

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flumazenilo Accord 0,1 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución contiene 0,1 mg de flumazenilo

Excipiente(s) con efecto conocido: Este medicamento contiene aproximadamente 3,37 mg de sodio por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

El aspecto de la solución es transparente, incolora a casi 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, debe emplearse en la anestesia y en los cuidados intensivos en las siguientes indicaciones:

En la anestesia:

- Para terminar la anestesia general inducida y mantenida con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados.
- Para detener la sedación producida por las benzodiazepinas en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos cortos en régimen hospitalario o ambulatorio.
- Para contrarrestar las reacciones paradójicas debidas a benzodiazepinas.
- Para revertir la sedación central inducida por benzodiazepinas en niños mayores de 1 año.

En los cuidados intensivos:

- Para el diagnóstico y/o tratamiento de una sobredosificación benzodiazepínica voluntaria o accidental.
- Como medida diagnóstica en la inconsciencia de etiología desconocida con objeto de comprobar si se debe a benzodiazepinas, otros fármacos o una lesión cerebral.
- Para la neutralización específica de los efectos centrales de las benzodiazepinas administradas a dosis demasiado altas (recuperación de la respiración espontánea y la consciencia a fin de no tener que entubar innecesariamente o para proceder a la extubación).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

En la anestesia

La dosis inicial recomendada es de 0.2 mg por vía intravenosa, administrado durante 15 segundos. En el caso de no obtenerse el grado de consciencia deseado en los 60 segundos siguientes a la primera administración intravenosa., puede inyectarse una nueva dosis de 0,1 mg, repitiéndola, si fuese necesario, a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis total de 1 mg. La dosis habitual se sitúa entre 0,3 y 0,6 mg, pero

los requerimientos individuales pueden variar considerablemente, dependiendo de la dosis y la duración del efecto de la benzodiazepina administrada y las características del paciente.

Se evitará la inyección rápida de flumazenilo, ya que en los pacientes sometidos a tratamiento prolongado con benzodiazepinas y/o dosis elevadas durante las semanas precedentes a su administración, puede originar síntomas de privación incluyendo agitación, ansiedad, labilidad emocional, confusión y alteraciones sensoriales.

De producirse fenómenos de privación inesperados, se recomienda inyectar lentamente por vía intravenosa 5 mg de diazepam o de midazolam.

En las unidades de cuidados intensivos y en el diagnóstico de la inconsciencia de origen desconocido

Como dosis inicial se recomienda 0.3 mg por vía intravenosa. Si al cabo de 60 segundos no se ha obtenido el grado deseado de consciencia, puede inyectarse una nueva dosis de 0,1 mg, repitiéndola, si es necesario, a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis total de 2 mg. En caso de reaparecer somnolencia, flumazenilo puede administrarse como uno a más bolus como se indicó anteriormente o puede ser útil una infusión i.v. de 0,1-0.4 mg por hora. La velocidad de infusión debe ajustarse individualmente en función del grado de consciencia deseado.

En caso de que repetidas dosis de flumazenilo no mejoren significativamente el estado de consciencia y la función respiratoria, ha de suponerse la existencia de factores etiológicos no benzodiazepínicos.

En las unidades de cuidados intensivos, los pacientes tratados largo tiempo y/o con altas dosis de benzodiazepinas no deberían presentar síntomas de privación si se ha tenido el cuidado de dosificar individualmente flumazenilo y su inyección ha sido lenta. De presentarse signos inesperados de sobreestimulación, deben administrarse diazepam o midazolam cuidadosamente dosificados por vía intravenosa conforme a la respuesta del paciente. (Ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Flumazenilo se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Ver sección 4.4.

Población pediátrica

Niños mayores de un año: Para revertir la sedación central inducida por 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 pueden administrar, si es necesario, nuevas inyecciones de 10 microgramos/Kg (hasta 200 microgramos) a intervalos de 60 segundos (hasta un máximo de 4) hasta una dosis máxima total de 50 microgramos/Kg ó 1 mg, empleándose la dosis que sea menor de ambas. La dosis debe ser individualizada basándose en la respuesta del paciente (ver sección 4.4). No hay datos sobre la seguridad y la eficacia de la administración repetida de flumazenilo en niños, en caso de resedación.

Niños menores de un año

No se ha establecido la seguridad y eficacia de flumazenilo en niños menores de un año (ver sección 4.4).

Forma de administración

Flumazenilo se recomienda para su uso sólo intravenoso y debe ser administrado por un anestesista o médico experimentado.

Flumazenilo es compatible con soluciones de glucosa al 5% en agua, de Ringer lactato y las soluciones salinas normales (ver sección 6.6).

Flumazenilo también puede utilizarse junto con otras medidas de reanimación.

Cuando flumazenilo se extrae y lleva a una jeringa, o se mezcla con alguna de estas soluciones, la solución debe deshecharse pasadas 24 horas. (ver sección 6.3). Se debe dosificar cuidadosamente para lograr el efecto deseado.

Dado que la duración de la acción de algunas benzodiazepinas supera a la de flumazenilo, pueden requerirse dosis repetidas si la sedación reaparece después de despertar.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6, en caso de que se administre diluido.

4.3. Contraindicaciones

Flumazenilo está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicaciones mixtas con benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos, ya que la toxicidad de los antidepresivos puede quedar enmascarada por los efectos protectores de las benzodiazepinas, especialmente ante síntomas autonómicos (anticolinérgicos), neurológicos (alteraciones motoras) o cardiovasculares por intoxicación grave con tricíclicos/tetracíclicos.
- Pacientes que hayan recibido benzodiazepinas como tratamiento de una enfermedad potencialmente mortal (por ejemplo control de la presión intracraneal o status epilepticus).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

Dado que la experiencia es limitada, flumazenilo deberá ser utilizado con precaución en la recuperación de la sedación consciente en niños menores de 1 año, para el tratamiento de una intoxicación en niños, reanimación neonatal y para revertir los efectos sedantes de las benzodiazepinas utilizadas para la inducción de la anestesia general en niños (ver sección 4.2).

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

En pacientes con insuficiencia hepática, se puede retrasar la eliminación de flumazenilo.

El efecto antagonista de flumazenilo es específico de las benzodiazepinas. Por lo tanto, si el paciente no se despierta, se debe considerar otra etiología. Si flumazenilo se utiliza en anestesiología al final de una intervención quirúrgica, no se debe administrar hasta que los efectos de los relajantes musculares periféricos hayan remitido. Como el efecto de flumazenilo suele ser más corto que el de las benzodiazepinas y es posible que la sedación recurra, se deberá vigilar estrechamente al paciente, preferiblemente en la unidad de cuidados intensivos, hasta que el efecto de flumazenilo haya desaparecido.

En pacientes de mayor riesgo, se deberán considerar los beneficios de la sedación con benzodiazepinas frente a los riesgos de un despertar rápido. En pacientes (por ejemplo con problemas cardiacos), puede ser preferible mantener cierto grado de sedación durante el principio del postoperatorio inmediato a estar completamente despierto.

Se debe evitar la inyección rápida de flumazenilo. En pacientes sometidos a altas dosis y/o tratamiento prolongado con benzodiazepinas, aunque dicho tratamiento haya finalizado en las semanas precedentes a su administración, la inyección rápida de dosis igual o superior a 1 mg puede originar síntomas de retirada, incluyendo palpitaciones, agitación, ansiedad, labilidad emocional así como confusión y distorsiones sensoriales leves (ver sección 4.2).

En pacientes que padecen ansiedad preoperatoria o que tienen antecedentes de ansiedad crónica o transitoria, la posología de flumazenilo deberá ajustarse cuidadosamente.

Sin embargo, tras una cirugía mayor, debe tenerse en cuenta el dolor postoperatorio y puede ser preferible mantener al paciente ligeramente sedado.

En pacientes tratados durante períodos prolongados con dosis altas de benzodiazepinas, deberán considerarse los beneficios del uso de flumazenilo frente al riesgo de los síntomas de retirada. Si a pesar de una cuidada posología se producen síntomas de retirada, se podrá considerar si es necesario el tratamiento con dosis bajas de benzodiazepinas por vía intravenosa, ajustadas individualmente a la respuesta del paciente.

No se recomienda el uso de flumazenilo en pacientes epilépticos que han recibido tratamiento con benzodiazepinas durante un período prolongado. Aunque flumazenilo ejerce un ligero efecto anticonvulsivante intrínseco, la supresión brusca del efecto protector de un agonista benzodiazepínico puede dar lugar a convulsiones en los pacientes epilépticos.

En pacientes con lesión cerebral grave (y/o presión intracraneal inestable) que reciben flumazenilo para revertir los efectos de las benzodiazepinas, puede producirse un aumento de la presión intracraneal.

En caso de sobredosis por mezcla de fármacos, flumazenilo será administrado con especial precaución. Especialmente en caso de intoxicación con benzodiazepinas y antidepresivos cíclicos, ciertos efectos tóxicos, como convulsiones y arritmias cardíacas, causados por estos antidepresivos, pero que aparecen con menos facilidad con la administración concomitante de benzodiazepinas, se agravan con la administración de flumazenilo.

Los pacientes tratados con flumazenilo para neutralizar los efectos de las benzodiazepinas deben ser monitorizados durante el tiempo necesario, dependiendo de la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina utilizada, para prevenir la aparición de una posible depresión respiratoria, reaparición de somnolencia o cualquier otro efecto residual benzodiazepínico. Dado que los pacientes con insuficiencia hepática subyacente pueden experimentar efectos benzodiazepínicos tardíos (como los descritos anteriormente), puede ser preciso un período de observación más largo de lo habitual.

Flumazenilo no se recomienda para el tratamiento de la dependencia benzodiazepínica ni para el control de los síntomas de abstinencia provocados por las benzodiazepinas.

Cuando se utiliza flumazenilo con agentes bloqueantes neuromusculares, no se debe inyectar flumazenilo hasta que los efectos del bloqueo neuromuscular se hayan revertido completamente.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 33,7 mg de sodio por vial equivalente a 1,68 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto..

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Flumazenilo bloquea los efectos de las benzodiazepinas en el SNC mediante la interacción competitiva a nivel de los receptores; la acción de los agonistas no benzodiazepínicos que actúan a través del receptor de benzodiazepina, como la zopiclona, las trizolopiridazinas y otros, quedan asimismo bloqueados por flumazenilo. No se han observado interacciones con otros depresores del SNC.

La farmacocinética de las benzodiazepinas permanece inalterada en presencia del antagonista flumazenilo y viceversa.

No se han observado cambios en la farmacocinética de flumazenilo en combinación con benzodiazepinas como midazolam, flunitrazepam y lormetazepam.

No existen interacciones farmacocinéticas entre flumazenilo y el etanol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Se desconoce si flumazenilo se excreta en la leche materna. Sin embargo, la administración parenteral de flumazenilo en urgencias durante el periodo de lactancia no está contraindicada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Influencia en la capacidad para conducir y otras funciones psicomotoras de los pacientes en régimen ambulatorio: aunque tras la administración intravenosa de flumazenilo los pacientes se encuentren despiertos y conscientes, se les advertirá que durante las 24 h. siguientes se abstengan de realizar actividades peligrosas que requieran la plena concentración mental (como manejar máquinas peligrosas o conducir vehículos) ya que pueden reaparecer los efectos de la benzodiazepina tomada o administrada previamente, como por ejemplo la sedación.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación han sido notificadas tras la administración de flumazenilo. Generalmente estas reacciones desaparecen rápidamente sin necesidad de un tratamiento especial.

Flumazenilo se ha tolerado bien en niños y en adultos. En adultos, flumazenilo es bien tolerado incluso a dosis superiores a las recomendadas.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: ansiedad, palpitaciones y miedo después de una administración rápida de flumazenilo, generalmente no requirieron tratamiento.

Frecuencia no conocida: síndrome de retirada (agitación, ansiedad, labilidad emocional, confusión, distorsiones sensoriales), estos síntomas pueden ocurrir tras una administración rápida de flumazenilo de dosis igual o superior a 1mg en pacientes tratados con dosis altas de benzodiazepinas y/o durante periodos prolongados, aunque hayan finalizado dicho tratamiento en las semanas precedentes a la administración de flumazenilo (ver sección 4.4); ataques de pánico (en pacientes con antecedentes de reacciones de pánico); llanto anormal, agitación y reacciones agresivas.

Población pediátrica

En general, el perfil de reacciones adversas en niños es similar al de adultos. Cuando flumazenilo se ha utilizado para contrarrestar la sedación central, se ha notificado llanto anormal, agitación y reacciones agresivas.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: convulsiones, en pacientes que padecen epilepsia o alteración hepática grave, especialmente después de largos tratamientos con benzodiazepinas o en casos de sobredosis por mezcla de fármacos (ver sección 4.4).

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: palpitaciones después de una rápida administración de flumazenilo, generalmente no requieren tratamiento especial.

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: Aumento transitorio de la presión sanguínea (al despertar).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas y vómitos postoperatorios, especialmente si también se han utilizado opiáceos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: enrojecimiento.

Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración:

Frecuencia no conocida: escalofríos, después de una rápida administración de flumazenilo, generalmente no requieren tratamiento especial.

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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En casos de sobredosis por mezcla de fármacos, especialmente con antidepresivos cíclicos, pueden aparecer efectos tóxicos tales como convulsiones o arritmias cardiacas. Estos efectos adversos pueden surgir al revertir flumazenilo el efecto de las benzodiazepinas.

La experiencia por sobredosis aguda con flumazenilo es muy limitada.

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

No se han observado síntomas de sobredosificación tras la administración de dosis que exceden a las recomendadas, incluso cuando se ha administrado por vía intravenosa a dosis de 100 mg. Por lo que concierne a los fenómenos de privación atribuibles a los agonistas, ver sección 4.2.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos

Código ATC: V03AB25.

