

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Anexate® 0,5 mg/5 ml Injektionslösung
Anexate® 1 mg/10 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Flumazenil 0,1 mg/ml

Jede Ampulle Anexate 0,5 mg/5 ml enthält 0,5 mg Flumazenil in 5 ml Injektionslösung.
Jede Ampulle Anexate 1 mg/10 ml enthält 1,0 mg Flumazenil in 10 ml Injektionslösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anexate ist für die Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt.
Es wird daher bei folgenden Indikationen verwendet:

- Beendigung der durch Benzodiazepine eingeleiteten und aufrechterhaltenen Narkose bei stationären Patienten.
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung im Rahmen kurzer diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen bei ambulanten oder stationären Patienten.
- Behandlung von Benzodiazepin-Überdosierungen.
- Zur Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung bei Kindern älter als ein Jahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Anästhesiologie:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,2 mg Flumazenil i.v. und sollte innerhalb von 15 Sekunden verabreicht werden. Falls sich innerhalb 60 Sekunden nach der ersten i.v. Verabreichung der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine zweite Dosis zu 0,1 mg Flumazenil injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 1 mg Flumazenil wiederholen. Die übliche Dosis liegt im Bereich von 0,3 bis 0,6 mg Flumazenil; je nach Dosierung und Wirkdauer des verabreichten Benzodiazepins und den individuellen Gegebenheiten des Patienten kann der Bedarf jedoch im Einzelfall erheblich abweichen.

Intensivpflege:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,3 mg Flumazenil i.v. Falls sich innerhalb von 60 Sekunden nach der ersten i.v. Verabreichung der gewünschte Bewusstseinsgrad nicht einstellt, kann eine weitere Dosis zu 0,1 mg Flumazenil injiziert werden. Dieses Vorgehen lässt sich bei Bedarf in Abständen von 60 Sekunden bis zu einer Gesamtdosis von 2 mg Flumazenil wiederholen. Falls sich erneut Sedierung einstellt, kann eine zweite Bolusinjektion Flumazenil verabreicht werden.

Eine i.v. Infusion von 0,1 – 0,4 mg pro Stunde kann sich ebenso als sinnvoll erweisen. Die Dosis sowie die Infusionsgeschwindigkeit sollen individuell dem gewünschten Bewusstseinsgrad angepasst werden.

Kinder älter als ein Jahr

Zur Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung bei Kindern älter als ein Jahr beträgt die empfohlene Initialdosis 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg), während 15 Sekunden langsam intravenös verabreicht. Wenn sich der gewünschte Bewusstseinsgrad nach weiteren 45 Sekunden nicht einstellt, kann eine weitere Injektion von 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) verabreicht werden und bei Bedarf in 60-Sekunden-Intervallen wiederholt werden (bis zu einem Maximum von 4 zusätzlichen Dosen), bis eine maximale Gesamtdosis von 0,05 mg/kg oder 1 mg erreicht wird, je nachdem was niedriger ist. Die Dosis sollte individuell nach dem Ansprechen des Patienten ermittelt werden. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei einer wiederholten Verabreichung von Flumazenil bei Kindern zur erneuten Sedierung vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte die Behandlung mit Anexate mit geringeren Dosen begonnen und durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Da Flumazenil primär in der Leber metabolisiert wird, ist eine vorsichtige Dosistitration bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Art der Anwendung

Anexate wird nur zur intravenösen Anwendung (intravenöse Injektion oder i.v. Infusion) empfohlen und sollte nur durch einen Anästhesisten oder einen erfahrenen Arzt verabreicht werden.

Das Präparat kann auch in Verbindung mit anderen Maßnahmen zur Wiederbelebung (Reanimationsmaßnahmen) eingesetzt werden.

Zur Kompatibilität von Anexate mit Infusionslösungen sowie zur Handhabung der Injektions- bzw. Infusionslösung siehe Abschnitte 6.2 und 6.3.

4.3 Gegenanzeigen

Anexate darf nicht angewendet werden bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit Epilepsie, die Benzodiazepine als Zusatzmedikation erhielten.
- mit Angstzuständen und Selbstmordneigung, die deshalb vorher mit Benzodiazepinen behandelt wurden.
- die eine niedrige Dosis eines kurz wirkenden Benzodiazepin-Derivates erhielten.
- denen Benzodiazepine zur Beherrschung eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands verabreicht wurden (z.B. intrakranielle Druckregulierung oder Status epilepticus).
- in der postoperativen Periode bei anhaltendem, die Atmung dämpfendem (atemdepressivem) Effekt der Opiate und bereits bestehender Bewusstseinsklarheit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

So lange noch keine ausreichenden Daten vorliegen, darf Flumazenil nur dann Kindern unter einem Jahr verabreicht werden, wenn das Risiko für den Patienten (besonders im Fall einer fälschlichen Überdosis) gegen den Nutzen der Behandlung abgewogen wurde.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Flumazenil bei Mischintoxikationen eingesetzt wird. Besonders in Fällen von Intoxikationen mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva, da durch die Anwendung von Flumazenil bestimmte toxische Effekte, wie Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen, die durch die Antidepressiva hervorgerufen werden, aber durch die gleichzeitige Gabe mit Benzodiazepinen weniger stark ausgeprägt sind, verschlimmert werden. Dies gilt vor allem bei Mischintoxikationen mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, bei denen Anexate deshalb nur angewendet werden darf, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko (z.B. einer Auslösung von Krampfanfällen) überwiegt.

Anexate wird weder zur Behandlung einer Benzodiazepin-Abhängigkeit noch zur Steuerung eines protrahierten Benzodiazepin-Entzugssyndroms empfohlen.

Anexate darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die Eliminierung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verzögert sein.

Der antagonistische Effekt von Flumazenil richtet sich speziell gegen Benzodiazepine; deshalb wird kein Effekt erwartet, wenn der einschläfernde Effekt durch andere Substanzen verursacht wurde. Bei der Verwendung am Schluss einer Operation sollte Flumazenil nicht injiziert werden, bevor die Wirkung muskelerschlaffender Mittel (peripherer Muskelrelaxanzien) abgeklungen ist. Da Flumazenil generell eine kürzere Wirkdauer als die Benzodiazepine hat und deswegen eine erneute Sedierung auftreten kann, muss der klinische Status des Patienten bis zum Ende des Effekts von Flumazenil überwacht werden, vorzugsweise auf der Intensivstation.

Patienten, die Flumazenil zur Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung erhalten haben, sind über einen angemessenen Zeitraum, der sich an der Dosierung und Wirkdauer des jeweiligen Benzodiazepins orientiert, auf erneute Sedierung, Atemdepression und weitere Benzodiazepin-bedingte Residualeffekte zu überwachen. Da bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Leberinsuffizienz die Benzodiazepin-Wirkungen (wie oben beschrieben) möglicherweise verzögert auftreten, könnte eine verlängerte Beobachtungszeit erforderlich sein.

Bei Risikopatienten sollten die Vorteile einer Sedierung mit Benzodiazepinen gegen die Risiken einer schnellen Rückkehr zum Bewusstsein abgewogen werden. Bei Patienten (z.B. mit Herzproblemen) kann die Erhaltung eines gewissen Sedierungsgrades während der frühen postoperativen Phase gegenüber dem vollständigen Bewusstsein vorzuziehen sein.

Eine rasche Injektion von Flumazenil sollte vermieden werden. Bei Patienten, die in den Wochen vor der Verabreichung von Flumazenil über längere Zeit und/oder in hohen Dosen Benzodiazepine erhalten haben, führte eine rasche Injektion einer Dosis von 1 mg oder mehr zu Entzugserscheinungen, die Herzklopfen, Agitation, Angst, emotionale Labilität sowie leichte Verwirrtheit und sensorische Empfindungsstörungen umfassen. Diese sollten nach langsamer titrierender i.v. Injektion von Diazepam oder Midazolam verschwinden.

Bei Patienten, die während der Phase vor der Operation ängstlich sind, oder bei Patienten, die bekanntlich unter chronischer oder vorübergehender Angst leiden, sollte die Dosis von Flumazenil vorsichtig angepasst werden.

Nach größeren Operationen sollte jedoch der postoperative Schmerz berücksichtigt werden und es kann sein, dass es vorzuziehen ist, den Patienten leicht sediert zu lassen.

Bei Patienten, die chronisch mit hohen Dosen von Benzodiazepinen behandelt wurden, sollten die Vorteile der Anwendung von Flumazenil sorgfältig gegen die Risiken von Entzugserscheinungen abgewogen werden. Wenn trotz vorsichtiger Dosierung Entzugserscheinungen auftreten, kann, falls notwendig, eine Behandlung mit niedrigen Dosen von Benzodiazepinen erwogen werden, intravenös titriert je nach Ansprechen beim Patienten.

