

A administração do flumazenil em pacientes tratados durante várias semanas com benzodiazepinas deve ser lenta pois podem surgir sintomas de retirada. Em casos de surgimento desses sintomas, deve-se administrar diazepam ou midazolam por via intravenosa, lentamente, titulando-se a dose de acordo com a resposta do paciente.

Em Unidade de Terapia Intensiva ou abordagem de inconsciência de causa desconhecida

A dose inicial recomendada é de 0,3 mg intravenosa (I.V.). Se o grau desejado de consciência não é obtido em 60 segundos, doses subsequentes de flumazenil podem ser administradas até o paciente ficar desperto ou até a dose de 2 mg. Se a sonolência retorna, tem se mostrado útil infusão de 0,1-0,4 mg/hora. A velocidade de infusão deve ser ajustada individualmente até o desejável nível de despertar.

Caso uma melhora significativa no estado de consciência e na função respiratória não é obtida após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar numa etiologia não benzodiazepínica.

Em unidade de tratamento intensivo, não se observaram sintomas de retirada quando o flumazenil foi administrado lentamente a pacientes tratados durante várias semanas com elevadas doses de benzodiazepinas. Se ocorrer sintomas inesperados, deve-se titular cuidadosamente diazepam ou midazolam de acordo com a resposta do paciente.

Crianças com idade superior a 1 ano:

Para reversão da sedação consciente induzida por benzodiazepínicos em crianças com idade superior a 1 ano, a dose inicial recomendada é de 0,01 mg/kg (até 0,2 mg) com administração intravenosa em 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for obtido após 45 segundos, nova dose de 0,01 mg/kg (até 0,2 mg) pode ser administrada e repetida em intervalos de 60 segundos (até no máximo 4 vezes mais) ou até dose total máxima de 0,05 mg/kg, ou 1mg, aquela que for menor. A dose deve ser individualizada baseada na resposta do paciente.

SUPERDOSAGEM

Mesmo quando administrado em doses de até 100 mg não foram observados sintomas de superdosagem. Quanto aos sintomas de retirada atribuídos ao agonista (vide item "Posologia e Administração").

Atenção: Quando usado em anestesiologia ao final da cirurgia, flumazenil não deve ser administrado antes do desaparecimento do efeito miorelaxante periférico.

PACIENTES IDOSOS

Devem-se seguir as orientações gerais descritas anteriormente.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO.

Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

MS - 1.0043.0890

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró
CRF-SP 19.258



EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA.
Av. Ver. José Diniz, 3465
São Paulo – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira



Eurofarma
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br
www.eurofarma.com.br

209110-00 (D) 11/06

flumazenil

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999



Solução Injetável

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável, 0,1 mg/mL. Embalagens contendo 5 ampolas com 5 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Exclusivamente para administração intravenosa.

Composição:

Cada 1 mL de solução injetável contém:

flumazenil 0,1 mg
Excipientes q.s.p. 1 mL
Excipientes: EDTA, cloreto de sódio, metilparabeno, propilparabeno, ácido acético glacial e água para injeção.

Devido ao fato deste produto ser de uso restrito a hospital ou ambulatório especializado e manipulado apenas por pessoal treinado, o item "informações ao paciente" não consta da bula e estas serão fornecidas pelo médico assistente conforme necessário.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de flumazenil é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

O flumazenil imidazo-benzodiazepina é um antagonista benzodiazepínico que bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem ao nível dos receptores benzodiazepínicos. Flumazenil não influenciou em experimentação animal, os efeitos de substâncias que não demonstram afinidades pelos receptores benzodiazepínicos como por exemplo, barbitúricos, etanol, meprobamato, GABA-miméticos e agonistas de receptores de adenosina. Entretanto, são bloqueados os efeitos de agonistas não benzodiazepínicos dos receptores benzodiazepínicos, tais como as ciclopirlononas (zopiclona, por exemplo) e as triazolopiridazinonas. Os efeitos hipnótico, sedativo e de inibição psicomotora dos benzodiazepínicos são rapidamente neutralizados após administração intravenosa (1-2 minutos) de flumazenil. Esses efeitos podem reaparecer em poucas horas, dependendo da meia-vida das substâncias benzodiazepínicas utilizadas e da relação existente entre as doses de agonista e antagonista administradas. O flumazenil é bem tolerado mesmo em doses elevadas.

