

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anexate 0,5 mg/5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 ml oplossing voor injectie bevat 0,5 mg flumazenil.

Hulpstof met bekend effect: 1 ml oplossing voor injectie bevat 3,67 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anexate is geïndiceerd voor het neutraliseren van de sedatieve effecten van benzodiazepinen op het centraal zenuwstelsel.

Anexate is niet geïndiceerd voor de behandeling van een afhankelijkheid van benzodiazepinen, noch voor de behandeling van langdurige abstinentiesyndromen van benzodiazepinen.

Anesthesiologie

- Onderbreken van een algemene anesthesie die bij gehospitaliseerde patiënten met benzodiazepinen werd ingeleid en onderhouden.
- Onderbreken van de sedatie veroorzaakt door benzodiazepinen bij korte diagnostische of therapeutische ingrepen bij opgenomen of ambulant behandelde patiënten. Vooral bij ambulant behandelde patiënten is voorzichtigheid geboden ten aanzien van het mogelijk opnieuw verschijnen van de door benzodiazepinen veroorzaakte sedatie, aangezien de werkingsduur van deze laatste veel langer kan zijn dan die van de antagonist (zie ook de rubriek 4.7).
- Neutraliseren van paradoxale reacties op benzodiazepinen, zoals agitatie, angst, agressiviteit.
- Voor het opheffen van de bewuste sedatie veroorzaakt door benzodiazepinen, bij kinderen ouder dan 1 jaar.

Intensieve zorgen

- Behandeling van een - accidentele of intentionele - overdosis door benzodiazepinen leidend tot een ernstige intoxicatie met coma.
- Etiologische diagnose van een onverklaard coma om de respectieve bijdrage van benzodiazepinen en andere (farmacologische of neurologische) oorzaken te onderscheiden.

- Specifieke opheffing van de effecten van overmatige doses benzodiazepinen op het centraal zenuwstelsel (herstel van de spontane ventilatie om een intubatie te vermijden of om de geassisteerde ventilatie te stoppen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Anexate dient intraveneus door een anesthesist of een ervaren arts te worden toegediend. Anexate kan in een infuus, opgelost in glucose 5% of in natriumchloride 0,9% worden toegediend. Andere maatregelen voor reanimatie kunnen tegelijk worden getroffen.

Anesthesiologie:

De aanbevolen startdosis bedraagt 0,2 mg, i.v. over 15 seconden toegediend. Als de gewenste graad van bewustzijn binnen 60 seconden niet wordt bereikt, mag een tweede dosis (0,1 mg) worden geïnjecteerd. Zo nodig mag dit om de 60 seconden worden herhaald. De maximale totale dosis is 1 mg. De gebruikelijke dosis bedraagt 0,3 tot 0,6 mg.

Intensieve zorgen:

De aanbevolen startdosis intraveneus toegediend, bedraagt 0,3 mg. Als de gewenste graad van bewustzijn binnen de 60 seconden niet wordt bereikt, kunnen nieuwe doses Anexate worden toegediend tot de patiënt ontwaakt of tot een maximale dosis van 2 mg werd toegediend. In geval de slaperigheid terug optreedt, is een i.v. infuus van 0,1 tot 0,4 mg per uur nuttig gebleken. De infusiesnelheid dient individueel te worden ingesteld naargelang van de gewenste graad van waakzaamheid.

Als de bewustzijnstoestand van de patiënt en zijn ademhaling na herhaalde toedieningen van Anexate geen significante verbetering vertonen, dient te worden aangenomen dat de klinische verschijnselen niet aan benzodiazepinen of aan één van de excipiënten van het preparaat te wijten zijn.

Leverinsufficiëntie:

Aangezien flumazenil voornamelijk gemetaboliseerd wordt in de lever, is een zorgvuldige titratie van de dosering aanbevolen bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Kinderen ouder dan 1 jaar:

Voor het opheffen van de bewuste sedatie 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 over 15 seconden. Als na een bijkomende 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 totale 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.

4.3 Contra-indicaties

Flumazenil is tegenaangewezen bij patiënten met gekende overgevoeligheid of intolerantie voor de werkzame stof (of voor benzodiazepinen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Anexate is tegenaangewezen bij patiënten die met een benzodiazepine behandeld werden om een levensbedreigende situatie onder controle te houden (bijv.: controle van de intracraniale druk of status epilepticus).

