

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FLUMAZENIL 0,1 mg/mL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV lenta e infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	0,1 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 ampolletas de vidrio ámbar con 5 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD., DAMAN, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-15-212-V03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de diciembre de 2015
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Flumazenil	0,1 mg/mL*
*(Se adiciona un 5% de exceso)	
Metilparabeno	
Propilparabeno	
Cloruro de sodio	
Edetato disódico	
Ácido acético	
Hidróxido de sodio	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No refrigerar.

### Indicaciones terapéuticas:

Pacientes Adultos :

FLUMAZENIL INYECCIÓN está indicado para la inversión completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas en casos donde la anestesia general ha sido inducida y/o mantenida con benzodiazepinas, donde la sedación ha sido producida con benzodiazepinas para los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos, y para el control de la sobredosis de benzodiazepina.

Pacientes Pediátricos (de 1 a 17 años de edad) :

FLUMAZENIL INYECCIÓN está indicado para la reversión de la sedación consciente inducida con benzodiazepinas.

FLUMAZENIL INYECCIÓN está indicado para la inversión parcial o completa de los efectos sedantes centrales de las benzodiazepinas. Por lo tanto, se puede utilizar en la anestesia y en el cuidado intensivo en las siguientes situaciones:

Terminación de la anestesia general inducida y/o mantenida con Benzodiazepinas; reversión de la sedación por benzodiazepinas en diagnósticos exactos y procedimientos de terapéuticos; para el diagnóstico y/o manejo de sobredosis de benzodiazepinas intencional o accidental.

**Contraindicaciones:**

FLUMAZENIL INYECCION está contraindicado:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a flumazenil o benzodiazepinas.

En pacientes epilépticos que han estado recibiendo tratamiento con benzodiazepinas durante un período prolongado. La supresión brusca del efecto protector de las benzodiazepinas puede inducir convulsiones en pacientes epilépticos.

En pacientes que presenten síntomas de sobredosis grave con antidepresivo cíclico.

Pacientes que han recibido una benzodiazepina para una condición potencialmente peligrosa para la vida (por ejemplo, la presión intracraneal).

**Precauciones:**

Retorno de la Sedación:

Se supone que FLUMAZENIL INYECCIÓN mejore el estado de alerta de los pacientes que se recuperan de un procedimiento que implica la sedación o anestesia con benzodiazepinas, pero no debe ser sustituido por un período adecuado de seguimiento después del procedimiento. La disponibilidad de FLUMAZENIL INYECCIÓN no reduce los riesgos asociados con el uso de dosis altas de benzodiazepinas para la sedación.

INYECCIÓN:

La re sedación es menos probable en los casos donde FLUMAZENIL INYECCIÓN se administra para revertir una dosis baja de una benzodiazepina de corta- actividad (< 10 mg de midazolam). Es más probable en los casos donde una dosis única alta o acumulativa de una benzodiazepina ha sido administrada en el curso de un procedimiento largo, junto con agentes bloqueantes neuromusculares y múltiples agentes anestésicos.

La re sedación profunda se observó en 1 % a 3 % de los pacientes adultos en los estudios clínicos. En las situaciones clínicas donde la re sedación debe ser prevenida en pacientes adultos, los médicos pueden repetir la dosis inicial (hasta 1 mg de FLUMAZENIL INYECCIÓN administrado a 0,2 mg/min) a 30 minutos y, posiblemente, de nuevo a los 60 minutos. Este esquema de dosificación, aunque no se ha estudiado en ensayos clínicos, fue eficaz en la prevención de la re sedación en un estudio farmacológico en voluntarios normales.

El uso de FLUMAZENIL INYECCIÓN para revertir los efectos de las benzodiazepinas utilizadas para la sedación consciente se ha evaluado en un ensayo clínico abierto que incluyó a 107 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 1 y 17 años. Este estudio sugiere que los pacientes pediátricos que han quedado totalmente despiertos después del tratamiento con flumazenil pueden experimentar una recurrencia de la sedación, especialmente en pacientes más jóvenes (edades de 1 a 5). La re sedación se encontró en 7 de 60 pacientes quienes estuvieron completamente alerta 10 minutos después del inicio de la administración de FLUMAZENIL INYECCIÓN. Ningún paciente experimentó un retorno al nivel de partida de la sedación. El tiempo medio de re sedación fue de 25 minutos (rango: 19 a 50 minutos). La seguridad y eficacia de la administración repetida de flumazenil en pacientes pediátricos que sufren re sedación no se han establecido.