Estudos toxicológicos em animais demonstraram que flumazenil apresenta baixa toxicidade sendo desprovido de atividade mutagênica.

O flumazenil pode apresentar uma fraca atividade agonista intrínseca, como por exemplo, atividade anticonvulsivante.

Em animais tratados com elevadas doses de benzodiazepínicos, por várias semanas, o flumazenil produziu sintomas de retirada. Efeito similar foi observado em humanos adultos.

Farmacocinética

A farmacocinética do flumazenil é dose-dependente até 100 mg.

Distribuição

Flumazenil, base fraca lipofílica, apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas na ordem de 50%. Cerca de dois terços ligam-se à albumina. Flumazenil é extensivamente distribuído no espaço extravascular. A concentração plasmática de flumazenil, durante a fase de distribuição, decresce com a meia-vida de 4-11 min. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,9-1,1 litros/kg.

Metabolismo

Flumazenil é extensivamente metabolizado no fígado. O ácido carboxílico é seu principal metabólito no plasma (forma livre) e na urina (forma livre e seu glucuronato). Este metabólito não apresenta atividade agonista nem antagonista de benzodiazepínicos nos testes farmacológicos.

Eliminação

Flumazenil é eliminado quase que completamente (99%) por via extra-renal. Praticamente não ocorre excreção de flumazenil inalterado na urina, sugerindo degradação completa da droga. A eliminação da droga marcada por radioatividade é essencialmente completa dentro de 72 horas, com 90-95% da radioatividade aparecendo na urina e 5-10% nas fezes.

A eliminação é rápida como mostra sua baixa meia-vida 40-80 min. O *clearance* plasmático total do flumazenil é 0,8-1,0 litros/h/kg e pode ser atribuído quase inteiramente ao *clearance* hepático.

O baixo índice de *clearance* renal sugere uma reabsorção eficaz da droga após filtração glomerular. Administração de alimentos durante uma infusão intravenosa de flumazenil resultou em aumento de 50% do *clearance*, principalmente devido ao incremento do fluxo sanguíneo hepático que acompanha a refeição

Farmacocinética em populações especiais

Em indivíduos com função hepática prejudicada, a meia-vida de eliminação do flumazenil é maior e o *clearance* sanguíneo total é menor do que em indivíduos saudáveis. A farmacocinética da droga não é significativamente afetada nos idosos, por sexo, em pacientes em hemodíalise, ou falência renal.

A meia-vida de eliminação em crianças acima de 1 ano de vida é mais variável que em adultos, em média 40 min e geralmente variando entre 20-75 min. O *clearance* e volume de distribuição, normatizado por peso corpóreo, são os mesmos que os de adultos.

Indicações

Flumazenil está indicado na reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos. Assim, é usado em anestesia e unidades de terapia intensiva nas seguintes indicações:

Em anestesiologia:

-Encerramento de anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepinas em pacientes hospitalizados.

-Neutralização do efeito sedativo dos benzodiazepínicos em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração em pacientes hospitalizados e de ambulatório.

Em terapia intensiva e manuseio de inconsciência de origem desconhecida:

-Diagnóstico e tratamento de superdosagem com benzodiazepinas.

-Determinar, nos casos de inconsciência de causa desconhecida, se a droga envolvida é uma benzodiazepina.

-Para neutralizar, especificamente, os efeitos exercidos sobre o sistema nervoso central por doses excessivas de benzodiazepinas (restabelecimento da respiração espontânea e da consciência a fim de evitar a intubação e extubação consecuentes).

CONTRA-INDICAÇÕES

O USO DESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO EM CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO FLUMAZENIL E/OU A QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO, OU EM PACIENTES QUE RECEBEM BENZODIAZEPÍNICOS PARA CONTROLE DE CONDIÇÕES QUE POTENCIALMENTE REPRESENTEM RISCO DE VIDA (EX: CONTROLE DE PRESSÃO INTRA-CRANIANA OU CONTROLE DO ESTADO EPILÉPTICO).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

CUIDADOS ESPECIAIS SÃO NECESÁRIOS QUANDO O USO DE FLUMAZENIL FOR EM CASOS DE INTOXICAÇÕES MISTAS, JÁ QUE OS EFEITOS TÓXICOS (COMO CONVULSÕES OU ARRITMIAS CARDÍACAS) DESTAS DROGAS ASSOCIADAS NA OVERDOSE (ESPECIALMENTE ANTIDEPRESSIVOS CÍCLICOS) PODEM SURTIR COM A REVERSÃO DOS EFEITOS DO BENZODIAZEPÍNICO.

