδιά ηλικίας άνω του 1 έτους είναι περισσότερο μεταβλητή απ' ότι στους ενήλικες, έχει μέσο όρο 40 λεπτά και γενικά το εύρος του είναι 20-75 λεπτά. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής σε κανονικό βάρος σώματος έχουν την ίδια έκταση όπως και στους ενήλικες .

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν εφαρμόζεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

DISODIUM EDETATE
GLACIAL ACETIC ACID
SODIUM CHLORIDE
SODIUM HYDROXIDE 1N ad pH 4.0
WATER FOR INJECTION

6.2 Ασυμβατότητες

Η δυνατότητα ασυμβατότητας ελέγχθηκε με NaCl 0,9%, γλυκόζη 5% και γλυκόζη 2,5% + χλωριούχο νάτριο 0,45%.

Το ενέσιμο διάλυμα Anexate είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και διάχυτο φως της ημέρας, όταν αναμιγνύεται με τα παραπάνω διαλύματα εγχύσεων σε αναλογία 10, 20 ή 50 ml Anexate σε 500 ml.

Για βέλτιστη στείρωση το Anexate θα πρέπει να φυλάσσεται μέσα στη φύσιγγα μέχρι να χρησιμοποιηθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής
5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες φύλαξης για το προϊόν

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία 5 φυσιγγων των 5 ml, που η κάθε μία περιέχει 0,5 mg της δραστικής ουσίας.

Συσκευασία 5 φυσιγγων των 10 ml, που η κάθε μία περιέχει 1,0 mg της δραστικής ουσίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν το Anexate λαμβάνεται με σύριγγα ή αναμιγνύεται με φυσιολογικό ορό ή δεξτρόζη 5% θα πρέπει να απορρίπτεται μέσα σε 24 ώρες (βλέπε παρ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στη Ελλάδα

ROCHE (HELLAS) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών

151 25 Μαρούσι, Αττική

ΤΗΛ: 210 6166100

FAX: 210 6104524

Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο

Γ.Α. Σταμάτης & Σία Λτδ

27 Ανδρέα Αραούζου

1076 Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ: 22766276

Fax: 22765935

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

51605/14.07.2009

Αριθμός αδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο: S00121

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΤΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 31.03.88

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 07.01.2004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

14.07.2009