Uso en la UCI :

FLUMAZENIL INYECCIÓN se debe utilizar con precaución en la UCI a causa del aumento del riesgo de la dependencia a benzodiazepinas no reconocida en esos entornos.

FLUMAZENIL INYECCIÓN puede producir convulsiones en los pacientes físicamente dependientes de las benzodiazepinas.

La administración de FLUMAZENIL INYECCIÓN para diagnosticar sedación inducida por benzodiazepina en la UCI, no es recomendada debido al riesgo de los efectos adversos descritos anteriormente. Además, el significado pronóstico de la insuficiencia de un paciente para responder a flumazenil en casos confundidos por trastorno metabólico, lesión traumática, otros fármacos diferentes a benzodiazepinas, u otras razones no asociadas con la ocupación del receptor de benzodiazepina es desconocido.

Uso en la Sobredosis de Benzodiazepinas :

FLUMAZENIL INYECCIÓN es utilizado como un complemento, no como un sustituto para el control apropiado de las vías respiratorias, la respiración asistida, el acceso circulatorio y apoyo, la descontaminación interna por lavado y carbón, y la evaluación clínica adecuada.

Deben instituirse medidas necesarias para asegurar la vía aérea, la ventilación y el acceso intravenoso antes de la administración de flumazenil. Tras la excitación, los pacientes pueden intentar retirar los tubos endotraqueales y/o líneas intravenosas como el resultado de la confusión y agitación al despertar.

Lesiones en la cabeza:

FLUMAZENIL INYECCIÓN se debe utilizar con precaución en pacientes con lesiones en la cabeza, ya que puede ser capaz de precipitar convulsiones o alteración del flujo sanguíneo cerebral en pacientes que reciben benzodiazepinas. Debe ser usado solamente por profesionales preparados para manejar las complicaciones que puedan producirse.

Uso con Agentes Bloqueadores Neuromuscular :

FLUMAZENIL INYECCIÓN no debe ser utilizado hasta que los efectos del bloqueo neuromuscular hayan sido completamente invertidos

Uso en Pacientes Siquiátricos :

FLUMAZENIL INYECCION se ha reportado que provoca ataques de pánico en pacientes con una historia de trastorno de pánico.

Dolor en el sitio de Inyección :

Para reducir al mínimo la probabilidad de dolor o inflamación en el sitio de la inyección, FLUMAZENIL INYECCIÓN se debe administrar a través de una infusión intravenosa que fluye libremente en una vena grande. Irritación local puede ocurrir seguido a extravasación en los tejidos peri vasculares.

Empleo en la Enfermedad Respiratoria :

El tratamiento primario de pacientes con enfermedad pulmonar grave que experimentan depresión respiratoria grave debido a las benzodiazepinas debe tener un adecuado apoyo ventilatorio en lugar de la administración de FLUMAZENIL INYECCIÓN Flumazenil es capaz de revertir parcialmente alteraciones inducidas por benzodiazepina en el impulso respiratorio en voluntarios sanos, pero no ha demostrado ser clínicamente eficaz.

Empleo en la Enfermedad Cardiovascular :

FLUMAZENIL INYECCIÓN no aumentó el trabajo del corazón cuando se utilizó para revertir el efecto de benzodiazepinas en pacientes cardíacos cuando se administró a una velocidad de 0,1 mg/min en dosis totales menores a 0,5 mg, en los estudios reportados en la literatura clínica. Flumazenil por sí solo no tuvo efectos significativos sobre los parámetros cardiovasculares cuando se administran a pacientes con cardiopatía isquémica estable.

Uso en la Enfermedad Hepática :

El aclaramiento de FLUMAZENIL INYECCIÓN se redujo del 40% al 60% de lo normal en los pacientes con enfermedad hepática leve a moderada y a un 25% de lo normal en pacientes con disfunción hepática grave. Aunque la dosis de flumazenil utilizada para la neutralización inicial de los efectos de benzodiazepina no se ve afectada, dosis repetidas de la droga deben reducir in tamaño y frecuencia la enfermedad del hígado.

