

FICHA TÉCNICA

1. Nombre del medicamento

Flumazenilo Aurovitas 0,1 mg/ml solución inyectable

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml contiene 0,1 mg de flumazenilo.

1 ampolla con 5 ml contiene 0,5 mg de flumazenilo.

1 ampolla con 10 ml contiene 1 mg de flumazenilo.

Excipiente con efecto conocido: cada ml de solución contiene 3,8 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable.

Solución transparente incolora.

4. Datos clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Flumazenilo está indicado para neutralizar total o parcialmente el efecto sedante central de las benzodiazepinas. Por consiguiente, puede emplearse en anestesia y en cuidados intensivos en las siguientes indicaciones:

En anestesia

- Para terminar los efectos hipnosedantes en la anestesia general inducida y/o mantenida con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados.
- Para revertir la sedación con benzodiazepinas en pacientes ambulatorios y hospitalizados sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos breves.
- Para revertir la sedación consciente inducida con benzodiazepinas en niños mayores de 1 año.

En situaciones de cuidados intensivos

- Para la reversión específica de los efectos centrales de las benzodiazepinas, para permitir la recuperación de la respiración espontánea.
- Para el diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones o sobredosis causadas única o principalmente por benzodiazepinas.

4.2. Posología y forma de administración

Flumazenilo debe ser administrado por vía intravenosa por un anestésista o por un médico con experiencia en anestesiología. Flumazenilo puede ser administrado sin diluir o diluido.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Flumazenilo puede utilizarse junto con otras medidas de reanimación.

Adultos:

Anestesia

La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg administrados intravenosamente en 15 segundos. En caso de no obtenerse el grado de consciencia deseado en 60 segundos, puede administrarse una segunda dosis de 0,1 mg. Esto puede repetirse a intervalos de 60 segundos cuando sea necesario, hasta una dosis máxima de 1,0 mg. La dosis habitual es de 0,3-0,6 mg, pero puede variar dependiendo de las características del paciente y de la benzodiazepina utilizada.

Cuidados intensivos

La dosis inicial recomendada de flumazenilo es de 0,3 mg administrados intravenosamente. Si al cabo de 60 segundos no se obtiene el grado deseado de consciencia, puede administrarse una dosis repetida de 0,1 mg. Si es necesario, puede repetirse a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis total de 2 mg.

Si reaparece la somnolencia, puede ser útil una perfusión intravenosa de 0,1 – 0,4 mg/h. La dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse individualmente para alcanzar el nivel de consciencia deseado.

Si tras la dosificación repetida no se obtiene un efecto evidente sobre la consciencia y la respiración, se debe considerar que la intoxicación no es causada por benzodiazepinas.

La perfusión debe interrumpirse cada 6 horas para verificar si se produce la resedación.

En la unidad de cuidados intensivos, en pacientes tratados durante un largo periodo de tiempo con altas dosis de benzodiazepinas, las inyecciones de flumazenilo ajustadas individualmente y administradas lentamente, no deberían producir síntomas de abstinencia (ver sección 4.4).

Ancianos

Al no disponer de datos sobre el uso de flumazenilo en ancianos, debe tenerse en cuenta que esta población es generalmente más sensible a los efectos de los medicamentos y debe ser tratada con la debida precaución.

Población pediátrica

Niños mayores de 1 año

Para revertir la sedación consciente inducida con benzodiazepinas en niños mayores de 1 año, la dosis inicial recomendada es de 10 microgramos/kg (hasta 200 microgramos), administrada por vía intravenosa durante 15 segundos. Si el nivel deseado de consciencia no se obtiene después de pasados 45 segundos más, se puede administrar una inyección adicional de 10 microgramos/kg (hasta 200 microgramos) y repetirse a intervalos de 60 segundos cuando sea necesario (hasta un máximo de 4 veces) hasta una dosis máxima de 50 microgramos/kg o 1 mg, lo que suponga la dosis más baja. La dosis debe ser individualizada

en base a la respuesta del paciente. No se dispone de datos sobre la seguridad o eficacia de la administración repetida de flumazenilo en niños para resedación.

