

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
2011-07-07
MB

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anexate 100 µg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml roztworu (ampułka) zawiera 0,5 mg (500 mikrogramów) flumazenilu (*Flumazenilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Anexate jest przeznaczony do całkowitego lub częściowego znoszenia sedatywnego działania benzodiazepin. Może być stosowany w anestezjologii i intensywnej terapii w następujących sytuacjach klinicznych:

- wyprowadzanie pacjenta ze znieczulenia ogólnego wywołanego lub podtrzymywanego benzodiazepinami.
- znoszenie sedatywnego działania benzodiazepin stosowanych w związku z krótkotrwałymi zabiegami diagnostycznymi i terapeutycznymi.

Wybiórcze znoszenie ośrodkowego działania benzodiazepin w celu przywrócenia świadomości i czynności oddechowej u pacjentów na oddziałach intensywnej terapii

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Anexate należy podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub we wlewie kroplowym. Podawanie leku musi nadzorować lekarz doświadczony w anestezjologii i intensywnej terapii. Produkt podaje się w postaci rozcieńczonej lub nie rozcieńczonej. Instrukcją dotyczącą rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt można stosować w czasie innych działań resuscytacyjnych.

Dorośli

Dawkowanie w anestezjologii:

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 mikrogramów podawanych dożylnie w czasie 15 sekund. Jeśli w czasie 60 sekund nie osiągnięto pożądanego stanu świadomości chorego, można wówczas podać kolejną dawkę 100 mikrogramów i jeśli potrzeba powtarzać ją w odstępach, co 60 sekund do całkowitej maksymalnej dawki 1 mg. Zwykle stosowana dawka to 300 – 600 mikrogramów.

Dawkowanie w intensywnej terapii:

Zalecana dawka początkowa wynosi 300 mikrogramów podawanych dożylnie. Jeśli w czasie 60 sekund nie osiągnięto pożądanego stanu świadomości chorego, można wówczas podać kolejną dawkę 100 mikrogramów i jeśli potrzeba powtarzać ją w odstępach, co 60 sekund do całkowitej maksymalnej dawki 2 mg. W przypadku nawracającej senności można zastosować wlew dożylny w dawce 100 –

400 mikrogramów na godzinę. Dawkę oraz szybkość wlewu powinno się ustalać indywidualnie w celu osiągnięcia pożądanego stanu wybudzenia chorego.

Indywidualnie dobierana dawka produktu Anexate, podawana w powolnym, dożylnym wstrzyknięciu lub wlewie, nie powinna powodować objawów z odstawienia nawet u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny długo i (lub) w dużych dawkach. Jeżeli jednak wystąpią nieoczekiwane objawy lub nadmierne pobudzenie pacjenta, można wówczas zastosować dożylnie niewielkie dawki benzodiazepin.

Jeżeli po zastosowaniu powtarzanych dawek produktu Anexate nie następuje istotna poprawa świadomości lub czynności oddechowej chorego, należy przypuszczać, że przyczyną tego stanu nie jest działanie benzodiazepin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konkretnych danych, dotyczących stosowania produktu Anexate u osób w podeszłym wieku, jednak należy pamiętać, że jest to populacja bardziej wrażliwa na działanie benzodiazepin i leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności.

Dzieci powyżej 1 roku życia

W celu zniesienia sedacji wywołanej działaniem benzodiazepin u dzieci powyżej 1 roku życia zaleca się podanie dawki początkowej w wysokości 10 mikrogramów/kg masy ciała (do 200 mikrogramów) ciągu 15 sekund, dożylnie. Jeśli po upływie 45 sekund od podania leku nie osiągnięto pożądanego stanu świadomości pacjenta, można podać następną dawkę 10 mikrogramów/kg masy ciała (do 200 mikrogramów). Kolejne dawki 10 mikrogramów/kg mc. (do 200 mikrogramów) mogą być podawane co 60 sekund (ale maksymalnie nie więcej niż 4 dawki, a maksymalna dawka całkowita nie może być większa niż 50 mikrogramów/kg lub 1 mg w zależności od tego, która z tych dwóch dawek jest mniejsza). Dawka leku powinna być dobierana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta. Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa podawania kolejnych dawek produktu Anexate u dzieci poniżej 1 roku życia.

Stosowanie u chorych z niewydolnością nerek i wątroby

U chorych z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania leku. Ponieważ flumazenil jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie, w przypadku pacjentów z niewydolnością tego narządu zaleca się ostrożne dostosowywanie dawki leku.

4.3 Przeciwwskazania

Podawanie produktu Anexate jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie produktu Anexate jest przeciwwskazane u pacjentów, u których benzodiazepiny podano w związku z leczeniem stanu potencjalnie zagrażającego życiu (np. kontroli ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub w stanie padaczkowym).

W sytuacji mieszanego zatrucia benzodiazepinami i trójpierścieniowymi lub (i) czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, działanie toksyczne leków przeciwdepresyjnych może być maskowane przez wpływ benzodiazepin. Jeśli występują objawy ciężkiego zatrucia ze strony układu autonomicznego (antycholinergiczne), objawy neurologiczne (zaburzenia motoryczne) lub objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, wówczas nie należy podawać produktu Anexate w celu zniesienia działania benzodiazepin.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na niedostateczne dane kliniczne, produkt Anexate może być stosowany u dzieci poniżej 1 roku życia (szczególnie w sytuacji przypadkowego przedawkowania) jedynie w przypadku, gdy korzyść przewyższa ryzyko jego zastosowania.

Eliminacja leku może być wydłużona u osób z uszkodzeniem wątroby.

Nie zaleca się podawania produktu Anexate u pacjentów z padaczką, leczonych przewlekłe beznodiazepinami. Chociaż produkt Anexate sam wywiera słabe działanie przeciwdrgawkowe, to jednak przerwanie zabezpieczającego działania agonistycznego benzodiazepin u pacjentów z padaczką może spowodować wystąpienie drgawek.

U pacjentów z ciężkim urazem mózgu i (lub) zaburzeniami ciśnienia wewnątrzczaszkowego, u których zastosowano produkt Anexate w celu odwrócenia działania benzodiazepin, może dojść do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

U pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć czy korzyści z przeciwdziałania depresyjnemu wpływowi benzodiazepin na ośrodkowy układ nerwowy przeważają nad korzyściami z szybkiego wybudzenia. U niektórych pacjentów (np. z chorobami serca) utrzymywanie pewnego poziomu sedacji we wczesnym okresie pooperacyjnym, może być korzystniejsze od pełnego wybudzenia.

Należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki produktu Anexate u pacjentów z wysokim poziomem niepokoju w okresie przedoperacyjnym oraz u osób z wywiadem przewlekłych lub sporadycznych stanów lękowych.

Należy brać pod uwagę odczuwanie bólu w okresie pooperacyjnym. Po dużych zabiegach zalecane jest utrzymywanie umiarkowanego poziomu sedacji.

Nie zaleca się stosowania produktu Anexate w leczeniu uzależnienia od benzodiazepin, jak również w leczeniu utrzymujących się objawów zespołu z odstawienia.

Działanie antagonistyczne produktu Anexate jest charakterystyczne dla benzodiazepin i nie należy się go spodziewać jeśli trudności z wybudzeniem spowodowane są inną substancją. Jeśli produkt Anexate zastosowany jest w anestezjologii pod koniec operacji, w pierwszej kolejności musi nastąpić zniesienie zwiótczenia mięśni. Ze względu na to, że czas działania produktu Anexate jest krótszy od czasu działania benzodiazepin, działanie sedacyjne benzodiazepin może powrócić po ustąpieniu działania produktu Anexate. Z tego powodu należy monitorować stan kliniczny pacjenta, najlepiej w oddziale intensywnej terapii, do czasu całkowitego ustąpienia działania produktu Anexate.

Pacjenci, którzy otrzymali Anexate w celu zniesienia działania sedacyjnego benzodiazepin, powinni być monitorowani w kierunku nawrotu sedacji, zaburzeń oddychania oraz pozostałych objawów działania benzodiazepin tak długo, jak utrzymuje się działanie zastosowanej benzodiazepiny.

Należy unikać szybkiego wstrzyknięcia produktu Anexate.

U pacjentów, którzy stosowali duże dawki benzodiazepin i (lub) przyjmowali benzodiazepiny długotrwale, a zakończenie leczenia nastąpiło w ciągu kilku tygodni poprzedzających podanie produktu Anexate, szybkie podanie dawki 1 mg produktu Anexate (i większej) prowadziło do wystąpienia objawów z odstawienia, jak kołatanie serca, pobudzenie, lęk, chwiejność emocjonalna, jak również umiarkowane splątanie i zaburzenia czuciowe.

U pacjentów, którzy przyjmowali benzodiazepiny długotrwale, korzyści z zastosowania produktu Anexate powinny być ocenione w kontekście ryzyka zespołu z odstawienia. Jeśli u takich pacjentów, pomimo ostrożnego dawkowania Anexate, pojawią się objawy zespołu z odstawienia należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie małych dawek benzodiazepin, podawanych dożylnie i dostosowanych w zależności od reakcji pacjenta.

Produkt Anexate powinien być stosowany ostrożnie w zatruciach mieszanych. W szczególności, gdy są to zatrucia benzodiazepinami i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi. W takich sytuacjach działanie toksyczne trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, takie jak drgawki, zaburzenia rytmu serca, łagodzone przez benzodiazepiny, mogą nasilać się po podaniu produktu Anexate.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu rozkładowi przez kci lub jest wydalany do moczu. Pozorna, całkowita objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiążę się z białkami osocza w 85 % - 87 % (ocena na podstawie badań przy stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalanie

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z organizmu poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50 % u kobiet po menopauzie) i pozostała część jest w stanie nie zmienionym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie nie zmienionym z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się z reguły w przedziale od 10 do 72 godzin. Ze względu na to, że obliczane wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, stosowanej dawki, a także czynniki, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu szybko osiadają 10 % wartości szczytowych w przecięgu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu doustnym i dożylnym. Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały i rednie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (ok. 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uwaga, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Biodostępność i farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny.

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania, jak wykazano w badaniu BM16549, w którym u większości pacjentów stwierdzono niewydolność nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2 – 3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, z całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszył się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną liczbę danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Bonviva u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2.4.14). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie jest oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być stosowany.

Pędno ü

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na pędno ü ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie pędno ci. Badania dotyczące pędno ci szczurów z kwasem ibandronowym podawanym doustnie wykazały zmniejszenie pędno ci po stosowaniu dtych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolno ü prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływem produktu na zdolno ü prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urz dze mechanicznych w ruchu.

4.8 Dziaania niepo* dane

Bezpieczestwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badawic klinicznych, kontrolowanych placebo; ; z czego ogromn wikszo ü stanowią pacjentki z pilota*owego trzyletniego badania dotyczego zama (MF 4411). We wszystkich badaniach klinicznych profil bezpieczestwa kwasu ibandronowego podawanego raz na dob w dawce 2,5 mg był podobny do placebo.

W pilota*owym dwuletnim badaniu obejmujm kobiety po menopauzie chore na osteoporoz (BM16550) wykazano podobne ogólne bezpieczestwo stosowania do *ylnych iniekcji produktu Bonviva 3 mg co 3 miesie i doustnego podawania kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dob. Całowity odsetek pacjentek, u których wystá dziaanie niepo* dane wynosi 26,0 % i 28,6 % w grupie otrzymujcej iniekcje produktu Bonviva 3 mg co 3 miesi odpowiednio po roku i dwóch latach. Wi kszo ü dziaaa niepo* danych wystpi á z nasileniem od áagodnego do umiarkowanego. Wi kszo ü przypadków dziaaa niepo* danych nie doprowadzi do przerwania leczenia.

Najcz ciej zgłaszonym dziaaniem niepo* danym był zespół grypopodobny

Zdarzenia niepo* dane uznane przez badaczy jako przyczynowo związane z przyjmowaniem produktu Bonviva zostały wymienione ponżej z zastosowaniem Klasyfikacji áków i narz dów.

Cz sto ü wyst powania zdarzenia po* danych zdefiniowano nastuj co: bardzo czsto (*1/10), cz sto (*1/100 do <1/10), niezbyt czsto (*1/1000 do <1/100) rzadko (*1/10000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10000). W obrbie ka*dej grupy o określonej cz stoci wyst powania objawy niepo* dane s wymienione zgodnie ze zmniejszajm si nasileniem.

Tabela 1. Dziaania niepo* dane produktu leczniczego wystuj ce u kobiet po menopauzie otrzymuj cych lek Bonviva 150 mg co miesi lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dob w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj uk ádu lub narz d	Cz sto	Niezbyt cz sto	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja nadwra*liwo ci	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból g áwy			
Zaburzenia oka			Zapalenie oka	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie *y zapalenie zakrzepowe *y		