Uso en pacientes Alcohol - Drogas dependientes:

FLUMAZENIL INYECCIÓN se debe utilizar con precaución en pacientes con alcoholismo y con dependencias a otras drogas, debido a la mayor frecuencia de tolerancia y dependencia de benzodiazepina observada en estas poblaciones de pacientes.

FLUMAZENIL INYECCIÓN no se recomienda ya sea como un tratamiento para la dependencia de benzodiazepina o para el control de los síndromes de abstinencia benzodiazepínicos prolongados, ya que tal uso no ha sido estudiado.

La administración de flumazenil puede precipitar la abstinencia de benzodiazepinas en los animales y el hombre. Esto se ha observado en voluntarios sanos tratados con dosis terapéuticas de lorazepam oral hasta 2 semanas quienes exhibían efectos tales como los sofocos, agitación y temblor cuando se trataron con dosis acumulativas de hasta 3 mg de dosis de flumazenil.

Similares experiencias adversas sugestivas de la precipitación de la abstinencia de benzodiazepinas por flumazenil se han producido en algunos pacientes adultos en ensayos clínicos. Estos pacientes tenían un síndrome de corta duración caracterizado por mareos, confusión leve, labilidad emocional, agitación (con signos y síntomas de la ansiedad), y distorsiones sensoriales leves. Esta respuesta relacionada con la dosis, es más común en dosis superiores a 1 mg, casi nunca el tratamiento es necesario más que la tranquilidad, y por lo general suele ser corta duración. Cuando fue necesario, estos pacientes (5 a 10 casos) fueron tratados con éxito con dosis habituales de un barbitúrico, una benzodiazepina, u otro fármaco sedante.

Los médicos deben asumir que la administración de flumazenil puede desencadenar síndromes de abstinencia dosis- dependientes en pacientes con dependencia física establecida a benzodiazepinas y puede complicar el manejo de los síndromes de abstinencias al alcohol, barbitúricas y sedantes con tolerancia cruzada.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

El uso de flumazenil inyección ha sido asociado a la aparición de convulsiones.

Estos son más frecuentes en los pacientes que han estado en un largo período de sedación por benzodiazepinas o en casos de pacientes que presenten síntomas graves por sobredosis de antidepresivos cíclico.

Los médicos deben individualizar la dosificación de flumazenil inyección y estar preparados para controlar las convulsiones.

#### **Riesgo de Convulsiones**

La inversión de los efectos de benzodiazepina puede estar asociada con la aparición de convulsiones en ciertas poblaciones de alto riesgo. Los posibles factores de riesgo de convulsiones incluyen: importante abstinencia de drogas sedante-hipnótico simultánea, el tratamiento reciente con dosis repetidas de benzodiazepinas parenterales, sacudidas mioclónica o convulsiones previas a la administración de flumazenil en los casos de sobredosis o intoxicación por antidepresivos cíclicos concurrente.

FLUMAZENIL INYECCIÓN no se recomienda en los casos de intoxicación grave por antidepresivos cíclicos, manifestada por alteraciones motoras (temblores, rigidez, convulsiones focales), arritmia (QRS ancho, arritmia ventricular, bloqueo cardíaco), signos

anticolinérgicos (midriasis, mucosa seca, hipo peristaltismo) y colapso cardiovascular en la presentación. En tales casos, FLUMAZENIL INYECCIÓN debe ser retenido y el paciente debe permanecer sedado (con soporte ventilatorio y circulatorio, según sea necesario) hasta que los signos de toxicidad antidepresivos hayan disminuido. El tratamiento con FLUMAZENIL INYECCIÓN no tiene ningún beneficio conocido para los pacientes gravemente enfermos por sobredosis diversa más que revertir la sedación y no debe ser utilizado en los casos donde las convulsiones (por cualquier causa) son probables.

La mayoría de las convulsiones asociadas con la administración de flumazenil requieren tratamiento y se han controlado con éxito con benzodiazepinas, fenitoína o barbitúricos. Debido a la presencia de flumazenil, pueden ser requeridas dosis superiores a la dosis usual de benzodiazepinas.

#### Hipoventilación :

Los pacientes que han recibido FLUMAZENIL INYECCIÓN para la inversión de los efectos de benzodiazepina (después de la sedación consciente o anestesia general) deben ser controlados por la re sedación, depresión respiratoria u otros efectos residuales de benzodiazepina durante un período apropiado (hasta 120 minutos) basándose en la dosis y la duración del efecto de la benzodiazepina empleada.

Esto es debido a que FLUMAZENIL INYECCIÓN no ha sido reconocido en pacientes como un tratamiento eficaz para la hipoventilación debido a la administración de benzodiazepinas. En voluntarios masculinos sanos, FLUMAZENIL INYECCIÓN es capaz de revertir la depresión inducida por benzodiazepina de las respuestas ventilatorias a la hipercapnia e hipoxia después de una benzodiazepina sola. Sin embargo, la depresión, puede volver a ocurrir debido a que los efectos ventilatorios de dosis típicas de FLUMAZENIL INYECCIÓN (1 mg o menos) pueden desaparecer antes de los efectos de diversas benzodiazepinas. Los efectos de FLUMAZENIL INYECCIÓN sobre la respuesta ventilatoria tras la sedación con una benzodiazepina en combinación con un opioide son incompatibles y no se han estudiado adecuadamente. La disponibilidad de flumazenil no disminuye la necesidad de la rápida detección de la hipoventilación y la posibilidad de intervenir eficazmente mediante el establecimiento de una vía aérea y ventilación asistida.

#### **Efectos indeseables:**

Flumazenil es generalmente bien tolerado. En el uso posoperatorio, se observan náuseas y / o vómitos, particularmente si los opiáceos también se han empleado. También se ha observado rubor. Si los pacientes se despiertan demasiado rápido, pueden ponerse nerviosos, ansiosos o temerosos. También pueden ocurrir aumentos transitorios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Dosis excesivas de flumazenil y/o dosis inyectadas rápidamente pueden inducir síntomas de abstinencia de benzodiazepinas, tales como ataques de ansiedad, taquicardia, mareos y sudoración en los pacientes con tratamiento con benzodiazepinas a largo plazo.

Aunque la experiencia clínica con flumazenil es limitada, convulsiones y/o arritmias cardíacas se han observado en pacientes que son físicamente dependientes de las benzodiazepinas, y en múltiples sobredosis de drogas, particularmente en presencia de los antidepresivos tricíclicos.

Se ha reportado que Flumazenil provoca ataques de pánico en pacientes con un historial de trastornos de pánico.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas que ocurren con una incidencia >1 % :

Eventos Adversos Clínicos > 1 %	
	Frecuencia (%)

Sistema de Órgano	Eventos Adversos	Anestesia General / Sedación n = 7,365	Sobredosis de Banzodiacepina conocida o sospechosa n = 764
Sistema Nervioso Central	Agitación	0.2	5.8
	Llanto/Lágrimas	0.5	3.5
	Dolor de Cabeza	0.5	1.6
	Ansiedad/ Ansioso	0.3	1.4
	Sensibilidad		
	Ataque epiléptico/ Convulsiones	–	1.3
	Mareo	1.4	1.2
	Gastrointestinal	Nausea	4.3
Vómito		2.6	2.0
Cardiovascular	Hipertensión	0.1	1.4
	Taquicardia	0.1	1.2
Varios	Temblores/Refriado, Sensación/Escalofrios	0.5	1.2

Otros eventos adversos clinicos que ocurrieron con una incidencia de <1 % son los siguientes:

Cardiovascular: Llatidos ventriculares prematuros, arritmias, palpitaciones, bradicardia, rubor, hipotensión;

Respiratorio: Disnea, hipo apneas durante el sueño, congestión nasal, tos, asfixia subjetiva;

SNC/Neuromuscular: Rreacción de sobresalto, miedo, nerviosismo, inquietud, excitación, agresividad, ira, euforia, alucinaciones, vértigo, confusión, cansancio / somnolencia, depresión, movimiento involuntario/espontáneo, temblor, movimiento de la boca, tetania;

Gastrointestinal: sequedad de boca, hipo;

Dermatológico: Urticaria, prurito

Varios: Dolor, reacción alérgica, estrabismo, sudor;

Tolerancia Local: Dolor leve a moderado en el sitio de inyección se produjo en 2,5 % de los pacientes y se observó enrojecimiento en 1,3% de los pacientes una hora después de la administración de flumazenil.

Posología y método de administración:

Administración:

SOLO PARA USO I.V.

FLUMAZENIL INYECCION está recomendado solo para uso intravenoso. Es compatible con soluciones de dextrosa en agua 5%, lactato de Ringer y solución salina normal. Si El

FLUMAZENIL INYECCIÓN se administra dentro una jeringa o mezclado con cualquiera de estas soluciones, que deben desecharse después de 24 horas. Para esterilidad óptima, el FLUMAZENIL INYECCIÓN debe permanecer en la ampolleta hasta justo antes de su uso. Al igual que con todos los medicamentos parenterales, FLUMAZENIL INYECCIÓN deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permita.

Para minimizar la probabilidad de dolor en el sitio de la inyección, FLUMAZENIL INYECCIÓN se debe administrar a través de una infusión intravenosa de funcionamiento libre en una vena grande.

Dosis:

Reversión de la Sedación Conciente :

Pacientes adultos:

Para la reversión de los efectos sedantes de benzodiazepinas administradas para sedación consciente, la dosis inicial recomendada de FLUMAZENIL INYECCIÓN es de 0,2 mg (2 ml) administrado por vía intravenosa durante 15 segundos. Si el nivel deseado de consciencia no se obtiene después de esperar un período adicional de 45 segundos, una segunda dosis de 0,2 mg (2 ml) puede ser inyectada y repetida a intervalos de 60-segundos cuando sea necesario (hasta un máximo de 4 veces adicionales) a una dosis máxima total de 1 mg (10 ml). La dosis debe ser individualizada sobre la base de la respuesta del paciente, la mayoría de los pacientes responden a dosis de 0,6 mg a 1 mg.

En el caso de re sedación, pueden ser administradas dosis repetidas en intervalos de 20 minutos, según sea necesario. Para repetir el tratamiento, no más de 1 mg (dado como 0,2 mg /min) debe ser administrado en cualquier momento, y no más de 3 mg debe ser administrado en cualquier hora dada.

Se recomienda que FLUMAZENIL INYECCIÓN sea administrado como series de pequeñas inyecciones definidas (no como una sola inyección en bolo) para permitir que el médico controle la reversión de la sedación hasta el punto final deseado aproximado y para minimizar la posibilidad de efectos adversos.

Pacientes Pediátricos :

Para la reversión de los efectos sedantes de las benzodiazepinas administradas para la sedación consciente en los pacientes pediátricos mayores de 1 año de edad, la dosis inicial recomendada es de 0,01 mg / kg (hasta 0,2 mg) administrado por vía intravenosa durante 15 segundos. Si el nivel deseado de consciencia no se obtiene después de esperar un período adicional de 45 segundos, inyecciones adicionales de 0,01 mg / kg (hasta 0,2 mg) se pueden administrar y repetir intervalos de 60-segundos cuando sea necesario (hasta un máximo de 4 veces más) a una dosis total máxima de 0,05 mg/kg o 1 mg, la que sea menor. La dosis debe individualizarse según la respuesta del paciente.

Se recomienda que FLUMAZENIL INYECCIÓN sea administrado como series de pequeñas inyecciones definidas (no como una sola inyección en bolo) para permitir al médico controlar la reversión de la sedación hasta el punto final deseado aproximado y para minimizar la posibilidad de efectos adversos.

La seguridad y la eficacia de FLUMAZENIL INYECCIÓN en la reversión de la sedación consciente en los pacientes pediátricos menores de 1 año no se han establecido.

Reversión de la Anestesia General en Pacientes Adultos:

Para la reversión de los efectos sedantes de las benzodiazepinas administrada para la anestesia general, la dosis inicial recomendada de FLUMAZENIL INYECCIÓN es de 0,2 mg (2 ml) administrado por vía intravenosa durante 15 segundos. Si el nivel deseado de consciencia no se obtiene después de esperar un período adicional de 45 segundos, una nueva dosis de 0,2 mg (2 ml) puede administrarse y repetirse a intervalos de 60-segundos

cuando sea necesario (hasta un máximo de 4 veces adicionales) a una dosis máxima total de 1 mg (10 ml). La dosis debe ser individualizada sobre la base de la respuesta del paciente, la mayoría de los pacientes responden a dosis de 0,6 mg a 1 mg.