O USO DE FLUMAZENIL NÃO É RECOMENDADO EM PACIENTES EPILÉPTICOS QUE RECEBEM TRATAMENTO BENZODIAZEPÍNICO POR UM PERÍODO PROLONGADO. APESAR DE FLUMAZENIL EXERCER UM LEVE EFEITO INTRÍNSECO ANTICONVULSIVANTE, A SUPRESSÃO ABRUPTA DOS EFEITOS PROTETORES DE UM AGONISTA BENZODIAZEPÍNICO PODE LEVAR A QUADROS DE CONVULSÃO EM PACIENTES EPILÉPTICOS.

PACIENTES QUE RECEBERAM FLUMAZENIL PARA REVERSÃO DOS EFEITOS DE BENZODIAZEPÍNICOS DEVEM SER MONITORADOS PARA RESSEDAÇÃO, DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA OU OUTRO EFEITO RESIDUAL DO BENZODIAZEPÍNICO, POR UM PERÍODO APROPRIADO, DEPENDENDO DA DOSE E DA DURAÇÃO DOS EFEITOS DO BENZODIAZEPÍNICO EMPREGADO.

QUANDO FLUMAZENIL FOR USADO COM BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, ESTE NÃO DEVE SER INJETADO ATÉ QUE OS EFEITOS DESTES ÚLTIMOS ESTEJAM COMPLETAMENTE REVERTIDOS. FLUMAZENIL DEVE SER USADO COM PRECAUÇÃO EM PACIENTES COM TRAUMATISMO CRANIANO EM USO DE BENZODIAZEPÍNICOS, POIS PODE DESENCADRAR CONVULSÕES OU ALTERAR O FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL.

INJEÇÕES RÁPIDAS DE FLUMAZENIL DEVEM SER EVITADAS EM PACIENTES EXPOSTOS A ALTAS DOSES E/OU POR LONGOS PERÍODOS AOS BENZODIAZEPÍNICOS, ATÉ UMA SEMANA ANTES DO USO DO FLUMAZENIL, POIS PODE DESENCADRAR SÍNDROME DA RETIRADA, INCLUINDO AGITAÇÃO,

ANSIEDADE, LABILIDADE EMOCIONAL, LEVE CONFUSÃO E DISTORSÕES SENSORIAIS (VIDE ITEM "POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO").

FLUMAZENIL NÃO É RECOMENDADO PARA O TRATAMENTO DE DEPENDÊNCIA DOS BENZODIAZEPÍNICOS, NEM PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DOS BENZODIAZEPÍNICOS.

• USO PEDIÁTRICO

FLUMAZENIL DEVE SER USADO COM CUIDADO PARA A REVERSÃO DA SEDAÇÃO CONSCIENTE EM CRIANÇAS MENORES QUE 1 ANO, PARA O TRATAMENTO DE SUPERDOSAGEM EM CRIANÇAS, PARA A RESSUSCITAÇÃO EM RECÉM-NASCIDOS, E PARA A REVERSÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DOS BENZODIAZEPÍNICOS USADOS PARA INDUÇÃO DE ANESTESIA GERAL EM CRIANÇAS.

• USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

EMBORA ESTUDOS EM ANIMAIS TRATADOS COM ALTAS DOSES DE FLUMAZENIL NÃO TENHAM REVELADO EVIDÊNCIA DE MUTAGENICIDADE, TERATOGENICIDADE OU PREJUÍZO DA FERTILIDADE, DEVE-SE OBSERVAR O PRINCÍPIO MÉDICO DE NÃO SE ADMINISTRAR MEDICAMENTOS NOS PRIMEIROS MESES DA GRAVIDEZ, EXCETO QUANDO ABSOLUTAMENTE NECESSÁRIO. A ADMINISTRAÇÃO DE FLUMAZENIL EM SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA NÃO ESTÁ CONTRA-INDICADA DURANTE A LACTAÇÃO.