Bij mengintoxicaties met benzodiazepinen en tri-/tetracyclische antidepressiva kan de toxiciteit van de antidepressiva gemaskeerd worden door de beschermende werking van de benzodiazepinen. Bij het optreden van autonome (anticholinergische), neurologische (motore afwijkingen) of cardiovasculaire (afwijkingen in het ECG zoals verlenging van het QRS of QT interval) verschijnselen van zware intoxicatie met tri-/tetracyclische antidepressiva zal de benzodiazepinewerking niet met Anexate geneutraliseerd worden. (Zie rubriek 4.4.)

In het algemeen mag flumazenil niet gebruikt worden bij patiënten die met tricyclische antidepressiva of met epileptogene geneesmiddelen behandeld worden, of bij patiënten die afwijkingen van het ECG vertonen (verlenging van het QRS of QT interval).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan de eliminatie vertraagd zijn.

Snelle injectie van Anexate moet vermeden worden. Bij patiënten die met een hoge dosering van en/of gedurende lange tijd behandeld zijn geweest met benzodiazepinen en bij wie de behandeling beëindigd is op eender welk ogenblik in de weken voorafgaand aan de toediening van flumazenil, veroorzaakte snelle injectie van doses van 1 mg of hoger ontwenningsverschijnselen, waaronder palpitaties, agitatie, angstgevoelens, emotionele labiliteit, lichte verwarring, zintuigstoornissen, convulsies.

Bij patiënten die chronisch met hoge doseringen benzodiazepinen behandeld werden, moeten de voordelen van het gebruik van flumazenil voorzichtig worden afgewogen tegen het risico van ontwenningsverschijnselen; zouden er ondanks nauwkeurig doseren ontwenningsverschijnselen optreden, dan kan zo nodig een behandeling met lage doseringen benzodiazepinen, middels intraveneuze toediening volgens de respons van de patiënt, overwogen worden.

Flumazenil antagoniseert 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 spierrelaxantia op de perifere spieren verdwenen zijn.

Omdat de werking van flumazenil meestal korter duurt dan die van benzodiazepinen en er daardoor opnieuw sedatie, respiratoire depressie of andere resterende benzodiazepine effecten kunnen optreden, moet de patiënt klinisch bewaakt worden, bij voorkeur op de afdeling intensieve zorgen, totdat flumazenil vermoedelijk is uitgewerkt en gedurende een periode aangepast aan de dosis en de duur van het effect van de gebruikte benzodiazepinen.

Bij patiënten met een verhoogd risico moeten de voordelen van een door benzodiazepine veroorzaakte sedatie, afgewogen worden tegen de nadelen 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.

Bij patiënten die preoperatief als angstig worden beschouwd of waarbij antecedenten van chronische of voorbijgaande angst aanwezig zijn, dient de dosering van Anexate zorgvuldig te worden aangepast.

Er dient rekening te worden gehouden met de pijn in de postoperatieve periode. Na een zware ingreep kan het de voorkeur hebben de patiënt licht geseedeerd te houden.

Bij gebrek aan voldoende ervaring dient gebruik van Anexate bij kinderen jonger dan 1 jaar vooralsnog nog te worden overwogen rekening houdende met de ernst van het risico voor de patiënt (b.v. in geval van accidentele overdosering) en het verwachte therapeutische voordeel.

Het gebruik van de antagonist wordt niet aanbevolen bij epileptici die langdurig met benzodiazepinen werden behandeld.

Hoewel Anexate een zwakke intrinsieke anticonvulsieve werking bezit, kan de brutale onderdrukking van de beschermende werking van een benzodiazepine agonist bij epileptische patiënten convulsies uitlokken. Anexate dient met de nodige voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met een hoofdtrauma, aangezien het convulsies kan uitlokken of de cerebrale bloedvoorziening kan wijzigen bij patiënten die benzodiazepinen krijgen. Bij patiënten met ernstig hersenletsel (en/of instabiele intracraniale druk) die worden behandeld met flumazenil - om de effecten van benzodiazepinen te neutraliseren - kan een verhoogde intracraniale druk ontstaan.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer flumazenil wordt gebruikt bij 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 toediening van benzodiazepinen minder tot uiting komen, verergeren met Anexate. (Zie rubriek 4.3.)

