

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Flumazenilo Fresenius Kabi 0,1 mg/ml solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mL contém 0,1 mg de flumazenilo.

1 ampola com 5 mL contém 0,5 mg de flumazenilo.

1 ampola com 10 mL contém 1 mg de flumazenilo.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ampola de 5 mL contém 0,80 mmol (ou 18,5 mg) de sódio.

Cada ampola de 10 mL contém 1,61 mmol (ou 37 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

Concentrado para solução para perfusão.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Flumazenilo está indicado para a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos das benzodiazepinas sobre o Sistema Nervoso Central. Está, portanto, indicado na anestesia e nos cuidados intensivos das seguintes situações:

Na anestesia

- Suspensão dos efeitos hipnosedativos da anestesia geral induzida e/ou mantida pelas benzodiazepinas em doentes hospitalizados.
- Reverter a sedação pelas benzodiazepinas em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração, em doentes de ambulatório e doentes hospitalizados.
- Para reverter a sedação consciente induzida por benzodiazepinas em crianças com idade > 1 ano.

Em situações de cuidados intensivos

- Para anular especificamente os efeitos centrais de Benzodiazepinas, com a finalidade de restabelecer a respiração espontânea.
- Para diagnóstico e tratamento de intoxicações ou sobredosagem causada por benzodiazepinas ou principalmente por benzodiazepinas.

4.2 Posologia e modo de administração

O flumazenilo deve ser administrado intravenosamente por um anestesista ou médico com experiência.

O flumazenilo pode ser administrado como perfusão (ver 6.6).

O flumazenilo pode ser usado concomitantemente com outras medidas de reanimação.

Posologia

Adultos:

Anestesia

A dose inicial recomendada é 0,2 mg administrada por via intravenosa durante 15 segundos.

Se não se obteve o grau de consciência desejado ao fim de 60 segundos, pode injetar-se uma dose adicional de 0,1 mg e repeti-la em intervalos de 60 segundos em 60 segundos, até uma dose máxima de 1,0 mg. A dose eficaz situa-se entre os 0,3 mg e 0,6 mg, no entanto este valor varia consoante as características do doente e da benzodiazepina administrada.

Cuidados intensivos

A dose inicial recomendada é 0,3 mg administrada por via intravenosa durante 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for obtido ao fim de 60 segundos, pode ser injetada uma dose adicional de 0,1 mg e repetida em intervalos de 60 segundos em 60 segundos, até uma dose total de 2 mg ou até o doente acordar. Nos casos em que há regresso da sonolência, pode ser administrada uma segunda injeção por bólus.

Também se provou ser útil uma perfusão intravenosa de 0,1-0,4 mg/h.

A dosagem e taxa de perfusão devem ser estabelecidas individualmente para atingir o grau de consciência desejado.

Se o estado de consciência do doente e a sua função respiratória não apresentarem melhorias significativas com as doses repetidas de flumazenilo, deve-se considerar que a intoxicação não é devida às benzodiazepinas.

A perfusão deve ser descontinuada de 6 em 6 horas para verificar se a ressedação ocorre.

Para evitar sintomas de privação, nos doentes tratados por longos períodos de tempo com elevadas doses de benzodiazepinas nas unidades de cuidados intensivos, a dosagem do flumazenilo tem de ser titulada individualmente e a injeção têm de ser administrada lentamente (ver 4.4).

Idosos

Na ausência de dados de administração de flumazenilo em doentes idosos, deve ser tido em conta que esta população é normalmente mais sensível para os efeitos de medicamentos e deve ser tratada com a devida precaução.

Crianças com idade superior a 1 ano

Para reverter a sedação consciente induzida por benzodiazepinas em crianças com idade > 1 ano, a dose inicial recomendada é 10 microgramas/kg (até 200 microgramas), administrada por via intravenosa em 15 segundos. Se após um período de tempo de 45 segundos, o nível de consciência requerido não for obtido, pode administrar-se uma injeção de 10 microgramas/kg (até 200 microgramas), e quando necessário repetir-se em intervalos de 60 segundos (até um máximo de 4 vezes) até uma dose máxima de 50 microgramas/kg ou 1 mg, dependendo de qual

é a dose mais baixa. A dose deverá ser ajustada à resposta do doente. Não existem dados de segurança e eficácia da administração repetida de flumazenilo em crianças em caso de ressedação.