• EFEITOS SOBRE A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS

EMBORA APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE FLUMAZENIL OS PACIENTES TORNEM-SE DESPERTOS E CONSCIENTES, ELES DEVEM SER ALERTADOS PARA QUE NÃO DIRIJAM NEM MANUSEIEM MÁQUINAS PERIGOSAS DURANTE AS PRIMEIRAS 24 HORAS, POIS EFEITOS DOS BENZODIAZEPÍNICOS PODEM REAPARECER.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

FLUMAZENIL BLOQUEIA OS EFEITOS CENTRAIS DAS BENZODIAZEPINAS POR INTERAÇÃO COMPETITIVA AO NÍVEL DE RECEPTOR. OS EFEITOS DE AGONISTAS NÃO BENZODIAZEPÍNICOS, TAIS COMO O ZOPICLONA, TRIAZOLOPIRIDAZINAS E OUTROS, SÃO IGUALMENTE BLOQUEADOS PELO FLUMAZENIL.

NÃO FORAM OBSERVADAS INTERAÇÕES COM OUTROS DEPRESSORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC). A FARMACOCINÉTICA DOS AGONISTAS BENZODIAZEPÍNICOS PERMANECE INALTERADA EM PRESENÇA DO FLUMAZENIL E VICE-VERSA.

NÃO HÁ INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA ENTRE FLUMAZENIL E ETANOL, MIDAZOLAM OU DIAZEPAM.

REAÇÕES ADVERSAS

O FLUMAZENIL É BEM TOLERADO EM ADULTOS E CRIANÇAS. EM ADULTOS É BEM TOLERADO MESMO QUANDO EXCEDE A DOSE RECOMENDADA.

QUEIXAS DE ANSIEDADE, PALPITAÇÕES E MEDO FORAM OBSERVADAS APÓS INJEÇÃO RÁPIDA DE FLUMAZENIL. ESTES EFEITOS INDESEJÁVEIS GERALMENTE NÃO NECESSITAM DE TRATAMENTO ESPECÍFICO.

HÁ RELATOS DE CRISE CONVULSIVA EM PACIENTES EPILÉPTICOS OU COM SEVERO PREJUÍZO DA FUNÇÃO HEPÁTICA, PARTICULARMENTE APÓS LONGO PERÍODO DE TRATAMENTO COM BENZODIAZEPÍNICOS OU EM CASO DE INTOXICAÇÕES MISTAS.

EM CASO DE INTOXICAÇÃO MISTA, PRINCIPALMENTE COM ANTIDEPRESSIVO CÍCLICO, EFEITOS TÓXICOS (COMO CONVULSÕES E ARRITMIA CARDÍACA) PODEM SURTIR NA REVERSÃO DOS EFEITOS DOS BENZODIAZEPÍNICOS PELO FLUMAZENIL.

SINTOMAS DE SÍNDROME DE RETIRADA PODEM OCORRER APÓS INJEÇÃO RÁPIDA DE FLUMAZENIL EM PACIENTES SUBMETIDOS A LONGOS TRATAMENTOS COM BENZODIAZEPÍNICOS NAS SEMANAS ANTERIORES.

HÁ CASOS DE ATAQUE DE PÂNICO COM O USO DE FLUMAZENIL EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE SÍNDROME DO PÂNICO.

EM ALGUNS CASOS FORAM RELATADAS OCORRÊNCIAS DE NÁUSEA E/OU VÔMITOS DURANTE O USO EM ANESTESIOLOGIA. NENHUMA ALTERAÇÃO DE FUNÇÃO HEPÁTICA OU RENAL FOI OBSERVADA.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Flumazenil deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa por anestesiologista ou médico experiente. Flumazenil pode ser administrado por infusão intravenosa (I.V.) diluído em solução de glicose a 5%, Ringer Lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, concomitantemente com outros procedimentos de reanimação. Se o flumazenil for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções anteriormente citadas, deve ser descartado em 24 horas. A dose deve ser titulada para obter-se o efeito desejado.

Em anestesiologia:

A dose inicial recomendada é de 0,2 mg administrada por via intravenosa (I.V.) em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não é obtido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1 mg) pode ser administrada. Doses subsequentes (0,1 mg) podem ser repetidas a intervalos de 60 segundos, se necessário, até a dose total de 1 mg. A dose usual é de 0,3-0,6 mg, mas a necessidade individual pode variar, dependendo da dose e duração dos efeitos do benzodiazepínico administrado e das características do paciente.