Patiënten die flumazenil toegediend gekregen hebben voor de omkering van de benzodiazepine effecten moeten gedurende een periode aangepast aan de dosis en de duur van het effect van de gebruikte benzodiazepinen gemonitord worden, omdat er opnieuw sedatie, respiratoire depressie of andere resterende benzodiazepine effecten kunnen optreden. Aangezien patiënten met onderliggende leverinsufficiëntie vertraagde effecten (zoals hierboven beschreven) kunnen ervaren, kan een uitgebreide observatie periode noodzakelijk zijn.

Flumazenil wordt niet aanbevolen voor de behandeling van benzodiazepine-afhankelijkheid of voor de behandeling van benzodiazepine-ontwenningssyndromen.

Anexate bevat 0,16 mmol (ca. 3,67 mg) natrium per milliliter, wat minder is dan 1 mmol natrium (23 mg) per gebruikelijke dosis (0,3-0,6 mg flumazenil), dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is. Doses van meer dan 0,6 mg bevatten meer dan 1 mmol natrium (23 mg). Een dosis van 1 mg flumazenil komt overeen met ongeveer 1,9% van de door het WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Flumazenil blokkeert de effecten van benzodiazepinen in het centraal zenuwstelsel door competitie ter hoogte van de receptoren. Flumazenil blokkeert ook de effecten ter hoogte van de benzodiazepinereceptoren van niet-benzodiazepine-agonisten zoals zopiclone, triazolopyridazinen en andere. Interacties met andere substanties die een depressie van het centraal zenuwstelsel uitoefenen, werden niet vastgesteld. De farmacokinetiek van de benzodiazepinen blijft in aanwezigheid van flumazenil overanderd. Bij gelijktijdige toediening van flumazenil en de benzodiazepinen midazolam, flunitrazepam of lormetazepam werden de farmacokinetische parameters van flumazenil niet gewijzigd.

Er is geen farmacokinetische interactie tussen ethanol en flumazenil.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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. Daarom dient, bij zwangerschap, het voordeel van de behandeling afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Zoals alle geneesmiddelen zal Anexate tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap slechts in geval van absolute noodzaak toegediend worden.

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 dringende gevallen is parenterale toediening van Anexate tijdens de lactatie niet tegenaangewezen.

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

Hoewel patiënten na intraveneuze toediening van Anexate wakker en bewust zijn, dienen zij te worden gewaarschuwd voor elke activiteit die een voortdurende waakzaamheid vereist zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, gedurende 24 uur volgend op de toediening van de antagonist omdat het effect van het eerder ingenomen of toegediende benzodiazepine opnieuw kan optreden.

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

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylaxie, kunnen optreden.

Psychische stoornissen

Soms: angstgevoelens, angst: volgend op snelle injectie. Over het algemeen was geen behandeling nodig.

Onbekend: ontwenningsverschijnselen (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 gedurende lange tijd behandeld zijn met benzodiazepinen en bij wie de behandeling beëindigd is op eender welk ogenblik in de weken voorafgaand aan de toediening van flumazenil (zie rubriek 4.4). Paniekaanvallen (bij patiënten met een geschiedenis van paniekreacties). Emotionele labiliteit (abnormaal huilen, depersonalisatie, euforie, depressie, dysforie, paranoia), agitatie, agressieve reacties (het bijwerkingenprofiel bij kinderen is over het algemeen gelijkaardig aan dat bij volwassenen. Bij gebruik van flumazenil voor het opheffen van "bewuste sedatie" zijn abnormaal huilen, agitatie en agressieve reacties gemeld).

Zenuwstelselaandoeningen

Onbekend: duizeligheid (vertigo, ataxie), hoofdpijn, parethesieën (abnormale gewaarwordingen, hypoësthesie). 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).

Oogaandoeningen

Onbekend: gezichtsstoornissen (afwijkingen in het gezichtsveld, dubbelzien)

Hartaandoeningen

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

Bloedvataandoeningen

Onbekend: voorbijgaande verhoogde bloeddruk (bij het ontwaken)

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: vasodilatatie van de huid: zweten, congestieve opstoten, warmte-opstoten

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Onbekend: asthenie, onwelzijn. Rillingen, volgend op snelle injectie: over het algemeen was geen behandeling nodig. Pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats (tromboflebitis, huidafwijkingen, uitslag).

