



1. Bezeichnung der Arzneimittel

Anexate® 0,5
Anexate® 1,0

Wirkstoff: Flumazenil

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

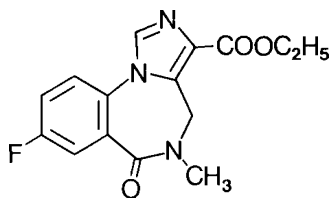
3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Benzodiazepin-Antagonist

**3.2 Wirksame Bestandteile nach Art
und Menge**

1 Ampulle Anexate 0,5 enthält 5 ml Injektionslösung mit 0,5 mg Flumazenil.

1 Ampulle Anexate 1,0 enthält 10 ml Injektionslösung mit 1 mg Flumazenil.



Flumazenil

3.3 Sonstige Bestandteile

Eдетinsäure, Dinatriumsalz 2 H₂O; Eisessig; Natriumchlorid; Natriumhydroxid; Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

Anexate ist für die Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkung von Benzodiazepinen angezeigt.

Es wird daher bei folgenden Indikationen verwendet:

- Beendigung der durch Benzodiazepine eingeleiteten und aufrechterhaltenen Nar-kose bei stationären Patienten.
- Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung im Rahmen kurzer diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen bei ambulanten oder stationären Patienten.

5. Gegenanzeigen

Anexate soll nicht angewendet werden bei Patienten:

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen das Präparat;
- mit Epilepsie, die Benzodiazepine als Zusatzmedikation erhielten;
- mit Angstzuständen und Selbstmordneigung, die deshalb vorher mit Benzodiazepinen behandelt wurden;
- die eine niedrige Dosis eines kurzwirkenden Benzodiazepinderivates 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 dämpfenden (atemp-depressiven) Effekt der Opiate und bereits bestehender Bewusstseinsklarheit.

Bei Mischintoxikationen mit Benzodiazepinen und zyklischen Antidepressiva kann die Toxizität der Antidepressiva durch die schützende Benzodiazepin-Wirkung maskiert werden. Bei vegetativen (anticholinergen), motorischen, kardialen Anzeichen einer schweren Vergiftung mit Trizyklika/Tetrazyklika sollte daher die Benzodiazepin-Wirkung mit Anexate nicht aufgehoben werden.

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 „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“).

Verwendung während Schwangerschaft und Stillperiode

Zwar haben Untersuchungen bei Tieren, die hohe Dosen Anexate erhalten hatten, keine Anzeichen von schädlichen Wirkungen auf das ungeborene Kind (Embryotoxizität oder Teratogenität) ergeben, doch wird an den allgemeinen medizinischen Grundsatz erinnert, keine Medikamente in der Frühschwangerschaft zu verabreichen, sofern dies nicht absolut notwendig ist.

Die parenterale Gabe von Anexate in Akutfällen während der Stillperiode ist möglich (nicht kontraindiziert).

6. Nebenwirkungen

Übelkeit und Erbrechen können auftreten. Nach rascher Injektion von Anexate kann es zu Angstgefühlen, Herzklopfen und Gefühl von Bedrohung kommen. Blutdruckschwankungen mit Veränderung des Pulsschlages (Herzfrequenz) werden beobachtet.

Bei Patienten, die von Benzodiazepin-haltigen Mitteln abhängig waren oder diese Präparate in niedrigen Dosen über längere Zeit erhielten, können Entzugerscheinungen 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.

Bei entsprechend prädisponierten Patienten kann Anexate Panikattacken auslösen.

Bei Patienten mit bestehender Epilepsie oder schwerer Leberfunktionsstörung wurde nach Injektion von Anexate über Krampfanfälle berichtet, insbesondere nach Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen oder Mischintoxikationen.

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

Einfluss auf Fahrtüchtigkeit und andere psychomotorische Leistungen

Obschon Patienten nach intravenöser Verabreichung von Anexate wach und bei Bewusstsein sind, sollten sie in den 24 Stunden nach der Verabreichung von gefährlichen Vorrichtungen 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.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Wechselwirkungen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen wurden nicht beobachtet. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Anexate bei Mischintoxikationen eingesetzt wird, da durch die Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung durch Anexate toxische Effekte (wie Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen) anderer, ebenfalls überdosiert eingenommener Medikamente (vor allem zyklische Antidepressiva) verstärkt in Erscheinung treten können. Die Pharmakokinetik von Benzodiazepinen bleibt in Gegenwart des Antagonisten Anexate unverändert.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Erwachsene:

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.

Kinder über einem Jahr:

Zur Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedierung beträgt die empfohlene Initialdosis 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg), während 15 Sekunden langsam intravenös verabreicht. Wenn sich der gewünschte Effekt nach weiteren 45 Sekunden nicht einstellt, kann eine weitere Dosis von 0,01 mg/kg (bis zu 0,2 mg) verabreicht wer-

den 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 bzw. 1 mg erreicht wird. Die Dosis sollte individuell nach dem Ansprechen des Patienten ermittelt werden.

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

11. Art und Dauer 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.

Anexate ist kompatibel mit Glucose 5 % in Wasser, Ringer-Laktat-Lösung oder normaler Kochsalzlösung. Wenn Anexate in eine Spritze aufgezogen oder mit einer dieser Lösungen gemischt wird, sollte es nach 24 Stunden verworfen werden.

Besondere Hinweise:

Bei der Verwendung am Schluss einer Operation sollte Anexate nicht injiziert werden, bevor die Wirkung muskelerschlaffender Mittel (peripherer Muskelrelaxanzien) abgeklungen ist.

Der Patient ist 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.

Eine rasche Injektion von Anexate kann bei Patienten, die in den Wochen vor der Verabreichung von Anexate Benzodiazepine über längere Zeit und/oder in hohen Dosen erhalten hatten, zu Entzugserscheinungen führen. Diese sollten nach langsamer titrierender i.v. Injektion von Diazepam oder Midazolam verschwinden.

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

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei massiven Überdosen ist mit dem verstärkten Auftreten der im Abschnitt „Nebenwirkungen“ aufgeführten Erscheinungen zu rechnen. Durch langsame titrierende Injektion von Diazepam oder Midazolam kann die Symptomatik gebessert oder aufgehoben werden.

Überdosierung:

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

Über Entzugssymptome, die auf Benzodiazepin-haltige Mittel zurückzuführen sind, wird oben in den Abschnitten „Nebenwirkungen“ und „Art und Dauer der Anwendung“ berichtet.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Das Imidazobenzodiazepin Anexate ist ein Benzodiazepin-Antagonist, der die zentralen Effekte von Präparaten, die ihre Wirkung über den Benzodiazepinrezeptor entfalten, durch kompetitive Hemmung spezifisch aufhebt. Im Tierversuch wurden die Wirkungen von Substanzen, die keine Affinität für den Benzodiazepinrezeptor aufweisen — z. B. Barbiturate, Ethanol, Meprobamat, GABA-Mimetika, Adenosin-Rezeptor-Agonisten und andere Präparate — von Anexate nicht beeinträchtigt, während die Effekte der Nicht-Benzodiazepinagonisten von Benzodiazepinrezeptoren 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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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 2500 und 1300 mg/kg (männliche bzw. weibliche Tiere) und bei der Ratte 4200 bzw. 2200 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 von 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.

13.3 Pharmakokinetik

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 Gewebebindung oder -verteilung des Präparates hinweist.

Metabolisierung:

Flumazenil wird zu einem hohen Anteil in der Leber metabolisiert. Als Hauptmetabolit wurde dabei die Carbonsäure in freier Form und als Glucuronid im Humanurin nachgewiesen. In pharmakologischen Tests war dieser Hauptmetabolit weder als Benzodiazepinagonist noch als -antagonist wirksam.

Elimination:

Der Wirkstoff von Anexate wird fast ausschließlich (99 %) nicht-renal ausgeschieden. Die niedrige Quote der renalen Clearance weist auf eine wirksame Rückresorption des Präparates nach der glomerulären Filtration hin. 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 Faeces nachgewiesen wurden. Die Gesamtplasma-Clearance des Wirkstoffes von Anexate beträgt durchschnittlich 1 Liter pro Minute 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.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit den Benzodiazepinen Midazolam, Flunitrazepam oder Lorazepam 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.

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen zeigten, dass sich bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Eliminationshalb-



wertszeit 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 ist die Eliminationshalbwertszeit breiter gestreut als bei Erwachsenen und liegt normalerweise im Bereich zwischen 20 bis 75 Minuten, während Clearance und Verteilungsvolumen, umgerechnet auf das Körpergewicht, ähnliche Werte wie bei Erwachsenen aufweisen.

14. Sonstige Hinweise

Keine.

15. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die Injektionslösung muss sofort nach Öffnen der Ampulle verbraucht werden, da sie kein Konservierungsmittel enthält.

Die mit den im Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“ genannten Lösungen hergestellte Infusionslösung kann bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, sollte jedoch allgemeinen Grundsätzen entsprechend möglichst bald nach der Zubereitung verwendet werden.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über +25 °C aufbewahren/lagern.

16a. Entsorgung (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln)

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Anexate 0,5

5 Ampullen (5 ml Injektionslösung) mit je 0,5 mg Wirkstoff

Anexate 1,0

5 Ampullen (10 ml Injektionslösung) mit je 1,0 mg Wirkstoff

Außerdem Teilpackungen für Krankenhausbedarf.

18. Stand der Information

November 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon 07624/14-0
Telefax 07624/1019

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf