

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Flumazenil Richet®
Forma farmacéutica:	Inyección IV.
Fortaleza:	0,5 mg/5 mL
Presentación:	Estuche por 5 ampolletas de vidrio incoloro con 5 mL cada una..
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS RICHEL S.A., BUENOS AIRES, REPÚBLICA ARGENTINA.
Fabricante, país:	LABORATORIOS RICHEL S.A., BUENOS AIRES, REPÚBLICA ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-05-028-V03
Fecha de Inscripción:	10 de marzo de 2005
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
flumazenil	0,5 mg
Edetato disódico	
Ácido acético glacial	
Cloruro de sodio	
Hidróxido de sodio 1N	
Agua destilada para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Los efectos de Flumazenil se relacionan con su capacidad de revertir el efecto de las benzodiazepinas.

Se administra en situaciones de anestesia general y para revertir la sedación, y en sobredosis intencional o accidental

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad reconocida a la droga o a benzodiazepinas.

En pacientes que reciben benzodiazepinas para controlar una dolencia que potencialmente ponga en peligro la vida (control de la presión intracraneal o status epiléptico).

En pacientes con síntomas de sobredosis seria por antidepresivos tricíclicos.

Precauciones:

En anestesia general y para revertir la sedación:

En las dosis recomendadas es bien tolerado por los pacientes que no tienen tolerancia a (o dependencia de) las benzodiazepinas.

Las dosis de 0,2 a 1 mg a razón de 0,2 mg/min son bien toleradas por los pacientes que reciben la droga para revertir la acción de una única exposición a las benzodiazepinas en muchas situaciones clínicas. El mayor riesgo sería la reaparición de la sedación si el efecto de la benzodiazepina es más prolongado que el de Flumazenil. En estos casos puede administrarse dosis repetidas a intervalos no menores que 20 minutos. No debería administrarse más de 1 mg (a dosis de 0,2 mg/min) ni más de 3 mg en el lapso de 1 hora.

En sobredosis:

El riesgo de confusión, agitación, labilidad emocional y distorsión de las percepciones con las dosis recomendadas en los casos de sobredosis de benzodiazepinas puede ser mayor que el esperado con dosis menores y una administración más lenta. Las dosis recomendadas representan un compromiso entre un despertar lento y la necesidad de una pronta respuesta y un efecto persistente en una situación de sobredosis.

Si las circunstancias lo permiten, el médico puede elegir utilizar 0,2 ml/min para que el paciente despierte lentamente en 5 a 10 minutos, lo que puede ayudar a reducir los síntomas de la emergencia.

Cuando la sedación no se debe a benzodiazepinas, el Flumazenil no tiene efecto. Si se han alcanzado las dosis de 3 a 5 mg sin obtener respuesta clínica es probable que dosis posteriores no tengan efecto.

Pacientes con tolerancia a benzodiazepinas:

La administración de Flumazenil puede causar síntomas de abstinencia en individuos que han tomado benzodiazepinas durante un período lo suficientemente prolongado como para desarrollar cierto grado de tolerancia. En pacientes que pueden mostrar tolerancia a las benzodiazepinas ya sea por su historia clínica o por la necesidad de dosis de benzodiazepinas mayores que las habituales, la utilización de un ritmo más lento que 0,1 ml/min, o de dosis totales más bajas puede ayudar a reducir la frecuencia de confusión emergente o de agitación. En estos casos debe controlarse al paciente por la probabilidad de resedación.

Pacientes físicamente dependientes de benzodiazepinas:

Flumazenil *puede* provocar convulsiones de abstinencia en pacientes que son físicamente dependientes de las benzodiazepinas aún si esta dependencia se produjo en un período relativamente corto por dosis altas del sedante en la unidad de cuidados intensivos. El riesgo de que aparezcan convulsiones o resedación antes de que se restablezca la conciencia es alto. En estos casos debe utilizarse Flumazenil con extrema prudencia.

Resedación:

Mejora el estado de alerta en pacientes que se recuperan de un proceso que involucra sedación o anestesia debido a benzodiazepinas, pero no sustituye un adecuado período de control. La disponibilidad de Flumazenil no reduce los riesgos asociados con el uso de dosis altas de benzodiazepinas utilizadas para lograr la sedación.