En el caso de re sedación, pueden ser administradas dosis repetidas en intervalos de 20 minutos, según sea necesario. Para repetir el tratamiento, no más de 1 mg (dado como 0,2 mg / min) se debe administrar en cualquier momento, y no más de 3 mg debe ser administrada en cualquier hora.

Se recomienda que FLUMAZENIL INYECCIÓN sea administrado como series de pequeñas inyecciones definidas (no como una sola inyección en bolo) para permitir que el médico controle la reversión de la sedación hasta el punto final deseado aproximado y para minimizar la posibilidad de efectos adversos.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se ha estudiado de manera específica la interacción con depresores del sistema nervioso que no sean las benzodiazepinas, sin embargo, no se observaron interacciones perjudiciales cuando FLUMAZENIL INYECCIÓN se administró después de narcóticos, anestésicos inhalatorios, relajantes musculares y relajantes musculares antagonistas administrados junto con sedación o anestesia.

Precaución especial es necesaria cuando se utiliza FLUMAZENIL INYECCIÓN en caso de sobredosis mixta de drogas ya que los efectos tóxicos (como convulsiones y arritmias cardíacas) de otros fármacos ingeridos en sobredosis (especialmente antidepresivos cíclicos) pueden surgir con la reversión del efecto de la benzodiazepina por flumazenil.

El uso de FLUMAZENIL INYECCIÓN no se recomienda en pacientes epilépticos que han estado recibiendo tratamiento con benzodiazepinas durante un período prolongado. Aunque FLUMAZENIL INYECCIÓN ejerce un ligero efecto anticonvulsivo intrínseco, su brusca supresión del efecto protector de un agonista de benzodiazepinas puede dar lugar a convulsiones en pacientes epilépticos.

FLUMAZENIL INYECCIÓN bloquea los efectos centrales de las benzodiazepinas por interacción competitiva a nivel del receptor. Los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos, en los receptores benzodiazepínicos tales como zopiclona, triazolopiridazinas y otros, también son bloqueados por FLUMAZENIL INYECCIÓN.

La farmacocinética de las benzodiazepinas no se altera en presencia de flumazenil y viceversa.

No existe interacción farmacocinética entre el etanol y el flumazenil.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo : Embarazo Categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de flumazenil en mujeres embarazadas. Flumazenil debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El uso de FLUMAZENIL INYECCIÓN para revertir los efectos de las benzodiazepinas utilizadas durante el parto no se recomienda debido a que los efectos de la droga en el recién nacido son desconocidos.

Lactancia :

No se conoce si flumazenil se excreta en la leche humana. Por esta razón, la lactancia debe suspenderse por 24 horas cuando se utiliza flumazenil durante la lactancia.

Uso Pediátrico :

La seguridad y eficacia de FLUMAZENIL INYECCIÓN han sido establecidas en pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayor. El uso de FLUMAZENIL INYECCIÓN en este grupo

de edad está apoyado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de FLUMAZENIL INYECCIÓN en adultos con datos adicionales de estudios en pacientes pediátricos no controlados, incluyendo un ensayo abierto.

La seguridad y la eficacia de FLUMAZENIL INYECCIÓN en la reversión de la sedación consciente en los pacientes pediátricos menores de 1 año no se han establecido.

La seguridad y eficacia de FLUMAZENIL INYECCIÓN no se han establecido en pacientes pediátricos para la reversión de los efectos sedantes de las benzodiazepinas utilizadas para la inducción de la anestesia general, para el tratamiento de la sobredosis, o para la reanimación del recién nacido, igual que no se han realizado estudios clínicos bien controlado para determinar los riesgos, los beneficios y las dosis a utilizar.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han reportado.

#### **Sobredosis:**

Existe una experiencia limitada en cuanto a sobredosis aguda con FLUMAZENIL INYECCIÓN.

Tratamiento de la Sobredosis:

No existe un antídoto específico para la sobredosis con FLUMAZENIL INYECCIÓN. El tratamiento de una sobredosis con FLUMAZENIL INYECCIÓN debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

La administración de bolo intravenoso de dosis en rango de 2,5 hasta 100 mg (superior a las recomendadas) de FLUMAZENIL INYECCIÓN, cuando se administró a voluntarios sanos normales en ausencia de un agonista de benzodiazepina, no produjeron reacciones adversas graves, signos o síntomas graves, o anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas a flumazenil eran una extensión de los efectos farmacológicos de la droga en la reversión de los efectos de benzodiazepina.