Debido al potencial de resedación y de depresión respiratoria, los niños previamente sedados con midazolam deben ser monitorizados al menos 2 horas después de la administración de flumazenilo. En el caso de otras benzodiazepinas sedantes, el tiempo de monitorización debe ajustarse en función de su duración prevista.

Niños menores de 1 año

No hay datos suficientes sobre el uso de flumazenilo en niños menores de 1 año. Por lo tanto, flumazenilo sólo debe administrarse en niños menores de 1 año si los beneficios potenciales para el paciente superan el posible riesgo.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Como flumazenilo se metaboliza principalmente en el hígado, se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

4.3. Contraindicaciones

Flumazenilo está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- que estén recibiendo benzodiazepinas para el tratamiento de un estado que implique riesgo vital (por ejemplo, aumento de la presión intracraneal o status epilepticus).
- En intoxicaciones mixtas con benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos y/o tetracíclicos, la toxicidad de los antidepresivos puede ser enmascarada por los efectos protectores de las benzodiazepinas.
- Ante la presencia de síntomas autonómicos (anticolinérgicos), neurológicos (alteraciones motoras) o cardiovasculares de intoxicación grave con tricíclicos/tetracíclicos, flumazenilo no debe utilizarse para revertir los efectos benzodiazepínicos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- La eliminación puede retrasarse en pacientes con insuficiencia hepática.
- El efecto antagónico de flumazenilo es específico para las benzodiazepinas. Por lo tanto, no se espera el efecto si el “no despertar” está causado por otras sustancias. Si se utiliza flumazenilo en anestesiología, al final de la cirugía, los efectos de los miorelajantes periféricos deben haber desaparecido primero. Porque flumazenilo normalmente tiene una duración del efecto más corta que el de las benzodiazepinas y por tanto la sedación puede reaparecer, el estado clínico del paciente debe vigilarse, preferiblemente en la unidad de cuidados intensivos, hasta que el efecto de flumazenilo desaparezca.
- En pacientes de riesgo deben sopesarse los beneficios de la sedación por benzodiazepinas frente a los riesgos de volver rápidamente a la consciencia. En algunos pacientes (por ejemplo con problemas cardiacos), puede ser preferible un cierto grado de sedación durante el período más reciente del postoperatorio a un completa consciencia.

- Debe evitarse la inyección rápida de flumazenilo. En pacientes con dosis altas y / o con exposición a largo plazo a las benzodiazepinas finalizadas en cualquier momento dentro de las semanas anteriores a la administración de flumazenilo, la inyección rápida de dosis iguales o superiores a 1 mg ha dado lugar a síntomas de abstinencia, como palpitaciones, agitación, ansiedad, labilidad emocional, así como confusión leve y distorsiones sensoriales..
- En pacientes que están ansiosos durante la fase preoperatoria o que pacientes que se sabe sufren de ansiedad crónica o transitoria debe ajustarse con cuidado la dosis de flumazenilo.
- Sin embargo, después de una cirugía mayor, el dolor postoperatorio debe ser considerado y puede ser preferible mantener al paciente ligeramente sedado.
- Para pacientes que han sido tratados crónicamente con altas dosis de benzodiazepinas, deben sopesarse las ventajas del uso de flumazenilo frente al riesgo de los síntomas de abstinencia. Si a pesar de una cuidadosa dosificación, aparecen síntomas de abstinencia, se podrá considerar si fuera necesario un tratamiento con dosis bajas de benzodiazepinas, ajustada intravenosamente de acuerdo a la respuesta del paciente.
- El uso del antagonista no se recomienda en pacientes con epilepsia que hayan sido tratados con benzodiazepinas durante un período de tiempo prolongado. Aunque flumazenilo ejerce un ligero efecto anticonvulsivante intrínseco, la supresión brusca del efecto protector de un agonista de las benzodiazepinas puede inducir convulsiones en pacientes epilépticos.
- En pacientes con lesiones cerebrales graves (y/o presión intracraneal inestable) que están siendo tratados con flumazenilo – para antagonizar los efectos de las benzodiazepinas – se puede producir un aumento de la presión intracraneal.
- Es necesario tener especial cuidado al usar flumazenilo en casos de sobredosis mixta de fármacos. En particular en el caso de una intoxicación con benzodiazepinas y antidepresivos cíclicos, algunos efectos tóxicos tales como convulsiones y arritmias cardíacas, que son causadas por estos antidepresivos pero que surgen con menos facilidad en la administración concomitante de benzodiazepinas, se agravan con la administración de flumazenilo.
- Los pacientes que han recibido flumazenilo para la reversión de los efectos de las benzodiazepinas deben ser monitorizados para resedación, depresión respiratoria u otros efectos residuales de benzodiazepinas por un período adecuado en función de la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina empleada. Debido a que los pacientes con insuficiencia hepática subyacente pueden experimentar efectos retardados, como se describe más arriba, se puede requerir una ampliación del período de observación.
- Flumazenilo no se recomienda en el tratamiento de dependencia benzodiazepínica ni para el tratamiento de los síndromes prolongados de abstinencia benzodiazepínica.
- Se han notificado ataques de pánico después del uso de flumazenilo en pacientes con antecedentes de trastornos de pánico.
- Debido al incremento en la frecuencia de tolerancia y dependencia a las benzodiazepinas en pacientes alcohólicos y con dependencia a otras drogas, flumazenilo debe utilizarse con precaución en esta población.
- Este medicamento contiene 3,8 mg de sodio por ml de solución inyectable de flumazenilo, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica

No se recomienda el uso en niños para otras indicaciones aparte de la reversión de la sedación consciente ya que no se dispone de estudios controlados. Esto también es aplicable a niños menores de un año.

- Hasta que no se disponga de datos suficientes, no deberá administrarse flumazenilo en niños menores de 1 año, a menos que se hayan valorado los riesgos para el paciente (especialmente en caso de sobredosis accidental) frente a las ventajas del tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Flumazenilo antagoniza los efectos centrales de las benzodiazepinas por medio de la interacción competitiva a nivel del receptor. Los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos que actúan por medio del receptor de benzodiazepina, tales como zopiclona, triazolopiridazinas y otros, también son bloqueados por flumazenilo. Sin embargo, flumazenilo no bloquea el efecto de los medicamentos que no operan a través de esta vía. No se ha observado interacción con otras sustancias de acción central. La farmacocinética de las benzodiazepinas no está influenciada por el antagonista flumazenilo. Es necesaria una precaución especial al usar flumazenilo en el caso de sobredosis accidental puesto que los efectos tóxicos de otros medicamentos psicotrópicos (especialmente los antidepresivos tricíclicos) administrados concomitantemente pueden aumentar con la remisión del efecto de la benzodiazepina.

En la administración de flumazenilo concomitantemente con las benzodiazepinas como midazolam, flunitrazepam y lormetazepam, los parámetros farmacocinéticos de flumazenilo no se vieron afectados.

No existe interacción farmacocinética entre el etanol y el flumazenilo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso en humanos durante el embarazo, para una evaluación de los posibles efectos nocivos y eficacia en el feto. Por lo tanto se debe tener precaución. Hasta la fecha, no hay evidencia de efectos perjudiciales en estudios con animales. La eficacia en el feto no ha sido investigada en estudios con animales.

Lactancia

No se sabe si el flumazenilo pasa a la leche materna. En situaciones de emergencia, sin embargo, la administración parenteral de flumazenilo en pacientes en período de lactancia no está contraindicada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque los pacientes estén despiertos y conscientes después de la administración de flumazenilo, deben ser advertidos de no manejar maquinaria peligrosa o conducir un vehículo durante las primeras 24 horas, porque el efecto de la benzodiazepina administrada anteriormente puede reaparecer.

4.8. Reacciones adversas

Se han notificado las reacciones adversas enumeradas a continuación. Las reacciones adversas generalmente desaparecen rápidamente sin necesidad de un tratamiento especial.

Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Sistema Inmunitario <i>Frecuencia no conocida</i>	Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes</i> <i>No conocida</i>	Ansiedad*, miedo Síntomas de abstinencia (por ejemplo, agitación, ansiedad, labilidad emocional, confusión sensorial), después de la inyección rápida de dosis de 1 mg o más en pacientes con dosis altas y / o exposición a largo plazo a benzodiazepinas finalizada en cualquier momento dentro de la semana anterior a la administración de flumazenilo (ver sección 4.4), ataques de pánico (en pacientes con antecedentes de reacciones de pánico), llanto anormal, agitación, reacciones agresivas (el perfil de reacciones adversas en los niños suele ser similar al de los adultos. Cuando flumazenilo se ha utilizado para la reversión de la sedación consciente, se ha notificado casos de agitación, llanto anormal, y reacciones agresivas)
Trastornos del Sistema Nervioso <i>Frecuentes</i> <i>No conocida</i>	Vértigo, cefalea, agitación*, temblor. Convulsiones: particularmente en pacientes que se sabe padecen epilepsia o insuficiencia hepática grave, principalmente después de un tratamiento prolongado con benzodiazepinas o en casos de abuso de fármacos mixtos).
Trastornos oculares <i>Frecuentes</i>	Diplopía, estrabismo, aumento del lagrimeo.
Trastornos cardiacos <i>Poco frecuentes</i>	Palpitaciones*, taquicardia o bradicardia, extrasístole
Trastornos vasculares <i>Frecuentes</i> <i>No conocida</i>	Hipotensión, hipotensión ortostática, Aumento transitorio de la presión sanguínea (al despertar).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Poco frecuentes</i>	Disnea, tos, congestión nasal.
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes</i>	Náuseas, vómitos durante el uso post-operatorio, particularmente si se han utilizado también opiáceos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes</i> <i>No conocida</i>	Sudoración Ruborización.
Trastornos generales y en el lugar de administración <i>Frecuentes</i> <i>No conocida</i>	Fatiga, dolor en el lugar de inyección, Escalofríos*.

***: después de la inyección rápida, generalmente no requieren tratamiento.**

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

En casos de sobredosis mixta de fármacos, especialmente con antidepresivos cíclicos, pueden surgir efectos tóxicos (como convulsiones y arritmias cardíacas) con la reversión de los efectos de las benzodiazepinas por flumazenilo.

Hay muy poca experiencia de sobredosis aguda en humanos con flumazenilo.

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

Incluso con dosis de 100 mg por vía intravenosa, no se han observado síntomas de sobredosis.

5. Propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos
Código ATC: V03A B25

Flumazenilo, una imidazobenzodiazepina, es un antagonista de benzodiazepina que, por interacción competitiva, bloquea los efectos de las sustancias que actúan a través del receptor benzodiazepínico. Se ha notificado la neutralización de las reacciones paradójicas de las benzodiazepinas.

Según los experimentos con animales, flumazenilo no bloquea los efectos de las sustancias que no actúan a través del receptor benzodiazepínico (como barbitúricos, GABA-miméticos y agonistas del receptor de adenosina). Flumazenilo bloquea a los agonistas no-benzodiazepínicos, como las ciclopirononas (zopiclona) y las triazolopiridazinas. Los efectos hipnosedantes de las benzodiazepinas son bloqueados rápidamente (en 30-60 segundos) después de la administración intravenosa. Dependiendo de la diferencia en el tiempo de eliminación entre agonista y antagonista, el efecto puede reaparecer después de varias horas. Es posible que flumazenilo ejerza una leve actividad agonista, anticonvulsiva. Flumazenilo provocó síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones en animales que recibieron tratamiento a largo plazo. Flumazenilo es bien tolerado, incluso a dosis altas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Flumazenilo es una base débil lipófila. Se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente, de los que dos tercios se fijan a la albúmina. Flumazenilo se distribuye ampliamente por el espacio extravascular. Durante la fase de distribución, la concentración plasmática de flumazenilo disminuye con una semivida de 4-11 minutos. El volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) es de 0,9 – 1,1 l/kg.

Biotransformación

Flumazenilo se elimina principalmente por metabolismo hepático. El ácido carboxílico es el principal metabolito en plasma (en forma libre) y en orina (en forma libre y conjugada). En las pruebas farmacológicas realizadas, este metabolito ha demostrado ser inactivo como antagonista o agonista benzodiazepínico.

Eliminación

No se excreta prácticamente nada de flumazenilo inalterado en la orina. Esto indica que hay una degradación metabólica completa del principio activo en el organismo. El medicamento radiomarcado se elimina completamente en 72 horas, apareciendo la radiactividad en la orina en un 90 – 95% y en un 5 – 10% en las heces. La eliminación es rápida, como se demuestra por la corta semivida de 40 a 80 minutos. El aclaramiento plasmático total de flumazenilo es de 0,8 a 1,0 l/hora/kg y se puede atribuir casi completamente al metabolismo hepático.

La farmacocinética de flumazenilo es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis terapéutica y hasta 100 mg.

La ingestión de alimentos durante la perfusión intravenosa de flumazenilo da lugar a un incremento del aclaramiento en un 50% probablemente debido al incremento postprandial en la perfusión hepática.

Farmacocinética en grupos especiales

Ancianos:

La farmacocinética de flumazenilo en ancianos no se diferencia de la de los adultos jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La semivida de flumazenilo aumenta (del 70 – 210%) en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave y el aclaramiento total es menor (entre el 57 y 74%) en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de flumazenilo no es diferente en pacientes con insuficiencia renal o pacientes sometidos a hemodiálisis en comparación con voluntarios sanos.

Población pediátrica:

En niños mayores de 1 año la semivida de eliminación es más corta y la variabilidad es mayor que en los adultos, aproximadamente de 40 minutos con un rango de 20 a 75 minutos. El aclaramiento y el volumen de distribución por kg de peso corporal son los mismos que en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tanto la exposición prenatal tardía a flumazenilo como la exposición peri y postnatal originaron alteraciones de comportamiento y un incremento de la densidad de receptores benzodiazepínicos en el hipocampo en la progenie de la rata. El efecto de estos hallazgos no se considera relevante si el producto se utiliza, según se recomienda, durante un periodo de tiempo muy breve.

6 . Datos farmacéuticos

6.1. Lista de excipientes

Edetato disódico
Ácido acético glacial
Cloruro sódico
Hidróxido sódico (10% p/v) para ajuste de pH
Ácido clorhídrico (10% p/v) para ajuste de pH
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez después de la primera apertura:

El medicamento debe usarse inmediatamente después de la primera apertura.

Periodo de validez después de la dilución:

La estabilidad física y química ha sido demostrada durante un periodo de uso de 48 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en unas condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

No refrigerar ni congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 1, 5, 6, 10 ó 12 ampollas (vidrio Tipo I) con 5 ml de solución inyectable.

Envases de 1, 5, 6, 10 ó 12 ampollas (vidrio Tipo I) con 10 ml de solución inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para un solo uso y cualquier resto de solución no utilizada debe desecharse. El medicamento debe inspeccionarse visualmente. Solamente debe utilizarse si la solución es transparente y prácticamente libre de partículas.

Cuando flumazenilo se va a utilizar en perfusión, debe diluirse antes de la perfusión. Flumazenilo sólo debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%), una solución de dextrosa de 50 mg/ml (5%) o una solución de Ringer Lactato. No se ha establecido la compatibilidad entre flumazenilo y otras soluciones inyectables.

Las soluciones para perfusión intravenosa o las jeringas envasadas con una solución de flumazenilo deben desecharse pasadas 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente después de su dilución. Si el producto diluido no se utiliza inmediatamente, el usuario/administrador será responsable de las condiciones de uso empleadas y de las condiciones de conservación para la administración.

7. Titular de la autorización de comercialización

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. Número(s) de autorización de comercialización

66.725

9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización

Fecha de la primera autorización: 12/2014

10. Fecha de la revisión del texto

12/2014