Crianças com idade inferior a um ano

Não existem dados suficientes da utilização de flumazenilo em crianças com menos de 1 ano.

Deste modo, o flumazenilo deve ser apenas administrado em crianças com menos de 1 ano se os benefícios potenciais para o doente superarem os possíveis riscos.

Doentes com disfunção renal ou hepática

Nos doentes com disfunção da função hepática, a eliminação do flumazenilo pode ser atrasada (ver secção 5.2) e, deste modo, é recomendada a cuidadosa titulação da dosagem. Não são requeridos ajustamentos da dose em doentes com disfunção renal.

Modo de administração

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao flumazenilo ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes a quem foram administradas benzodiazepinas no tratamento de situações de risco de vida (p.ex. controlo da pressão intracraniana ou crises de epilepsia).
- Em intoxicações mistas com benzodiazepinas e antidepressivos tricíclicos e/ou tetracíclicos, a toxicidade dos antidepressivos pode ser mascarada por efeitos protetores das benzodiazepinas.
Na presença de sintomas autónomos (anticolinérgicos), neurológicos (anormalidades motoras) ou cardiovasculares de intoxicação grave com tricíclicos/tetracíclicos, o Flumazenilo não deve ser administrado para neutralizar o efeito da benzodiazepina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização em crianças para outras indicações, para além da recuperação da consciência sedativa não é recomendada, uma vez que não existem estudos controlados.

O doente deve ser monitorizado por um período adequado de tempo (ECG, pulso, oximetria, vigilância do doente e outros sinais vitais, tais como frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão sanguínea)

O flumazenilo reverte especificamente os efeitos das benzodiazepinas. Deste modo, se os doentes não acordarem, outra etiologia deve ser considerada.

Quando da sua aplicação em anestesiologia, no fim das intervenções cirúrgicas, o flumazenilo não deve ser administrado até que os efeitos dos relaxantes do músculo periférico tenham revertido completamente.

Uma vez que a ação do flumazenilo é normalmente menor que a das benzodiazepinas e a sedação pode possivelmente recorrer, o doente deve ser

sujeito a uma monitorização cuidadosa, preferencialmente na unidade de cuidados intensivos, até que o efeito do flumazenilo tenha presumivelmente desaparecido. Em doentes de elevado risco, os benefícios da sedação por benzodiazepinas devem ser ponderados em relação às desvantagens de um despertar rápido. Em doentes (ex. com problemas cardíacos) a manutenção de um certo nível de sedação pode ser preferível a estar completamente acordado.

A injeção rápida de elevadas doses (mais de 1 mg) de flumazenilo deve ser evitada. Em doentes que recebem doses elevadas e/ou tratamento crónico com benzodiazepinas em qualquer altura nas semanas que precedem a administração de flumazenilo, a injeção rápida de doses iguais ou superiores a 1 mg provocaram sintomas de privação incluindo palpitações, agitação, ansiedade, instabilidade emocional assim como confusão ligeira e distorções sensoriais.

Em doentes que sofrem de ansiedade pré-operatória ou tendo uma história de ansiedade crónica ou esporádica, a dose de flumazenilo deve ser ajustada cuidadosamente.

A dor pós-operatória tem de ser tida em consideração. Pode ser preferível manter o doente ligeiramente sedado.

Em doentes tratados por longos períodos com elevadas doses de benzodiazepinas, as vantagens da utilização de flumazenilo devem ser cuidadosamente ponderadas em relação aos riscos dos sintomas de privação. Se ocorrerem sintomas de privação apesar da dosagem cuidadosa, deverá ser administrada por via intravenosa lentamente uma dose titulada individualmente de 5 mg de diazepam ou 5 mg de midazolam.

Devido ao potencial para ressedação e depressão respiratória em crianças previamente sedadas com midazolam, devem ser monitorizadas pelo menos 2 horas após a administração do flumazenilo. No caso de outras benzodiazepinas sedativas, o tempo de monitorização tem de ser ajustado de acordo com a sua duração esperada.

Até estarem disponíveis dados suficientes, o flumazenilo não deve ser administrado a crianças de 1 ano de idade ou mais jovens a menos que os riscos para o doente (especialmente no caso de sobredosagem accidental) tenham sido considerados em relação às vantagens da terapêutica.

A administração de um antagonista não é recomendada em doentes com epilepsia, que tenham sido tratados com benzodiazepinas durante longos períodos de tempo. Embora o flumazenilo tenha alguns efeitos antiepilepticos intrínsecos, o efeito antagonista abrupto pode provocar convulsões em doentes com epilepsia.

Em doentes com lesões cerebrais graves (e/ou pressão intracraniana instável) a receber flumazenilo – para neutralizar os efeitos das benzodiazepinas – pode desenvolver-se um aumento da pressão intracraniana.

Flumazenilo não é recomendado para o tratamento da dependência de benzodiazepinas ou para o tratamento a longo prazo da síndrome de abstinência por benzodiazepinas.

Ataques de pânico têm sido descritos após a administração de flumazenilo em doentes com história de doenças de pânico.

Devido ao aumento da frequência de tolerância e dependência às benzodiazepinas em doentes com alcoolismo e outras dependências a drogas, o flumazenilo deve ser administrado com precaução nestas populações.

É necessária uma precaução especial quando se utiliza flumazenilo em casos de sobredosagem por múltiplos agentes. Em particular, no caso de uma intoxicação com benzodiazepinas e antidepressivos cílicos, alguns efeitos tóxicos causados por estes antidepressivos, tais como convulsões e arritmias cardíacas, e antagonizados pelas benzodiazepinas, podem ser exacerbados pela administração de flumazenilo.

A eliminação sofre um atraso em doentes com compromisso da função hepática.

Este medicamento contém aproximadamente 3,7 mg de sódio por mL de flumazenilo solução injectável. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes em dieta com controlo de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O flumazenilo bloqueia os efeitos das benzodiazepinas sobre o sistema nervoso central através da interação competitiva a nível dos receptores. Os efeitos dos agonistas não-benzodiazepínicos atuando via receptor de benzodiazepina, tais como zopiclone, triazolopiridazina e outros, são também antagonizados pelo flumazenilo. Contudo, o flumazenilo não bloqueia o efeito de medicamentos que não operem por esta via. A interação com outros depressores do sistema nervoso central não tem sido observada. É necessária precaução especial quando se utiliza o flumazenilo em casos de sobredosagem accidental, pois os efeitos tóxicos de outros medicamentos psicotrópicos (especialmente antidepressivos tricíclicos) administrados concomitantemente podem aumentar a antagonização do efeito da benzodiazepina.

Não foram observadas alterações na farmacocinética do flumazenilo em combinação com as benzodiazepinas midazolam, flunitrazepam e lormetazepam. O flumazenilo não afeta a farmacocinética destas benzodiazepinas.

Não existe interação farmacocinética entre o etanol e o flumazenilo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Embora nos estudos realizados em animais não tenha sido demonstrada a evidência da toxicidade embrionária ou teratogénica, o possível risco para humanos provocado pelo flumazenilo durante a gravidez não foi determinado (ver secção 5.3). Desta modo, o flumazenilo apenas deve ser administrado durante a gravidez se os possíveis benefícios para os doentes superarem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

É desconhecido se o flumazenilo é excretado no leite materno. Por esta razão, a amamentação deve ser suspensa durante 24 horas quando flumazenilo é administrado durante a lactação.

A administração de emergência do flumazenilo durante a gravidez e lactação não está contraindicada.

Fertilidade

Estudos em animais não demonstraram evidência de toxicidade embrionária ou teratogenicidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que receberam flumazenilo para reverter os efeitos sedativos das benzodiazepinas devem ser alertados para não conduzirem, utilizarem máquinas ou procederem a outras atividades que exijam a aplicação física ou mental pelo menos durante 24 horas, uma vez que o efeito da benzodiazepina pode reaparecer.

4.8 Efeitos indesejáveis

A convenção seguinte é utilizada para classificar as reações adversas:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100, <1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1.000, <1/100$
Raras	$\geq 1/10.000, <1/1.000$
Muito raras	$<1/10.000$
Desconhecido	Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	Reações alérgicas
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Ansiedade*, fragilidade emocional, insónia, sonolência
Pouco frequentes	Medo
Desconhecido	Sintomas de privação (ver em baixo); ataques de pânico (em doentes com história de reações de pânico); choro anormal, agitação, reações agressivas
Doenças do Sistema Nervoso	
Frequentes	Vertigem, cefaleia, agitação*, tremor, boca seca, hiperventilação, perturbações da fala, parestesia.
Pouco frequentes	Convulsões (nos doentes que sofrem de epilepsia ou insuficiência hepática grave, principalmente após o tratamento a longo prazo com benzodiazepinas ou sobredosagem por múltiplos agentes (ver secção 4.4)).
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Audição anormal.
Afeções oculares	
Frequentes	Diplopia, estrabismo, aumento da lacrimação.
Cardiopatias	
Frequentes	Palpitações*.
Pouco frequentes	Taquicardia ou bradicardia, extra-sístole
Vasculopatias	
Frequentes	Afrontamento, hipotensão, hipotensão ortostática, aumento transitório da pressão arterial (no despertar).
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Dispneia, tosse, congestão nasal, dor no peito.
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas (durante a utilização pós-operatória).
Frequentes	Vómitos (durante a utilização pós-operatória), soluços.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Suores.
Perturbações gerais alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga, dor no local da injeção
Pouco frequentes	Calafrios*.

* após a injeção rápida, o tratamento não é requerido.

No seguimento da injeção rápida de doses de 1 mg ou superiores ou nos doentes tratados durante longos períodos e/ou com elevadas doses de benzodiazepinas, o flumazenilo pode induzir sintomas de privação. Os sintomas são: tensão, agitação, ansiedade, fragilidade emocional assim como confusão e perturbações sensoriais, alucinações, tremor e convulsões.

Normalmente, o perfil dos efeitos indesejáveis em crianças é geralmente semelhante ao dos adultos. Quando se utiliza o flumazenilo para neutralizar a anormal sedação da consciência, têm sido descritos casos de choro, agitação e reações agressivas.

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem aguda com Flumazenilo em humanos é muito limitada. Contudo, mesmo quando administrado por via intravenosa em doses de 100 mg, não se observaram sintomas de sobredosagem atribuíveis ao flumazenilo.

Não há antídoto específico para a sobredosagem com Flumazenilo. O tratamento deverá consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

Em casos de sobredosagem por múltiplos fármacos, em particular com antidepressivos cíclicos, podem manifestar-se efeitos tóxicos (tais como convulsões e disritmias cardíacas) com a reversão dos efeitos das benzodiazepinas pelo Flumazenilo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Categoria Farmacoterapêutica: 17. Medicamentos usados no tratamento de intoxicações

Código ATC: V03A B25

O flumazenilo, uma imidazobenzodiazepina, é uma benzodiazepina antagonista, a qual, por interação competitiva, bloqueia o efeito das substâncias atuando via recetor-benzodiazepina. A neutralização de reações paradoxais de benzodiazepinas tem sido documentada.

De acordo com experiência em animais, os efeitos das substâncias, as quais não atuaram via recetor-benzodiazepina (tais como, barbitúricos, GABA-miméticos e agonistas dos receptores-adenosina), não são bloqueadas pelo flumazenilo. Os agonistas não benzodiazepínicos, tais como ciclopironolones (zopiclone) e triazolopiridazinas, são bloqueados pelo flumazenilo. Os efeitos hipnosedativos das benzodiazepinas são bloqueados rapidamente (em 1-2 minutos) após a administração intravenosa. Dependendo da diferença no tempo de eliminação entre agonista e antagonista, o efeito pode recorrer após várias horas. O flumazenilo tem um possivelmente um ligeiro efeito agonista, anticonvulsivante. O flumazenilo provoca a privação, incluindo convulsões em animais a receber o tratamento a longo-prazo de flumazenilo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

O flumazenilo é uma base fraca lipofílica com uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 50%. Dois terços destas proteínas plasmáticas estão ligados à albumina. O flumazenilo distribui-se extensivamente no espaço extravascular. Durante a fase de distribuição, a concentração de flumazenilo no plasma diminui com uma semivida de 4-15 minutos. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss} - steady state) é 0,9-1,1 L/kg.

Metabolismo

O flumazenilo inalterado é principalmente eliminado através do metabolismo hepático. O metabolito do ácido carboxílico foi encontrado no plasma (na forma livre) e na urina (na forma livre e conjugada) por ser o metabolito mais importante. Nos testes farmacológicos este metabolito demonstrou ser inativo como agonista ou antagonista das benzodiazepinas.