La reversión con una dosis excesivamente alta de FLUMAZENIL INYECCIÓN puede producir ansiedad, agitación, aumento del tono muscular, hiperestesia y posiblemente convulsiones. Las convulsiones se han tratado con barbitúricos, benzodiazepinas y fenitoína, por lo general con la pronta resolución de las crisis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Flumazenil, un derivado de imidazobenzodiazepina, antagoniza las acciones de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central. Flumazenil inhibe competitivamente la actividad en el sitio de reconocimiento en el complejo receptor GABA/benzodiazepina. Flumazenil es un agonista parcial débil en algunos modelos animales de actividad, pero su actividad agonista es poca o ninguna en el hombre.

Flumazenil no antagoniza los efectos del sistema nervioso central de los fármacos que afectan a neuronas GABA-érgicas por medio del receptor de benzodiazepina (incluyendo el etanol, los barbitúricos, o anestésicos generales) y no revierte los efectos de los opioides.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Después de la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas de flumazenil siguen un modelo de decaimiento exponencial de dos. La farmacocinética de flumazenil es proporcional a las dosis de hasta 100 mg.

Distribución :

Flumazenil se distribuye ampliamente en el espacio extravascular con una distribución inicial de vida media de 4 a 11 minutos y una vida media terminal de 40 a 80 minutos. Las concentraciones máximas de flumazenil son proporcionales a la dosis, con un volumen aparente de distribución inicial de 0,5 L / kg. El volumen de distribución en estado estacionario es de 0,9 a 1,1 L / kg. Flumazenil es una base lipófila débil. La unión a proteínas es de aproximadamente 50% y el fármaco no muestra ninguna partición preferencial en las células rojas de la sangre. La albúmina aparece en dos terceras partes unida a proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo :

Flumazenil es metabolizada completamente (99 %). Flumazenil es encontrado en la orina con muy poco cambio (<1 %). Los principales metabolitos identificados de flumazenil en la orina son el ácido libre de-etilado y su conjugado glucurónico. En los estudios preclínicos no existe evidencia de actividad farmacológica mostrada por el ácido libre de-etilado.

#### Eliminación :

La eliminación del fármaco radiomarcado es esencialmente completa en 72 horas, la radioactividad aparece en la orina en un 90 % a 95 % y en las heces en un 5 % a 10 %. El aclaramiento de flumazenil se produce principalmente por el metabolismo hepático y depende del flujo sanguíneo hepático. En estudios farmacocinéticos de voluntarios normales, el aclaramiento total osciló de 0,8 a 1,0 l/h/kg.

Los parámetros farmacocinéticos después de una infusión de 5 minutos de un total de 1 mg de FLUMAZENIL INYECCIÓN media (coeficiente de variación, intervalo):

Cmax (ng/ml)	24	(38 %, 11-43)
ABC (ng·hr/ml)	15	(22 %, 10-22)
Vss (L/kg)	1	(24 %, 0.8-1.6)
Cl (L/hr/kg)	1	(20 %, 0.7-1.4)
Vida media (min)	54	(21 %, 41-79)

#### Efectos de los alimentos:

La ingestión de alimento durante una infusión intravenosa de la droga resulta en un aumento del 50 % en el aclaramiento, muy probablemente debido al flujo sanguíneo hepático elevado que acompaña una comida.

#### Poblaciones Especiales :

##### Ancianos :

La farmacocinética de flumazenil no se modifica significativamente en los ancianos.

##### Sexo :

La farmacocinética de flumazenil no difiere entre sujetos masculinos y Femeninos.

Insuficiencia Renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) y Hemodialisis :

La farmacocinética de flumazenil no se afecta significativamente.

Pacientes con disfuncion hepatica :

Para pacientes con disfunción hepática moderada, su aclaramiento total medio se redujo de 40 % a 60 % y en pacientes con disfunción hepática severa, este disminuyó a 25 % del valor normal, en comparación con sujetos sanos emparejados por edad. Esto se traduce en una prolongación de la vida media de 1,3 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada y 2,4 horas en pacientes gravemente dañados. Se debe tener precaución con la dosis inicial y/o administración repetida a pacientes con enfermedad hepática.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Desechar cualquier remanente no utilizado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 21 de diciembre de 2015.