

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АНЕКСАТ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Анексат®

Международное непатентованное или группировочное наименование: флумазенил

Химическое наименование: 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:

действующее вещество: флумазенил – 0,5 мг;

вспомогательные вещества: динатрия эдетат – 0,5 мг, уксусная кислота ледяная – 0,5 мг, натрия хлорид – 46,5 мг, натрия гидроксид 0,1 М раствор – q.s. до pH 4.0, вода для инъекций до 5 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие лечебные средства; антидоты.

Код АТХ

V03AB25

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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. Основной 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 у особых групп пациентов

У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения флумазенила более продолжительный (1,3 часа у пациентов с умеренными нарушениями функции печени и 2,4 часа у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени) 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 к применению

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

Анестезиология:

- выведение стационарных пациентов из общей анестезии, начатой и поддерживаемой с помощью бензодиазепинов;
- устранение седативного действия бензодиазепинов при кратковременных диагностических и терапевтических процедурах у стационарных и амбулаторных пациентов;
- устранение седации с сохранением сознания, вызванной бензодиазепинами, у детей старше 1 года.

Интенсивная терапия и ведение пациентов 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 пациента).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к флумазенилу или к любому из вспомогательных веществ.
- Анексат® противопоказан пациентам с эпилепсией, получавших в качестве дополнительной лекарственной терапии бензодиазепины.
- Тревожные состояния и суицидальные наклонности у пациентов, которые по этой причине ранее получали лечение бензодиазепинами.
- Применение меньшей дозы производного бензодиазепина короткого действия.
- Лечение бензодиазепинами для контроля потенциально опасного для жизни состояния (например, регуляции внутричерепного давления или эпилептического статуса).
- В послеоперационном периоде у пациентов, которые уже полностью пришли в сознание, но угнетающее действие опиатов на дыхание продолжается.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Данные о выделении флумазенила в грудное молоко отсутствуют.

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 бензодиазепаина и особенностей пациента.

Интенсивная терапия и ведение пациентов 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 дополнительно 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. На данный момент нет данных по эффективности и безопасности повторного введения препарата Анексат® детям в случае необходимости реседации.

Отсутствуют данные по безопасности и эффективности применения препарата Анексат® у детей в возрасте до 1 года.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Лечение пациентов с печеночной недостаточностью препаратом Анексат® следует начинать и проводить с меньших доз.

Так как флумазенил подвергается первичному метаболизму в печени, рекомендуется с осторожностью подходить к подбору дозы препарата Анексат® у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие

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

При пострегистрационном применении наблюдались реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.

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 токсических эффектов (например, судороги и аритмии) после устранения эффектов бензодиазепинов.

У пациентов, длительно получавших бензодиазепины и прекративших их прием за несколько недель до введения препарата Анексат[®], возможно развитие симптомов отмены при быстром введении препарата Анексат[®].

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

Перечисленные ниже возможные нежелательные реакции распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Частота неизвестна
Психические нарушения			чувство страха, тревоги и чувство угрозы ¹	симптомы отмены (например, возбуждение, чувство страха, эмоциональная лабильность, спутанность сознания, сенсорные дисфункции) ² , панические атаки ³ , ненормальный плач, возбуждение, агрессивные реакции ⁴

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы		головокружение, головная боль, возбуждение, тревога, нервозность, бессонница, парестезия (нарушение чувствительности, гипестезия), эмоциональная лабильность (плаксивость, деперсонализация, эйфория, дисфория, депрессия, паранойя)	нарушение концентрации внимания, делирий, судороги, сонливость	
Нарушения со стороны органа зрения		нечеткое зрение, нарушение зрения (диплопия, дефект полей зрения)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			преходящее снижение слуха, гиперакузия, шум в ушах	
Нарушения со стороны сердца		сердцебиение		
Нарушения со стороны сосудов		дилатация кожных сосудов, ощущения «приливов»	транзиторное повышение артериального давления (после пробуждения) ⁵	

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка, гипервентиляция		
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота (11 %)	сухость во рту		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		потливость		покраснение кожи и гиперемия
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	атаксия (10 %)	тремор		
Общие нарушения и реакции в месте введения		боль в месте инъекции, астения, местные реакции (тромбофлебит, сыпь)		озноб

¹ после быстрого введения препарата лечение обычно не требуется

² после быстрого введения дозы 1 мг или более у пациентов, которым вводили и/или в течение недель перед введением флумазенила вводили и/или получали в течение длительного периода времени высокие дозы бензодиазепинов (см. Раздел «Особые указания»)

³ у пациентов с паническими реакциями в анамнезе

⁴ профиль нежелательных реакций у детей в целом такой же, как у взрослых. В случаях, когда флумазенил использовали для нейтрализации седативного эффекта при нахождении пациентов в полном сознании, сообщалось о возникновении ненормального плача, возбуждения и агрессивных реакций

⁵ наблюдались колебания артериального давления с изменениями частоты сердечных сокращений

Передозировка

В случае значительной передозировки следует ожидать увеличения частоты возникновения явлений, перечисленных в разделе «Побочное действие».

При комбинированной передозировке препаратом, особенно циклическими антидепрессантами, могут наблюдаться токсические эффекты (включая судороги и сердечную аритмию) вследствие нейтрализации эффекта бензодиазепина, вызванного флумазенилом.

Случаев острой передозировки флумазенила у людей очень мало.

Специфический антидот в случаях передозировки флумазенила отсутствует; однако существует возможность улучшения или нейтрализации симптомов путем медленного титрования при введении диазепама или мидазолама. Лечение должно преимущественно заключаться в общих поддерживающих мерах, включающих контроль показателей жизненно важных функций и наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Даже при внутривенном введении флумазенила в дозе 100 мг симптомов передозировки не наблюдалось.

Симптомы отмены, вызванные применением веществ, содержащих бензодиазепины, приведены в разделе «Особые указания».

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

Особую осторожность следует соблюдать при применении флумазенила в случаях комбинированной лекарственной интоксикации. Особенно в случаях интоксикации бензодиазепинами и циклическими антидепрессантами, поскольку определенные токсические эффекты, такие как судороги и сердечная аритмия, вызываемые антидепрессантами, но менее выраженные из-за одновременного приема бензодиазепинов, усиливаются при приеме флумазенила. Это особенно касается комбинированной лекарственной интоксикации три- и тетрациклическими антидепрессантами, при которой препарат Анексат® можно применять

только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (например, возникновение судорог).

Применение препарата Анексат® не рекомендуется для лечения бензодиазепиновой зависимости, а также для контроля затяжного синдрома отмены бензодиазепинов.

У пациентов с нарушением функции печени препарат Анексат® можно применять только после строгой оценки соотношения пользы и риска (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с нарушением функции печени выведение может быть замедлено.

Антагонистическое действие флумазенила направлено в первую очередь на бензодиазепины; поэтому не предполагается никакого эффекта, если снотворный эффект был вызван другими веществами. При использовании в конце терапии флумазенил не следует вводить до прекращения действия миорелаксантов (периферических миорелаксантов). Поскольку продолжительность действия флумазенила обычно короче, чем у бензодиазепинов, что может привести к новой седации, необходимо контролировать клиническое состояние пациента до исчезновения эффектов флумазенила, предпочтительно в отделении интенсивной терапии.

Пациенты, которые получали терапию флумазенилом для устранения эффекта бензодиазепа, должны находиться под наблюдением с целью выявления возобновления седации, угнетения дыхания и дальнейших остаточных эффектов, связанных с бензодиазепинами, в течение адекватного периода времени с учетом режима дозирования и продолжительности эффекта соответствующего бензодиазепа. Поскольку эффекты бензодиазепинов могут проявляться с задержкой у пациентов с основным заболеванием — печеночной недостаточностью (как описано выше), может потребоваться более длительный период наблюдения.

В случае пациентов из группы риска преимущества седации с использованием бензодиазепинов следует сопоставлять с рисками быстрого восстановления сознания. В случае пациентов (например, с сердечными заболеваниями) поддержание определенного уровня седации в раннем послеоперационном периоде может быть предпочтительнее полного сознания.

Следует избегать быстрого введения флумазенила. В случае пациентов, получавших лечение бензодиазепинами в течение длительного периода времени и/или в высоких дозах в течение недель до введения им флумазенила, быстрое введение дозы 1 мг или более приводило к увеличению частоты возникновения симптомов отмены, включая сердцебиение, возбуждение, страх, эмоциональную нестабильность, а также легкую спутанность сознания и сенсорные нарушения. Эти симптомы должны исчезнуть после медленного титрования при внутривенном введении диазепама или мидазолама.

Дозировку флумазенила следует корректировать осторожно в случае пациентов, испытывающих беспокойство в предоперационный период, или пациентов, страдающих хронической или временной тревогой.

Однако после серьезной операции следует учитывать послеоперационную боль, и в некоторых случаях может быть предпочтительнее поддержание легкой седации у пациентов.

В случае пациентов с хроническими заболеваниями, получавшими лечение высокими дозами бензодиазепинов, преимущества применения флумазенила следует тщательно сопоставлять с рисками возникновения симптомов отмены. Если, несмотря на осторожное дозирование, возникают симптомы отмены, при необходимости можно учитывать возможность внутривенного введения низких доз бензодиазепинов, титрование которых зависит от реакции пациента.

Не рекомендуется применять антагонисты у пациентов, страдающих эпилепсией и получающих лечение бензодиазепинами на протяжении долгого времени. Хотя флумазенил характеризуется небольшим собственным спазмолитическим эффектом, внезапное подавление защитного эффекта антагониста бензодиазепина может вызвать судороги у пациентов с эпилепсией.

У пациентов с тяжелыми травмами головного мозга (и/или нестабильным внутричерепным давлением), которые получали терапию флумазенилом с целью противодействия эффекта бензодиазепинов, может развиваться повышенное внутричерепное давление.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на обычную дозу (0,3–0,6 мг флумазенила), что эквивалентно 0,16 ммоль натрия на 1 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

Дозы, превышающие 0,6 мг флумазенила, содержат более 1 ммоль натрия (23 мг). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия. Доза в 1 мг флумазенила содержит 36,7 мг натрия, что составляет примерно 1,9 % от максимальной суточной нормы натрия в 2 г, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для взрослого человека.

Флумазенил можно назначать детям в возрасте до 1 года только в том случае, если риск для пациента (в частности, в случае случайной передозировки) будет соотнесен с пользой лечения. 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 способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 0,5 мг/5 мл.

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

5 ампул помещают в картонный поддон с перегородками, который вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, снабженную защитой от первого вскрытия в виде полукруглого перфорированного клапана на длинной стороне крышки, приклеенного к такой же перфорированной боковой части коробки. Клапан нажимают для первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ, Германия

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germany

Производитель

Сенекси, Франция

Cenexi, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher, Fontenay sous Bois, 94120, France

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ООО «ФАРМАГЕЙТ»

127322, г. Москва, ул. Яблочкова, д. 23-2-20

Тел.: +7 495 991 91 71

Электронная почта: farmageit@mail.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2025 № 27107
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)