Eliminação

Quase nenhum flumazenilo inalterado é excretado na urina. Isto indica uma completa degradação metabólica da substância ativa no organismo. O medicamento radiomarcado é completamente eliminado em 72 horas, com 90 a 95% de radioatividade a aparecer na urina e 5 a 10% nas fezes. A eliminação é rápida, tal como demonstrado pelo tempo de semivida curto de 40 a 80 minutos. A depuração total de flumazenilo no plasma é 0,8 a 1,0 L/hora/kg e pode quase ser completamente atribuída ao metabolismo hepático.

A farmacocinética do flumazenilo é dose-proporcional em que a dose terapêutica varia até 100 mg.

A ingestão de alimentos durante a perfusão intravenosa do flumazenilo resulta num aumento de 50% da depuração, provavelmente devido ao aumento pós-prandial da perfusão no fígado.

Farmacocinética em grupo de doentes especiais

Idosos

A farmacocinética do flumazenilo em idosos não é diferente da farmacocinética em adultos jovens.

Doentes com insuficiência da função hepática

Nos doentes com uma insuficiência da função hepática moderada a grave, o tempo de semivida do flumazenilo é aumentado (aumento de 70%-210%) e a depuração total é baixa (entre 57 e 74%) comparado com os voluntários normais saudáveis.

Doentes com insuficiência da função renal

A farmacocinética do flumazenilo não é diferente em doentes com insuficiência da função renal ou doentes em hemodiálise comparado com voluntários normais saudáveis.

População pediátrica

O tempo de semivida do flumazenilo nas crianças acima de 1 ano de idade é ligeiramente mais curto e varia mais que nos adultos, atingindo uma média de 40 minutos (em geral variam de 20 a 75 minutos). A depuração e o volume de distribuição, corrigido para o peso corporal, são os mesmos que nos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A exposição tardia pré-natal assim como per- e pós-natal ao flumazenilo induziu alterações comportamentais e um aumento da densidade do receptor da benzodiazepina no hipocampo, dos descendentes dos ratos. O efeito destes acontecimentos não é considerado relevante se o medicamento for utilizado num período de tempo muito curto tal como instruído.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico
Ácido acético glacial
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio para ajuste de pH
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto para com os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura:

Após a primeira abertura o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Prazo de validade após diluição:

A estabilidade química e física em utilização têm sido demonstradas durante 24 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser imediatamente utilizado. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da administração são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas entre 2-8°C, a menos que a diluição seja efetuada em condições assépticas validadas e controladas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de cartão com 5 ou 10 ampolas (vidro tipo I) contendo 5 mL de solução injectável.

Embalagem de cartão com 5 ou 10 ampolas (vidro tipo I) contendo 10 mL de solução injectável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

O medicamento é apenas para utilização única e qualquer solução não administrada deve ser eliminada.

Por favor inspecione o medicamento visualmente. O medicamento só deve ser utilizado se a solução estiver límpida e praticamente livre de partículas.

Quando o flumazenilo é utilizado na perfusão, tem de ser diluído antes da perfusão. O flumazenilo apenas deve ser diluído com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), solução de glucose 50 mg/mL (5%) ou cloreto de sódio 4,5 mg/mL (0,45%) + solução de glucose 25 mg/mL (2,5%) (10, 20, 50 mL de Flumazenilo Fresenius Kabi 0,1 mg/mL em 500 mL de solução). A compatibilidade entre flumazenilo e outras soluções para injeção não foi estabelecida.

As soluções intravenosas para perfusão devem ser eliminadas após 24 horas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.
Avenida do Forte, 3 – Edifício Suécia III, Piso 2
2790-073 Carnaxide
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5699780 - 5 mL solução injectável, 0,1 mg/mL, 5ampolas vidro tipo I
Nº de registo: 5699889 - 5 mL solução injectável, 0,1 mg/mL, 10ampolas vidro tipo I
Nº de registo: 5699988 - 10 mL solução injectável, 0,1 mg/mL, 5ampolas de vidro tipo I
Nº de registo: 5700083 - 10 mL solução injectável, 0,1 mg/mL, 10ampolas de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 fevereiro 2006

Data da última renovação: 28 abril 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO