

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
АНЕКСАТ® (ANEXATE®)

Регистрационный номер

П N 014737/01

Торговое название препарата

Анексат®

Международное непатентованное название

Флумазенил

Химическое название

Этиловый эфир 8-фтор-5,6-дигидро-5-метил-6-оксо-4Н-имидазо-[1,5-а][1,4] бензодиазепин-3-карбоновой кислоты

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного введения

Состав

Одна ампула (5 мл) с раствором для внутривенного введения содержит:

активное вещество: флумазенил 0.5 мг

вспомогательные вещества: динатрия эдетат, уксусная кислота ледяная, натрия хлорид, натрия гидроксид 0.1 М раствор, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонист бензодиазепинов

Код АТХ [V03AB25]

Фармакологическое действие

Флумазенил, производное имидазобензодиазепинов - антагонист бензодиазепинов. Специфически подавляет эффекты препаратов, действующих на бензодиазепиновые рецепторы ЦНС. Устраняет седацию, амнезию и психомоторные нарушения, обусловленные агонистами бензодиазепиновых рецепторов. Снотворное и седативное действие бензодиазепинов исчезает через 1-2 минуты после в/в инъекции флумазенила, но может постепенно возникнуть вновь в течение нескольких следующих часов, в зависимости от периода полувыведения и дозы агониста и антагониста.

Флумазенил может обладать собственной слабой агонистической (например, противосудорожной) активностью.

У взрослых пациентов, которые в течение нескольких недель получали большие дозы бензодиазепинов, введение флумазенила сопровождалось симптомами отмены бензодиазепинов, в том числе судорогами.

Фармакокинетика

Фармакокинетика флумазенила, как в терапевтическом, так и в более высоком диапазоне доз (до 100 мг), является дозозависимой.

Распределение

Флумазенил, слабое липофильное основание, приблизительно на 50% связывается с белками плазмы. Две трети связывания с белками приходится на долю альбумина. Флумазенил интенсивно распределяется во внесосудистом пространстве. Концентрации флумазенила в плазме снижаются с периодом полувыведения 4-11 минут во время фазы распределения. Объем распределения при достижении равновесной концентрации составляет 0.9-1.1 л/кг.

Метаболизм

Флумазенил подвергается интенсивному метаболизму в печени. Основным неактивным метаболитом в плазме (свободная форма) и моче (свободная форма и глюкуронид) является карбоновая кислота. Основным метаболит не обладает агонистической или антагонистической бензодиазепиновой активностью по результатам фармакологических тестов.

Выведение

Суммарный клиренс флумазенила составляет 0.8-1.0 л/ч/кг, осуществляется преимущественно печенью (99%) и зависит от величины и скорости печеночного кровотока. Выведение флумазенила практически завершается через 72 часа, 90-95% обнаруживается в моче и 5-10% в кале. Элиминация происходит быстро, о чем свидетельствует короткий период полувыведения равный 40-80 минутам.

Прием пищи в ходе внутривенной инфузии флумазенила приводит к 50% увеличению клиренса, вероятнее всего, за счет усиления печеночного кровотока, сопровождающего прием пищи.

Фармакокинетика в особых клинических группах

У больных с нарушением функции печени период полувыведения флумазенила более продолжительный и общий клиренс ниже, чем у здоровых добровольцев. Фармакокинетика флумазенила существенно не меняется у лиц пожилого и старческого возраста, не зависит от пола, проведения гемодиализа или почечной недостаточности.

У детей старше 1 года период полувыведения более подвержен колебаниям, чем у взрослых и составляет, в среднем, 40 минут (диапазон 20-75 минут). Клиренс и объем распределения, соотношенный с массой тела, находятся в тех же пределах, что и у взрослых.

Показания

Полное или частичное устранение центральных седативных эффектов бензодиазепинов. Препарат используется в анестезиологии и интенсивной терапии по следующим показаниям.

Анестезиология:

- выведение стационарных больных из общей анестезии, начатой и поддерживаемой с помощью бензодиазепинов;
- устранение седативного действия бензодиазепинов при кратковременных диагностических и терапевтических процедурах у стационарных и амбулаторных больных.

Интенсивная терапия и ведение больных с потерей сознания неясной этиологии:

- дифференциальная диагностика при потере сознания неизвестной этиологии: постановка или исключение диагноза отравления бензодиазепинами;
- отравление бензодиазепинами: специфическое устранение центральных эффектов бензодиазепинов при их передозировке (восстановление самостоятельного дыхания и сознания, что устраняет необходимость в интубации или позволяет экстубировать больного).

Противопоказания

Гиперчувствительность к препарату или любому из его компонентов.

Анексат противопоказан больным, получающим бензодиазепины для лечения состояния, потенциально представляющего угрозу жизни (например, контроль внутричерепного давления или эпилептический статус).

Отравление циклическими антидепрессантами.

Беременность и период кормления грудью

Хотя в экспериментах на животных флумазенил в больших дозах не обладал мутагенностью, эмбриотоксичностью, тератогенностью и не влиял на фертильность, безопасность его применения у беременных женщин не установлена. Поэтому при его назначении следует тщательно сопоставить преимущества применения для матери с возможным риском для плода.

Во время периода кормления грудью парентеральное введение флумазенила в неотложных случаях не противопоказано.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

Анексат вводят только внутривенно (болюсно или инфузионно) под контролем квалифицированного специалиста анестезиолога или терапевта. Препарат совместим с 5% раствором декстрозы или 0.9% раствором хлорида натрия. Для сохранения стерильности Анексат должен набираться из ампулы непосредственно перед применением. После набора в шприц или разведения 5% раствором декстрозы или 0.9% раствором хлорида натрия препарат необходимо использовать в пределах 24 ч.

Дозу следует титровать до получения желаемого эффекта. Поскольку продолжительность действия некоторых бензодиазепинов может превышать таковую флумазенила, может потребоваться повторное введение препарата, в случае, если после восстановления сознания седация возникает вновь.

Анестезиология

Рекомендованная начальная доза составляет 0.2 мг в/в за 15 секунд. Если через 60 секунд после первой внутривенной дозы желаемого восстановления сознания не происходит, то можно ввести вторую дозу (0.1 мг). При необходимости эту процедуру можно проводить с 60-секундными интервалами до достижения суммарной дозы - 1 мг. Обычно доза равняется 0.3-0.6 мг, однако индивидуальная потребность может значительно варьировать, в зависимости от дозы и продолжительности действия введенного ранее бензодиазепина и особенностей больного.

Интенсивная терапия и ведение больных с потерей сознания неясной этиологии

Рекомендованная начальная доза составляет 0.3 мг в/в. Если желаемого уровня восстановления сознания не происходит, флумазенил можно вводить повторно, как описано выше, до достижения суммарной дозы не более 2 мг. При рецидивировании спутанности сознания рекомендуется внутривенно вводить препарат повторно: либо болюсно, либо в виде внутривенной инфузии со скоростью 0.1-0.4 мг в час. Скорость инфузии подбирают индивидуально до достижения необходимого уровня восстановления сознания.

Если после повторного введения флумазенила сознание или функция дыхания восстанавливаются недостаточно, следует предположить небензодиазепиновую этиологию нарушения сознания.

У пациентов в отделениях интенсивной терапии, а также у пациентов, длительно получавших большие дозы бензодиазепинов, индивидуально подобранные дозы флумазенила при медленном введении не должны вызывать симптомов отмены. При возникновении

нежелательных симптомов гиперстимуляции внутривенно вводят диазепам или мидазолам, тщательно титруя их дозы в зависимости от реакции пациента.

Дозирование в особых случаях

Дети старше 1 года

Для устранения седации с сохранением сознания, вызванной бензодиазепинами, рекомендованная начальная доза составляет 0.01 мг/кг (до 0.2 мг) в/в за 15 секунд. Если еще через 45 секунд желаемого уровня восстановления сознания не происходит, можно вводить еще по 0.01 мг/кг (до 0.2 мг) с 60-секундными интервалами (но не более 4 раз) до максимальной суммарной дозы 0.05 мг/кг, но не более 1 мг. Дозу выбирают индивидуально в зависимости от реакции пациента.

Побочное действие

Взрослые и дети хорошо переносят флумазенил. Взрослые хорошо переносят даже дозы выше рекомендованных.

После быстрого введения флумазенила *редко* возникали тревога, сердцебиение, чувство страха. Эти нежелательные эффекты обычно не требуют специального лечения.

Описаны случаи судорожных припадков у пациентов, страдающих эпилепсией или тяжелыми поражениями печени, особенно после длительного лечения бензодиазепинами или в случае смешанной лекарственной передозировки.

В случае смешанной лекарственной передозировки, особенно циклическими антидепрессантами, возможно возникновение судорог и аритмии после устранения эффектов бензодиазепинов.

У пациентов, длительно получавших бензодиазепины и прекративших их прием за несколько недель до введения Анексата, возможно развитие симптомов отмены при быстром введении Анексата.

У пациентов с паническими расстройствами в анамнезе введение флумазенила может спровоцировать паническую атаку.

Побочные реакции, связанные с приемом флумазенила, встречающиеся в 3-9% случаев: головокружение, головная боль, нечеткое зрение, возбуждение, тревога, нервозность, сухость во рту, тремор, бессонница, атаксия (10%), одышка, гипервентиляция, сердцебиение, боль в месте инъекции, потливость.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота (11%).