Die Anwendung von Antagonisten ist bei Patienten mit Epilepsie, die über einen längeren Zeitraum mit Benzodiazepinen behandelt wurden, nicht empfohlen. Obschon Flumazenil einen leichten intrinsischen krampflösenden Effekt hat, kann die abrupte Unterdrückung des schützenden Effekts von einem Benzodiazepin-Agonisten zu Krämpfen bei Epilepsiepatienten führen.

Bei Patienten mit schweren Hirnverletzungen (und/oder instabilem intrakraniellen Druck), die mit Flumazenil behandelt werden – um dem Effekt von Benzodiazepinen entgegenzuwirken –, kann sich ein erhöhter intrakranieller Druck entwickeln.

Dieses Arzneimittel enthält 0,16 mmol (ca. 3,67 mg) Natrium pro Milliliter und somit weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro üblicher Dosis (0,3-0,6 mg Flumazenil), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dosen über 0,6 mg enthalten mehr als 1 mmol (23 mg) Natrium. Eine Dosis von 1 mg Flumazenil entspricht ca. 1,9% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anexate hebt die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen durch Verdrängungsreaktionen (kompetitive Interaktion) auf der Stufe der Rezeptoren auf; die Wirkungen von Nicht-Benzodiazepin-Agonisten – wie Zopiclon, Triazolopyridazine und andere – an den Benzodiazepin-Rezeptoren werden von Anexate ebenfalls aufgehoben.

Wechselwirkungen mit anderen zentraldämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet.

Die Pharmakokinetik von Benzodiazepinen bleibt in Gegenwart des Antagonisten Anexate unverändert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Flumazenil mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam, bleiben die pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Flumazenil unverändert.

Es gibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ethanol und Flumazenil.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Daten zur Anwendung von Flumazenil bei schwangeren Frauen. Deshalb ist Vorsicht geboten bei der Anwendung in der Schwangerschaft.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Flumazenil in die Muttermilch übertritt. Die parenterale Gabe von Anexate in Akutfällen während der Stillperiode ist möglich (nicht kontraindiziert).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien sind unzureichend im Hinblick auf reproduktionstoxikologische Untersuchungen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obwohl Patienten nach intravenöser Verabreichung von Anexate wach und bei Bewusstsein sind, sollten sie in den 24 Stunden nach der Verabreichung von gefährlichen Verrichtungen absehen, die volle geistige Aufmerksamkeit erfordern (z.B. Bedienen gefährlicher Maschinen, Lenken von Motorfahrzeugen), da die Wirkung des ursprünglich eingenommenen oder verabreichten Benzodiazepins erneut auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die vor der Anwendung von Anexate von Benzodiazepin-haltigen Mitteln abhängig waren oder diese Präparate in niedrigen Dosen über längere Zeit erhielten, können Entzugserscheinungen auftreten, die sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Angst, Spannungszuständen, Erregung, Stimmungs labilität, leichten Verwirrheitszuständen, Empfindungsstörungen, innerer Unruhe, Zittern, Schwitzen äußern und sich bis zu bedrohlichen körperlichen und seelischen Reaktionen, wie Krampfanfällen, Zeichen von schweren psychischen Störungen (symptomatische Psychosen, z.B. Entzugsdelir) steigern können. Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, beobachtet.

Anexate kann die durch Benzodiazepine bedingte Senkung eines erhöhten intrakraniellen Drucks aufheben. Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und instabilem intrakraniellen Druck kann die Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung zu überschießendem Hirndruckanstieg führen.

Die unten angeführten Nebenwirkungen wurden berichtet. Die Nebenwirkungen klingen normalerweise schnell ab, ohne einer speziellen Behandlung zu bedürfen.

Die Häufigkeitsangaben sind gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angstgefühl, Angst und Gefühl von Bedrohung. Nach rascher Injektion, benötigt gewöhnlich keine Behandlung.

Nicht bekannt: Entzugserscheinungen (z.B. Agitation, Angstgefühl, emotionale Labilität, Verwirrtheit, sensorische Empfindungsstörung) nach rascher Injektion von einer Dosis von 1 mg oder mehr bei Patienten, die in den Wochen vor der Verabreichung von Flumazenil über längere Zeit und/oder in hohen Dosen Benzodiazepine erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4); Panikattacken (bei Patienten mit panischen Reaktionen in der Vorgeschichte); abnormales Weinen, Agitation, aggressive Reaktionen (Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern ist allgemein gleich zu dem bei Erwachsenen. Wenn Flumazenil zur Aufhebung der Sedierung bei erhaltenem Bewusstsein eingesetzt wurde, wurden abnormales Weinen, Agitation und aggressive Reaktionen berichtet.).

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Krampfanfälle (besonders bei Patienten mit bestehender Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung, insbesondere nach Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder in Fällen von Mischintoxikationen [siehe Abschnitt 4.4]).

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen (nach rascher Injektion, benötigt gewöhnlich keine Behandlung).

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: transient erhöhter Blutdruck (beim Aufwachen).

Blutdruckschwankungen mit Veränderung der Herzfrequenz werden beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit und Erbrechen (während postoperativer Anwendung, besonders wenn auch Opiate angewendet wurden).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Hautrötung und Hitzegefühl.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Schüttelfrost (nach rascher Injektion, benötigt gewöhnlich keine Behandlung).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei massiven Überdosen ist mit dem verstärkten Auftreten der im Abschnitt „Nebenwirkungen“ aufgeführten Erscheinungen zu rechnen.

Im Fall einer gemischten Arzneimittelüberdosierung, besonders mit zyklischen Antidepressiva, können toxische Effekte (wie Krämpfe und Herzrhythmusstörungen) durch die Aufhebung des Effekts des Benzodiazepins durch Flumazenil auftreten.

Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen von akuten Überdosierungen mit Flumazenil beim Menschen.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung mit Flumazenil, allerdings besteht die Möglichkeit durch langsame titrierende Injektion von Diazepam oder Midazolam, die Symptomatik zu verbessern oder aufzuheben. Eine Behandlung sollte vorzugsweise aus allgemein unterstützenden Maßnahmen bestehen, die die Überwachung der Vitalzeichen und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten beinhalten.

Selbst bei i. v. Dosen von 100 mg Flumazenil wurden keine Überdosierungssymptome beobachtet.

Zu Entzugssymptomen, die auf Benzodiazepin-haltige Mittel zurückzuführen sind, siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote/Benzodiazepin-Antagonist, ATC-Code: V03A B25

Das Imidazobenzodiazepin Anexate ist ein Benzodiazepin-Antagonist, der die zentralen Effekte von Präparaten, die ihre Wirkung über den Benzodiazepin-Rezeptor entfalten, durch kompetitive

Hemmung spezifisch aufhebt. Im Tierversuch wurden die Wirkungen von Substanzen, die keine Affinität für den Benzodiazepin-Rezeptor aufweisen - z.B. Barbiturate, Ethanol, Meprobamat, GABA-Mimetika, Adenosin-Rezeptor-Agonisten und andere Präparate - von Anexate nicht beeinträchtigt, während die Effekte der Nicht-Benzodiazepin-Agonisten von Benzodiazepin-Rezeptoren, wie der Zyklopyrrolone (z.B. Zopiclon) und Triazolpyridazine, aufgehoben wurden.

Die schlaffördernd-sedativen Wirkungen der Benzodiazepine werden nach intravenöser Injektion von Anexate rasch rückgängig gemacht (30 bis 60 Sekunden) und können innerhalb der folgenden Stunden allmählich von neuem auftreten, je nach Halbwertszeit und Dosisverhältnis zwischen Agonist und Antagonist.

Anexate entfaltet möglicherweise eine schwache agonistische, d.h. antikonvulsive Eigenwirkung.

Bei Tieren, die während mehrerer Wochen mit hohen Dosen von Benzodiazepinen vorbehandelt worden waren, löste Anexate Entzugserscheinungen aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Flumazenil ist dosisproportional innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereiches (bis zu 100 mg).

Verteilung

Der Wirkstoff von Anexate, eine schwache lipophile Base, wird zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden; die Bindung erfolgt dabei zu zwei Dritteln an Albumin. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit des Präparates beträgt 53 Minuten. Das mittlere Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ($V_{ss} = 0,95$ Liter pro kg) ist demjenigen strukturell verwandter Benzodiazepine ähnlich, was auf eine Gewebefixierung oder -verteilung des Präparates hinweist.

Biotransformation

Flumazenil wird in der Leber fast vollständig (zu 99 %) metabolisiert. Es wird praktisch kein unverändertes Flumazenil im Urin ausgeschieden. Als Hauptmetaboliten wurden die freie Carbonsäure und deren Glucuronid im Humanurin nachgewiesen. In pharmakologischen Tests war die freie Carbonsäure weder als Benzodiazepin-Agonist noch als -Antagonist wirksam.

Elimination

Bei Versuchen mit radioaktiv markiertem Wirkstoff erfolgte die vollständige Elimination innerhalb von 72 Stunden, wobei 90 – 95 % der Radioaktivität im Urin, bedingt durch die Metaboliten, und 5 – 10 % in den Fäzes nachgewiesen wurden. Die Elimination erfolgt schnell mit einer Halbwertszeit von 40 – 80 Minuten. Die Gesamtplasma-Clearance des Wirkstoffes von Anexate beträgt $0,8 - 1,0$ l/h · kg und kann fast ausschließlich der hepatischen Clearance zugeschrieben werden. Die Einnahme einer Mahlzeit während einer intravenösen Infusion von Flumazenil führt zu einer 50%igen Zunahme der Clearance, wahrscheinlich aufgrund der erhöhten Durchblutung der Leber, die mit der Nahrungsaufnahme verbunden ist.

Pharmakokinetik bei speziellen Bevölkerungsgruppen

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen zeigten, dass sich bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Eliminationshalbwertszeit verdoppelt und die systemische Clearance auf etwa die Hälfte reduziert wird. Deshalb wird empfohlen, bei diesem Patientenkreis die Dosis individuell zu bestimmen.

Die Pharmakokinetik ist unverändert bei älteren Patienten, Nierenversagen oder Hämodialyse und unabhängig vom Geschlecht.

Bei Kindern älter als ein Jahr ist die Eliminationshalbwertszeit kürzer und die Variabilität höher als bei Erwachsenen und liegt bei etwa 40 Minuten, mit Schwankungen zwischen 20 bis 75 Minuten. Die

Clearance und das Verteilungsvolumen, gemessen in kg/Körpergewicht, entsprechen den Werten von Erwachsenen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam oder Lormetazepam wurden die grundlegenden pharmakokinetischen Parameter des Wirkstoffes von Anexate nicht beeinträchtigt.

Es besteht keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ethanol und Flumazenil.

Bei mehrfacher Verabreichung von Anexate ergeben sich keine pharmakokinetischen Veränderungen gegenüber der einmaligen Gabe. Eine Kumulation tritt nicht ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsprüfungen beim Tier zeigte sich, dass Anexate eine niedrige Toxizität aufweist und keine mutagene Wirkung besitzt.

Die Ergebnisse der Studien zur **akuten Toxizität** von Flumazenil ergaben als LD₅₀-Werte für die intravenöse Gabe bei der Maus 160 mg/kg und bei der Ratte 120 mg/kg (männliche Tiere) und 160 mg/kg (weibliche Tiere).

Die orale Verabreichung ergab bei der Maus 2.500 und 1.300 mg/kg (männliche bzw. weibliche Tiere) und bei der Ratte 4.200 bzw. 2.200 mg/kg.

In den Untersuchungen der **Toxizität während 13 Wochen oraler Verabreichung** an Ratten wurden 5 und 25 mg/kg gut vertragen, mit 125 mg/kg wurde ein erhöhtes Lebergewicht in weiblichen Tieren festgestellt. An Hunden wurde anfangs leichte Sedierung mit 20 und 80 mg/kg beobachtet, mit 5 mg/kg wurden keine Effekte festgestellt.

Hinweise auf ein **mutagenes Potenzial** wurden in keinem der sechs von sieben Prüfsystemen beobachtet. Ein schwacher Effekt von DNS-Veränderung wurde in einem *In-vitro*-System beobachtet, aber nur mit zytotoxischer Konzentration. In zwei weiteren Studien, eine davon *in vivo*, ist dieser Effekt nicht bestätigt worden.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit und des Fortpflanzungsverhaltens. Dosen bis 150 mg/kg wurden an Ratten und Kaninchen untersucht, ohne andere Effekte als für den Tierstamm normale zu ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Essigsäure 99 %
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Anexate ist kompatibel mit Glucose 5 % in Wasser, Ringer-Laktat-Lösung oder isotonischer Kochsalzlösung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zumischung zu den unter 6.2 genannten Lösungen wurde bei Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Injektionslösung muss sofort nach Öffnen der Ampulle verbraucht werden, da sie kein Konservierungsmittel enthält. Reste von Injektionslösung in der Ampulle sind zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampulle der Glasart I (Ph. Eur.).

Anexate 0,5 mg/5 ml

Originalpackung mit 5 Ampullen N1

Anexate 1 mg/10 ml

Originalpackung mit 5 Ampullen N1

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tel. 03834/ 8539-0

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Anexate 0,5 mg/5 ml: 14747.00.00

Anexate 1 mg/10 ml: 14747.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Oktober 1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. April 2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind in Deutschland auf den Internetseiten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte verfügbar.