Flumazenilo es un antagonista omega de las benzodiazepinas, cuya acción consiste en el bloqueo específico por inhibición competitiva de los efectos ejercidos en el SNC por las sustancias que actúan a través de los receptores benzodiazepínicos. En la experimentación animal, flumazenilo no influyó en la actividad de los

compuestos sin afinidad por los receptores benzodiazepínicos por ejemplo, barbitúricos, etanol, meprobamato, GABA-miméticos, agonistas de los receptores para la adenosina y otras sustancias, pero sí bloqueaba los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos de los receptores para las benzodiazepinas, como las ciclopirrolonas, por ejemplo, zopiclona, y las triazolopiridazinas. En voluntarios sanos, flumazenilo ha demostrado antagonizar la sedación, amnesia y los trastornos psicomotores producidos por los agonistas benzodiazepínicos.

Tras su inyección intravenosa el flumazenilo invierte rápidamente (en 1-2 minutos) los efectos hipnóticosedantes de las benzodiazepinas, pudiendo reaparecer éstos gradualmente durante las horas siguientes, según la vida media y la relación posológica entre el agonista y el antagonista.

Es posible que flumazenilo ejerza una leve actividad agonista, esto es, anticonvulsiva.

En los animales pretratados con altas dosis de benzodiazepinas durante varias semanas, el flumazenilo provocó síntomas de privación, incluyendo convulsiones. Un efecto similar se observó en humanos adultos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de flumazenilo, es proporcional a la dosis dentro del intervalo terapéutico y por encima de él (hasta 100 mg).

Distribución

El flumazenilo, una base lipófila débil, se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente. La fijación a la albúmina constituye dos tercios de la fijación total a las proteínas plasmáticas.

El 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 medio de distribución en estado estacionario es de 0,9-1,1 l/Kg.

Metabolismo

El flumazenilo se metaboliza en alto grado en el hígado. El ácido carboxílico es el principal metabolito en plasma (forma libre) y en orina se ha identificado en forma (libre y su glucurónido). En las pruebas farmacológicas realizadas, este principal metabolito carece de actividad tanto agonista como antagonista frente a las benzodiazepinas.

Eliminación

El flumazenilo se excreta casi exclusivamente (99%) por vía no renal.

La ausencia prácticamente total de flumazenilo inalterado en orina, es indicativa de una degradación metabólica completa de este fármaco. La eliminación del fármaco radiomarcado es prácticamente total en 72 horas y la radioactividad aparece en un 90-95% en orina y un 5-10% en las heces.

La eliminación es rápida, como refleja la corta semivida, que es de 40-80 minutos.

El aclaramiento plasmático total de flumazenilo es de 0,8-1,0 l /hr/Kg y se puede atribuir casi completamente al aclaramiento hepático.

Los parámetros farmacocinéticos básicos de flumazenilo no han variado cuando se ha administrado junto con las benzodiazepinas midazolam, flunitrazepam o lormetazepam.

Si se ingieren alimentos durante una perfusión I.V. de flumazenilo, el aclaramiento aumenta en un 50%, muy probablemente debido al incremento del flujo sanguíneo en el hígado durante las comidas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación de flumazenilo se prolonga (1,3 horas en insuficiencia hepática moderada y 2,4 horas en pacientes con insuficiencia hepática grave) y el aclaramiento total menor que el que presentan los sujetos sanos.

Los parámetros farmacocinéticos de flumazenilo no se alteraron de forma significativa en pacientes hemodiálizados, con insuficiencia renal, ancianos, ni en función del sexo del paciente.

Población pediátrica

La vida media de eliminación en niños mayores de un año, es más variable que en adultos. Por término medio es de 40 minutos y generalmente varía entre 20-75 minutos. El volumen de distribución y el aclaramiento (normalizado al peso corporal) se hallan dentro del mismo intervalo de valores que en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogénesis en pacientes ya que flumazenilo se empleaba por un período muy corto de tiempo y en la mayoría de los casos una sola vez. Se ha detectado en un amplio repertorio de experimentos que no es genotóxico indicando que el riesgo de carcinogénesis es extremadamente bajo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de sodio.
Ácido acético glacial.
Cloruro de sodio.
Hidróxido de sodio.
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Flumazenilo Accord no debe ser utilizado con otras soluciones distintas de las mencionadas en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Si Flumazenilo Accord se extrae y lleva a una jeringa, o se diluye con una solución salina normal o de glucosa al 5%, debe ser desechada después de 24 horas (ver sección 4.2). Para preservar las condiciones más favorables de esterilidad, Flumazenilo Accord debe permanecer en la ampolla hasta justo antes de su uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en envases de 5 ampollas de vidrio con 0,5 mg de principio activo en 5 ml de solución acuosa o con 1 mg de principio activo en 10 ml de solución acuosa.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Flumazenilo Accord es compatible con soluciones de glucosa al 5% en agua, de Ringer lactato y las soluciones salinas normales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

2 de Abril de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022