Побочные реакции, связанные с приемом флумазенила, встречающиеся в 1-3% случаев: *со стороны организма в целом:* астения, местные реакции (тромбофлебит, сыпь);

со стороны сердечно-сосудистой системы: дилатация кожных сосудов, ощущения «приливов»;

со стороны центральной нервной системы: парестезия (нарушение чувствительности, гипестезия), эмоциональная лабильность (плаксивость, деперсонализация, эйфория, дисфория, депрессия, паранойя); *со стороны органов чувств:* нарушение зрения (диплопия, дефект полей зрения).

Побочные эффекты, встречающиеся менее чем в 1% случаев, возможно связанные с приемом флумазенила или отменой бензодиазепинов:

со стороны нервной системы: нарушение концентрации внимания, делирий, судороги, сонливость;

со стороны органов чувств: преходящее снижение слуха, гиперacusия, шум в ушах.

Передозировка

Данные по острой передозировке флумазенилом ограничены. Специфический антидот отсутствует. При передозировке лечение должно состоять из общих поддерживающих ме-

роприятий, мониторинга жизненно важных показателей и наблюдения за клиническим статусом пациента.

Даже при внутривенном введении доз выше рекомендованных симптомов передозировки не наблюдалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Флумазенил подавляет центральные эффекты бензодиазепинов путем конкурентного ингибирования на уровне рецепторов. Он также блокирует действие небензодиазепиновых агонистов (например, зопиклон, триазолпиридазины и др.) на бензодиазепиновые рецепторы.

Не выявлено фармакокинетическое взаимодействие между флумазенилом и агонистами бензодиазепиновых рецепторов, этиловым спиртом.

Фармакокинетика агонистов бензодиазепинов в присутствии флумазенила не меняется, как не меняется и фармакокинетика флумазенила в присутствии агонистов бензодиазепинов. Фармакокинетическое взаимодействие между флумазенилом и этиловым спиртом отсутствует.

Особые указания

Особая осторожность нужна при назначении флумазенила в случаях смешанной передозировки лекарственных препаратов, поскольку после устранения бензодиазепиновых эффектов может проявиться токсическое действие (например, судороги и аритмии сердца) других препаратов, принятых в избыточных дозах (особенно циклических антидепрессантов).

Не рекомендуется применять флумазенил у пациентов с эпилепсией, которые длительно получали терапию бензодиазепинами. Хотя флумазенил обладает собственным слабым противосудорожным действием, резкое снижение эффекта бензодиазепина у больных эпилепсией может спровоцировать судороги.

Пациентов, которым Анексат был введен для устранения эффекта бензодиазепинов, следует наблюдать на предмет повторной седации, угнетения дыхания и других остаточных эффектов бензодиазепинов в течение определенного времени, учитывая дозу и продолжительность действия введенных ранее бензодиазепинов.

Анексат не используют до полного окончания действия периферических миорелаксантов и полного исчезновения нейромышечной блокады.

Флумазенил с осторожностью применяют у пациентов с черепно-мозговыми травмами, поскольку он может спровоцировать судороги или изменить церебральный кровоток у больных, получивших бензодиазепины.

Следует избегать быстрого введения флумазенила у больных, ранее длительно получавших бензодиазепины и закончивших лечение ими в пределах нескольких недель до назначения флумазенила, поскольку при этом могут возникнуть симптомы отмены, в том числе агитация, тревога, эмоциональная лабильность, а также легкая степень спутанности сознания и сенсорные нарушения.

Флумазенил не рекомендуется применять для лечения зависимости от бензодиазепинов или для купирования длительно сохраняющихся симптомов бензодиазепиновой абстиненции.

Флумазенил следует с осторожностью использовать для устранения седации с сохранением сознания у детей до 1 года, для лечения передозировки бензодиазепинов у детей, при проведении реанимационных мероприятий у новорожденных и для устранения седативных эффектов бензодиазепинов, которые использовались при введении в наркоз у детей, поскольку опыт применения препарата в таких ситуациях ограничен.

Влияние на вождение транспортных средств и работу с машинами и механизмами

В течение первых 24 часов после введения флумазенила необходимо воздерживаться от видов деятельности, требующих повышенного внимания (работы с машинами и механизмами, вождение транспортных средств), поскольку может возобновиться действие ранее принятых или введенных бензодиазепинов.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для внутривенного введения 0.5 мг/5 мл

По 5 мл препарата в ампулы, изготовленные из стекла гидролитического класса 1 (ЕФ), герметично запаянные. На ампуле имеется точка синего цвета; на кончике ампулы два кольца – фиолетового и зеленого цвета.

5 ампул помещают в картонный поддон с перегородками, который вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария,
произведено Сенекси САС, Франция

Юридический адрес производителя:

Сенекси САС, ул.Марселя и Жака Гоше, д.52, 94120 Фонтеней-сью-Боа, Франция
Senexi SAS, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

107031, Трубная площадь, д.2

тел. +7 (495) 229 29 99, факс: +7 (495) 229 79 99