Debe controlarse a los pacientes en lo referente a reaparición de la sedación, depresión respiratoria o cualquier efecto persistente o recurrente de los agonistas durante un período de tiempo adecuado después de la administración de Flumazenil. Es poco probable que se produzca nuevamente sedación después de una dosis baja de una benzodiazepina de efecto corto (< 10 mg de Midazolam). Es más probable en los casos en que se administró una dosis alta, única o acumulativa, de benzodiazepinas en el curso de un procedimiento largo, junto con bloqueantes musculares y agentes anestésicos múltiples.

Se observó la reaparición de sedación profunda en 1 a 3% de los pacientes durante los ensayos clínicos.

En las unidades de cuidado intensivo:

Debe ser usado con precaución debido al alto riesgo de dependencia no reconocida a las benzodiazepinas; puede producir convulsiones en pacientes benzodiazepina dependiente.

En sobredosis:

Flumazenil no es un sustituto de la atención de las vías respiratorias, respiración asistida, acceso y apoyo circulatorio, descontaminación interna adecuada mediante lavaje y carbón, y evaluación clínica adecuada. Deben instituirse las medidas necesarias para asegurar la vía respiratoria, la ventilación y el acceso venoso antes de comenzar la administración de Flumazenil. Al despertar los pacientes pueden intentar retirarse la sonda endotraqueal y/o las tubuladuras como consecuencia de la confusión y agitación que se produce al despertar.

Traumatismos craneales:

Debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismos craneales, pues puede causar convulsiones o alterar el flujo sanguíneo cerebral en pacientes que reciben benzodiazepinas.

Uso con agentes bloqueantes neuromusculares:

No debe utilizarse hasta que los efectos de los bloqueantes neuromusculares no hayan desaparecido.

Uso en pacientes psiquiátricos:

Puede provocar pánico en pacientes con historia de pánico.

Dolor en el sitio de inyección:

Para minimizar la posibilidad de dolor o inflamación en el sitio de inyección debe administrarse a través de una infusión intravenosa que fluya libremente en una vena gruesa. Puede presentarse irritación local cuando ocurre extravasación.

Uso en enfermedades respiratorias:

El tratamiento primario de los pacientes con enfermedad pulmonar seria, que presentan una depresión respiratoria severa causada por benzodiazepinas debería ser un apoyo ventilatorio adecuado. Flumazenil puede revertir parcialmente las alteraciones inducidas por benzodiazepinas en voluntarios sanos, pero no se ha demostrado clínicamente efectivo.

Uso en enfermedades cardiovasculares:

No aumenta el trabajo del corazón cuando se lo usa para revertir el efecto de benzodiazepinas a una velocidad de 0,1 mg/min y una dosis total menor de 0,5 mg, según informa la literatura clínica. Flumazenil solo no tiene un efecto significativo sobre los parámetros cardiovasculares cuando se lo administra a pacientes con enfermedad isquémica congestiva estable.

Uso en enfermedades hepáticas:

El clearance de Flumazenil se reduce a un 40-60% del normal cuando se administra a pacientes con disfunción hepática leve a moderada y a 25% del normal en pacientes con disfunción hepática severa. Mientras que la dosis inicial usual de Flumazenil no se modifica, las dosis subsiguientes deberán reducirse en tamaño o frecuencia.

Uso en pacientes alcohol o droga dependientes:

Flumazenil debería emplearse con precaución en pacientes con alcoholismo o droga dependencia, pues en estos pacientes se observa un incremento frecuente de la tolerancia a las benzodiazepinas. No se lo recomienda ni en el tratamiento de dependencia a las benzodiazepinas ni en los síndromes de abstinencia de benzodiazepinas prolongados. La administración de Flumazenil puede provocar los síntomas de abstinencia en los animales y en el hombre.

Esta respuesta estaba relacionada con la dosis y raramente requirió tratamiento, y cuando éste fue necesario, se los trató exitosamente con dosis usuales de barbituratos, benzodiazepinas u otras drogas sedantes.