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 nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.fagg.be

E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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 benzodiazepinen door flumazenil.

De ervaring met acute overdosering bij de mens is zeer beperkt. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. Behandeling van overdosering bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder bewaking van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt.

Zelfs bij doses van 100 mg i.v., zijn geen symptomen van overdosering waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Flumazenil, een imidazo-benzodiazepine, is een benzodiazepine- antagonist. Door competitieve inhibitie blokkeert het specifiek de effecten van substanties die ter hoogte van de benzodiazepine-receptoren op het centraal zenuwstelsel werken. In dierexperimenten werd aangetoond dat flumazenil geen invloed heeft op de activiteit van substanties die geen affiniteit bezitten voor benzodiazepinenreceptoren (b.v. barbituraten, ethanol, meprobamaat, GABA-mimetische substanties en agonisten van de adenosinereceptoren). De effecten daarentegen van niet-benzodiazepinen-agonisten van de benzodiazepinenreceptoren zoals de cyclopyrrolonen (b.v. zopiclone) en triazolopyridazinen, worden echter geblokkeerd. De hypnotische en sedatieve werking van benzodiazepinen wordt door intraveneus toegediende (30 tot 50 seconden) flumazenil snel geneutraliseerd en kan in de loop van enkele uren geleidelijk weer verschijnen, afhankelijk van de halveringstijd van het gebruikte product en de verhouding tussen de doses van de agonist en de antagonist. Flumazenil wordt goed verdragen, zelfs bij hoge doses (tot 100 mg i.v.).

Flumazenil kan een zwakke intrinsieke agonistische activiteit vertonen, b.v. een anticonvulsief effect.

Bij dieren die gedurende verschillende weken met hoge doses benzodiazepinen werden behandeld, heeft flumazenil het verschijnen van dervingsverschijnselen uitgelokt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Flumazenil is een licht lipofiele base en is voor ongeveer 50% aan plasma-eiwitten gebonden. Twee derde van de plasma-eiwitten waaraan het gebonden is, bestaat uit albumine.

De gemiddelde eliminatiehalveringstijd van dit product bedraagt 50 tot 60 minuten. Het distributievolume bij het bereiken van de plateauwaarde van de concentratie ($V_{ss} = 0,95 \text{ l/kg}$), ligt in de buurt van het distributievolume van benzodiazepinen met een gelijkaardige structuur. Dit wijst op een weefselbinding en/of een weefseldistributie van het product.

Flumazenil wordt nagenoeg geheel (99%) langs extrarenale weg geëlimineerd. Het overeenstemmende carbonzuur werd in vrije en geconjugeerde vorm als voornaamste metaboliet in menselijke urine geïdentificeerd.

Bij farmacologische tests bleek deze voornaamste metaboliet inactief te zijn, zowel als agonist dan als antagonist van de benzodiazepinen. De totale plasmaklaring van flumazenil bedraagt gemiddeld 1 liter per minuut en kan grotendeels aan de leverklaring worden toegeschreven. De lage graad van renale klaring doet een efficiënte reabsorptie van het product vermoeden na de glomerulaire filtratie.

Bij gelijktijdige toediening van flumazenil en de benzodiazepinen midazolam, flunitrazepam of lormetazepam, worden de fundamentele farmacokinetische parameters van flumazenil niet gewijzigd.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Een verminderde leverfunctie gaat gepaard met een verlengde halfwaardetijd (1,3 uur bij matige insufficiëntie en 2,4 uur bij ernstige insufficiëntie) en een verlaagde totale systemische klaring, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen boven de 1 jaar is de halfwaardetijd 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

Toxicologische studies bij dieren hebben aangetoond dat flumazenil een zwakke toxiciteit vertoont en geen mutagene eigenschappen bezit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Edetaat natrium, natriumchloride, azijnzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Anexate wordt geleverd in een verpakking van 1 kleurloze glazen ampul met 5 ml oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikt 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

BE140226

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/01/1988
Datum van laatste hernieuwing: 04/12/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST - GOEDKEURING VAN DE TEKST

11/2020 – 12/2020