Riesgo de convulsiones:

Al revertir el efecto de las benzodiazepinas pueden aparecer convulsiones en ciertos individuos con alto riesgo. Se consideran posibles factores de riesgo: supresión concomitante de sedantes hipnóticos mayores, administración reciente de dosis repetidas de benzodiazepinas parenterales, mioclonía o convulsiones previas a la administración de Flumazenil en caso de sobredosis, envenenamiento concurrente con antidepresivos tricíclicos.

No se recomienda su administración en casos de envenenamiento severo por antidepresivos cíclicos, que se manifiesten por anormalidades motoras, signos anticolinérgicos y colapso cardiovascular. En estos casos se suspenderá el Flumazenil y el enfermo permanecerá sedado, con apoyo ventilatorio o circulatorio si los necesita, hasta que hayan cedido los síntomas de toxicidad antidepresiva.

Gran parte de las convulsiones asociadas con la administración de Flumazenil *requieren* tratamiento y se han contrastado con éxito con benzodiazepinas, fenitoína o barbituratos. Debido a la presencia de Flumazenil se requieren dosis altas de benzodiazepinas.

Hipoventilación:

Pacientes que reciben Flumazenil *para* revertir el efecto de benzodiazepinas (después de la sedación o la anestesia general) deben ser controlados con referencia a reedación, depresión respiratoria, u otros efectos residuales de las benzodiazepinas por lo menos durante 120 minutos. Esto se debe a que no ha sido establecido que Flumazenil sea efectivo en el tratamiento de la hipoventilación debida a benzodiazepinas. Debe estar atento a la necesidad de intervenir estableciendo la vía aérea y asistiendo la ventilación. Flumazenil no revierte totalmente los problemas post-operatorios de las vías aéreas o la insuficiencia ventilatoria por benzodiazepinas.

Los casos de sobredosis deben monitoriarse siempre, hasta que los pacientes estén estables y sea poco probable una reedación.

Uso en pacientes ambulatorios:

Los efectos del Flumazenil *pueden* ser más cortos que la eliminación de benzodiazepinas de acción prolongada. En general si el paciente no muestra signos de sedación dentro de las dos horas después de la dosis de 1 mg de Flumazenil es poco probable que aparezca una reedación posterior. Debe controlarse al paciente durante un período suficiente cuando se hayan utilizado benzodiazepinas de larga duración (tales como Diazepam) o dosis altas de benzodiazepinas de corta duración (tales como > 10 mg de Midazolam).

Es importante realizar un cuestionario cuidadoso del paciente en lo referente a la ingestión de benzodiazepinas, alcohol y sedantes cuando se planifique cualquier procedimiento en el que se administrará Flumazenil, debido al aumento del riesgo de reacciones adversas en estos casos.

Si bien los pacientes están despiertos y concientes después de la administración de Flumazenil, es conveniente advertirles que se abstengan de realizar actividades que requieran alerta mental, como conducir vehículos o manejar máquinas peligrosas durante las 24 horas siguientes, puesto que puede reaparecer el efecto de las benzodiazepinas ingeridas o administradas anteriormente.

La administración de Flumazenil para contrarrestar el efecto de benzodiazepinas en pacientes con traumatismos craneales severos o presión intracraneal inestable puede provocar un aumento de la presión intracraneal.

NO SE RECOMIENDA SU USO EN PACIENTES EPILÉPTICOS TRATADOS CON BENZODIAZEPINAS DURANTE UN TIEMPO PROLONGADO. Aunque Flumazenil posee un efecto anticonvulsivante intrínseco leve, la supresión brusca del efecto protector de un agonista de las benzodiazepinas puede provocar convulsiones en pacientes epilépticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los efectos adversos de Flumazenil *están* relacionados con su capacidad de revertir el efecto de las benzodiazepinas. La utilización de dosis mínima efectiva es bien tolerada por muchos pacientes pero puede complicar el tratamiento de otros que son físicamente dependientes de las benzodiazepinas o de los que dependen del efecto terapéutico de las mismas (tal como la supresión de convulsiones en las sobredosis de antidepresivos cíclicos).

En los pacientes de alto riesgo es importante administrar la menor dosis efectiva que sea posible. El esperar 1 minuto entre dosis individuales como se aconseja para los pacientes en general, puede ser muy corto para los pacientes de alto riesgo.

El efecto máximo de Flumazenil tarda en producirse 6 a 10 minutos para una dosis individual. En estos casos debería administrarse Flumazenil *más* lentamente.

El uso de Flumazenil *ha* sido asociado con la aparición de convulsiones, esto es más frecuente en pacientes que reciben benzodiazepinas para una sedación prolongada o en casos de sobredosis importante de antidepresivos tricíclicos.

La dosis de Flumazenil *debe* ser individual y el médico debe tener en cuenta la posible aparición de convulsiones.

Efectos indeseables:

El efecto adverso más común son las convulsiones, sobre todo en pacientes que recibían benzodiazepinas para controlar las convulsiones o que habían ingerido dosis altas de benzodiazepinas.

En ensayos clínicos controlados, dos pacientes de 446 tratados con Flumazenil por sobredosis de benzodiazepinas desarrollaron disritmias cardíacas.

En ensayos clínicos controlados realizados sobre 1875 individuos, las reacciones adversas más comunes (3 a 9%) fueron mareos, dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza y visión borrosa.

En todo el cuerpo: Fatiga (astenia, malestar), dolor de cabeza, molestias en el sitio de inyección (tromboflebitis, anormalidades en la piel, rash).

Sistema cardiovascular: vasodilatación cutánea (sudoración, calor, llamaradas de calor).

Sistema digestivo: Náuseas y vómitos (11 %).

Sistema nervioso: agitación (ansiedad, nerviosidad, sequedad de boca, temblor, palpitations, disnea, insomnio, hiperventilación); mareos (vértigo, ataxia) (10 %), labilidad emocional (llanto anormal, despersonalización, euforia, depresión, disforia, paranoia).

Sensoriales: Visión anormal (defectos en el campo visual, diplopia), parestesias (sensación anormal, hipoestesia).

En pacientes que habían ingerido grandes cantidades de drogas no benzodiazepínicas, generalmente antidepresivos cíclicos, o con enfermedades serias subyacentes, se presentaron muertes.

Posología y modo de administración:

Debe ser administrado por vía intravenosa.

Es compatible con solución de dextrosa 5% en agua, solución de Ringer lactato y solución salina normal. Una vez extraída de la ampolla, o mezclada con las soluciones mencionadas debe utilizarse dentro de las 24 horas.

Se recomienda individualizar la dosis basándose en la respuesta del paciente. Para minimizar el dolor en el sitio de inyección, puede administrarse con una solución endovenosa en una vena gruesa.

Los pacientes deben tener libre la vía respiratoria y el acceso venoso antes de comenzar la administración de la droga y deben ser despertados gradualmente.

En anestesia general o para revertir la sedación:

Para revertir el efecto sedante de las benzodiazepinas administradas como sedante o en anestesia general, se recomienda una dosis inicial de 0,2 mg de Flumazenil (2 ml) administrados por vía intravenosa en un período de 15 segundos. Si no se obtiene el nivel de conciencia deseado en los 45 segundos siguientes, puede inyectarse una nueva dosis de 0,2 mg (2 ml) y repetirla con intervalos de 60 segundos como sea necesario. (Hasta un máximo de 4 tiempos adicionales) para totalizar una dosis máxima de 1 mg (10 ml).

Muchos pacientes responden a dosis de 0,6 mg a 1 mg.

Si se advierte que vuelve a producirse sedación, se pueden administrar nuevas dosis con intervalos de 20 minutos. No deben administrarse en ningún caso dosis superiores a 1 mg, a razón de 0,2 mg/min, y no deberían administrarse más de 3 mg en un lapso en una hora.

Se recomienda la administración de dosis pequeñas y repetidas, en lugar de una administración en bolo, para permitir al profesional controlar el grado de sedación residual al aproximarse al estado de conciencia deseado, minimizando la posibilidad de presentación de efectos adversos.

En sobredosis de benzodiazepinas:

En el tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas, conocida o sospechada se recomienda una dosis intravenosa inicial de 0,2 mg (2 ml) en 30 segundos.

Si después de 30 segundos no se ha alcanzado el nivel de conciencia deseado puede administrarse una nueva dosis de 0,3 mg (3 ml) en 30 segundos. Con 1 minuto de intervalo pueden administrarse dosis posteriores de 0,5 mg (5 ml) en 30 segundos hasta una dosis acumulativa total de 3 mg.

Casi todos los pacientes con sobredosis de benzodiazepinas responden a dosis acumulativas de 1 a 3 mg de Flumazenil y probablemente dosis más altas que 3 mg no producirán efectos adicionales. En raras ocasiones, pacientes que demuestran una respuesta parcial a 3 mg requieren dosis adicionales, hasta un total de 5 mg, administrados lentamente de la misma manera. Si un paciente no ha respondido en 5 minutos a una dosis total acumulativa de 5 mg es probable que la causa de la sedación no sea una benzodiazepina y que la administración adicional de Flumazenil no produzca el efecto deseado.

De producirse nuevamente sedación, pueden administrarse dosis repetidas con 20 minutos de intervalo. No deberían en ningún caso administrarse dosis mayores que 1 mg dado como 0,5 mg/min, ni más de 3 mg en una hora.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Flumazenil bloquea los efectos centrales de las benzodiazepinas por interacción competitiva a nivel de los receptores. También bloquea el efecto producido por los agonistas no benzodiazepínicos como zopiclona, triazolopiridazinas y otras, a nivel de los receptores de las benzodiazepinas.

No modifica la farmacocinética de las benzodiazepinas.

No se ha profundizado el estudio de su interacción con otros depresores del sistema nervioso central que no sean las benzodiazepinas, sin embargo no se encontraron interacciones deletéreas cuando se administró Flumazenil después de narcóticos, anestésicos para inhalación, relajantes musculares y antagonistas de los relajantes musculares administrados conjuntamente con sedantes o anestésicos.

Se recomienda especial precaución cuando se administra Flumazenil en casos de sobredosis de mezclas de drogas, puesto que los efectos tóxicos de otras drogas, especialmente antidepresivos cíclicos (tales como convulsiones y disritmias cardíacas) pueden surgir al revertirse el efecto de las benzodiazepinas por el Flumazenil.

Uso en embarazo y lactancia:

Aún cuando los estudios en animales tratados con Flumazenil a dosis alta no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogénesis, debe tenerse en cuenta la norma general de no administrar fármacos durante los primeros meses del embarazo, excepto en casos de absoluta necesidad.

Aunque la administración de Flumazenil no está contraindicada en la lactancia, se recomienda utilizarla sólo en casos de emergencia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

Puede ocasionar mareos (vértigo, ataxia), Visión anormal (defectos en el campo visual, diplopia), por lo que los pacientes no se deben conducir vehículos u operar maquinarias donde una disminución de la atención pueda originar accidentes.

Sobredosis:

No se han descrito síntomas de sobredosis aún con dosis altas (100 mg por vía intravenosa), pero pueden presentarse los síntomas de abstinencia imputables al agonista. En estos casos, se utilizará la posología habitual.

Propiedades farmacodinámicas:

Flumazenil es una imidazobenzodiazepina que actúa como antagonista específico de las benzodiazepinas, bloqueando por inhibición competitiva los efectos ejercidos sobre el sistema nervioso central por las sustancias actuantes sobre los receptores benzodiazepínicos administrados en situaciones de anestesia, sedación y sobredosificación intencional o accidental.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Seguido de la administración IV es exteriormente metabolizado en el hígado a la forma inactiva la cual es excretada predominantemente por la orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente 40-80 minutos. En pacientes con función hepática disminuida con prolongación de la vida media.

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

Una vez extraída de la ampolla, o mezclada con las soluciones mencionadas en el ítem X debe utilizarse dentro de las 24 horas.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 31 de diciembre de 2016.