



Lenazen[®]

Solução injetável 0,1mg/mL

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Lenazen[®]

flumazenil

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE
REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 0,1mg/mL

Embalagem contendo 5 ampolas com 5mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 01 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5mL contém:

flumazenil.....0,5mg

veículo q.s.p.....5mL

Excipientes: ácido acético glacial, cloreto de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lenazen[®] é indicado para promover a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos. É usado em anestesia e em unidades de terapia intensiva, nas seguintes indicações:

Em anestesiologia

-encerramento de anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos em pacientes hospitalizados;

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

Em terapia intensiva e manuseio de inconsciência de origem desconhecida

-Para diagnóstico e tratamento de superdose com benzodiazepínicos;

-para determinar, em casos de inconsciência de causa desconhecida, se o fármaco envolvido é um benzodiazepínico;

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O flumazenil foi o primeiro antagonista dos benzodiazepínicos disponível para uso clínico, e ele reverte todos os efeitos dos benzodiazepínicos sem afetar sua biodisponibilidade. No contexto clínico, flumazenil é usado para antagonizar os seguintes efeitos dos

benzodiazepínicos, em ordem decrescente de ocupação de receptores: anestesia, hipnose e relaxamento muscular (60% – 90% de ocupação), sedação intensa, amnésia, redução de atenção e sedação leve (50% de ocupação), anticonvulsivante e ansiolítico (20% – 25% de ocupação).¹ Além disso, flumazenil reverte os efeitos fisiológicos adversos potencialmente perigosos dos benzodiazepínicos, como a depressão respiratória e cardiovascular e a obstrução das vias aéreas. Em vários estudos clínicos, benzodiazepínicos foram injetados e mantidos em concentrações plasmáticas constantes por infusão, e, em seguida, flumazenil foi administrado por via intravenosa. Demonstrou-se que este reverte rapidamente os efeitos depressores de midazolam, diazepam, lorazepam ou flunitrazepam.^{1, 2, 3, 4} Em um estudo duplo-cego controlado com placebo, sobre a duração de ação de várias doses de flumazenil (0,2 mg, 0,6mg, 1,0mg e 3,0mg) em voluntários, foi demonstrado que 3,0mg de flumazenil produziram reversão da sedação com midazolam (0,17mg/kg/h) de maior duração que as demais doses testadas.¹ Em outro estudo duplo-cego e aberto, que incluía 110 pacientes inconscientes com suspeita de superdose de benzodiazepínicos de graus 2 a 4 na escala de coma de Matthew e Lawson, flumazenil foi utilizado com o objetivo de avaliar sua eficácia, utilidade e segurança. Os primeiros 31 pacientes foram tratados de modo duplo-cego, utilizando-se flumazenil (dose de até 1mg) ou solução salina, enquanto os pacientes restantes foram tratados de modo aberto, utilizando-se flumazenil até a recuperação da consciência ou até atingir a dose máxima injetada de 2,5mg. Dos 17 pacientes da fase duplo-cega, 14 despertaram após a média de $0,8 \pm 0,3$ (EP) mg versus 1 de 14 pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$). Setenta e cinco por cento dos pacientes, controlados e não controlados considerados em conjunto, despertaram do coma (cujos escores de $3,1 \pm 0,6$ passaram para $0,4 \pm 0,5$ ($p < 0,01$)) após a injeção de $0,7 \pm 0,3$ mg de flumazenil. Esses pacientes apresentavam altas concentrações plasmáticas de benzodiazepínicos. Vinte e cinco por cento (25%) dos pacientes não recuperaram a consciência e apresentavam concentrações muito elevadas de outras substâncias não benzodiazepínicas. Sessenta e cinco por cento (65%) dos pacientes que responderam ao tratamento que utilizava flumazenil e que tinham ingerido principalmente benzodiazepínicos permaneceram despertos por 72 ± 37 min, após a injeção de flumazenil, e 40% voltaram a entrar em coma após 18 ± 7 min. Várias outras substâncias depressoras do sistema nervoso central foram detectadas no sangue, além dos benzodiazepínicos, 71% dos pacientes tinham ingerido antidepressivos tricíclicos. Setenta e oito por cento (78%) dos pacientes que responderam ao tratamento que utilizava flumazenil continuaram sendo tratados de forma eficaz e contínua durante ≤ 8 dias, 14 (25%) dos pacientes entubados foram extubados com segurança, enquanto 12 pacientes que haviam apresentado insuficiência respiratória aumentada recuperaram a função respiratória de modo satisfatório após a injeção de flumazenil. Os autores concluíram que flumazenil se constitui em um meio diagnóstico válido para distinguir a intoxicação pura por benzodiazepínico da intoxicação mista ou do coma não induzido por fármacos.²

Em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, um estudo preliminar avaliou 7 pacientes (4 com síndrome do desconforto respiratório agudo e 3 com doença pulmonar obstrutiva crônica) que haviam recebido suporte ventilatório sob sedação que utilizava benzodiazepínicos durante 2–21 dias. O flumazenil na dose total de 5mg foi administrado em bolus na dose de 1mg, sendo o restante em infusão durante uma hora. Seis dos sete pacientes despertaram dentro de 1 minuto; o paciente que não respondeu permaneceu inconsciente após uma neurocirurgia. Nos pacientes que responderam, a respiração espontânea retornou dentro de 1–7 minutos após a injeção de flumazenil, e o suporte ventilatório foi substituído por um sistema de pressão positiva de vias aéreas. Em outro estudo, flumazenil administrado a pacientes submetidos à infusão com midazolam, tanto em grandes cirurgias quanto como parte de seus cuidados intensivos, permitiu a extubação endotraqueal, e todos os pacientes permaneceram despertos, exceto um que voltou a apresentar sedação.² Em uma revisão de 30 estudos sobre superdose administrada intencionalmente pelos próprios pacientes, que envolvia 760 pacientes,

nos quais flumazenil foi utilizado como antagonista dos benzodiazepínicos, foram observados os seguintes resultados: 10 dos estudos foram duplos-cegos, e os 20 restantes foram abertos. O intervalo de doses de flumazenil usado nesses estudos foi de 0,3 – 10mg. Nos estudos duplos-cegos, 94% dos pacientes que receberam flumazenil recuperaram a consciência em menos de 15 minutos, enquanto o despertar ocorreu em apenas 10% dos pacientes que receberam placebo. Quando todos os estudos foram agrupados, 84% dos pacientes que não haviam sofrido intoxicação mista despertaram depois de ter recebido flumazenil. Nesses estudos, a entubação traqueal foi necessária em 78 pacientes, e a extubação foi possível em 20 deles. A entubação foi evitada em outros 14 pacientes que despertaram quando flumazenil foi administrado.³

Assim, por sua eficácia, a introdução de flumazenil foi um importante avanço, pois aumentou a segurança da sedação induzida por benzodiazepínicos, de modo que um dos seus usos mais comuns é o encerramento da anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepínicos e sedação em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração, juntamente com o uso no tratamento de superdose de benzodiazepínicos e na sedação de pacientes gravemente enfermos mantidos em unidades de terapia intensiva.

Referências bibliográficas

1. Whitwam JG, Amrein R. Pharmacology of flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39 (suppl 108): 3-14.
2. Weinbroun A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, Niv D. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study. *Critical Care Med* 1996; 24 (2): 199-206.
3. Park GR, Navapurkar V, Ferenci P. The role of flumazenil in the critically ill. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39 (suppl 108): 23-34.
4. Whitwam JG. Midazolam – flumazenil: an update. *Minimally Invasive Therapy.* 1995;4 (suppl 2): 31-38.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O flumazenil, um derivado da imidazo-benzodiazepina, é um antagonista benzodiazepínico que bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem via receptores benzodiazepínicos. Em estudos em animais de laboratório, os efeitos de compostos que apresentam afinidade para os receptores de benzodiazepínicos foram bloqueados. Em voluntários sadios, flumazenil administrado por via intravenosa antagonizou a sedação, amnésia e alterações psicomotoras produzidas pelos agonistas benzodiazepínicos.

O flumazenil não influenciou, em experimentação animal, os efeitos de substâncias que não apresentam afinidades pelos receptores benzodiazepínicos, como 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 ciclopirlonas (zopiclone, por exemplo) e as triazolopiridazinas.

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 administradas de agonista e antagonista. O flumazenil é bem tolerado mesmo em doses elevadas.

Estudos toxicológicos em animais demonstraram que flumazenil apresenta baixa toxicidade, sendo desprovido de atividade mutagênica, teratogênica ou prejuízo à fertilidade.

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

Em animais tratados com elevadas doses de benzodiazepínicos durante várias semanas, flumazenil provocou sintomas de abstinência. Efeito similar foi observado em humanos adultos.

Farmacocinética

A farmacocinética de flumazenil é dose dependente até 100mg.

Distribuição

O flumazenil, base fraca lipofílica, apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, da ordem de 50%. Cerca de dois terços ligam-se à albumina. O 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 minutos. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,9 – 1,1L/kg.

Metabolismo

O 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). Esse metabólito não apresenta atividade agonista nem antagonista de benzodiazepínicos nos testes farmacológicos.

Eliminação

O flumazenil é eliminado quase que completamente (99%) por via extrarrenal. Praticamente não ocorre excreção de flumazenil inalterado na urina, sugerindo degradação completa do fármaco. A eliminação do fármaco marcado por radioatividade é essencialmente completa dentro de 72 horas, com 90% – 95% da radioatividade que aparece na urina e 5% – 10% nas fezes. A eliminação é rápida, como mostra sua baixa meia-vida de 40 – 80 minutos. O clearance plasmático total de flumazenil é 0,8 – 1,0L/h/kg e pode ser atribuído quase inteiramente ao clearance hepático.

O baixo índice de clearance renal sugere reabsorção eficaz do fármaco 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 situações clínicas especiais

Em indivíduos com função hepática prejudicada, a meia-vida de eliminação de flumazenil é maior (1,3 horas em insuficiência moderada e 2,4 horas em pacientes com insuficiência grave), e o clearance sanguíneo total é menor que em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética do fármaco não é significativamente afetada nos idosos, por sexo, em pacientes em hemodiálise ou insuficiência renal.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lenazen® é contraindicado a pacientes com reconhecida hipersensibilidade a flumazenil ou a pacientes que recebem benzodiazepínicos para controle de condições potencialmente fatais (por exemplo, controle de pressão intracraniana ou controle do estado epiléptico).

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 01 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados especiais são necessários quando Lenazen® for usado em casos de intoxicações mistas, porque os efeitos tóxicos (como convulsões ou arritmias cardíacas) desses fármacos associados na superdose (especialmente antidepressivos cíclicos) podem surgir com a reversão dos efeitos do benzodiazepínico por Lenazen®.

O uso de Lenazen® não é recomendado a pacientes epiléticos que estejam recebendo tratamento benzodiazepínico por um período prolongado. Apesar de Lenazen® exercer leve efeito anticonvulsivante intrínseco, a supressão abrupta dos efeitos protetores de um agonista benzodiazepínico pode levar a quadros de convulsão em pacientes epiléticos.

Os pacientes que recebem Lenazen® para reversão dos efeitos de benzodiazepínicos devem ser monitorados com relação à recorrência da sedação, depressão respiratória ou outro efeito residual do benzodiazepínico, durante um período apropriado, dependendo da dose e da duração dos efeitos do benzodiazepínico empregado.

Uma vez que pacientes com insuficiência hepática de base podem apresentar efeitos tardios do benzodiazepínico (conforme descrito acima), um período prolongado de observação pode ser necessário.

Quando Lenazen® for usado com bloqueadores neuromusculares, ele não deve ser injetado até que os efeitos destes últimos estejam completamente revertidos.

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

Lenazen® deve ser usado com precaução em pacientes com traumatismo craniano que estejam utilizando benzodiazepínicos, pois ele pode desencadear convulsões ou alterar o fluxo sanguíneo cerebral.

Injeções rápidas deste medicamento devem ser evitadas em pacientes expostos a altas doses e/ou por longos períodos aos benzodiazepínicos, até uma semana antes do uso de Lenazen®, pois podem ser desencadeados sintomas de abstinência, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional, leve confusão e distorções sensoriais (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Este medicamento não é recomendado para o tratamento de dependência de benzodiazepínicos nem para o tratamento da síndrome de abstinência de benzodiazepínicos.

Lenazen® deve ser usado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou doenças importantes do fígado.

Este medicamento deve ser usado com cuidado para a reversão da sedação consciente em crianças menores que 1 ano, para o tratamento de superdose 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, uma vez que a experiência com flumazenil para essa faixa etária é limitada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Embora após administração intravenosa de Lenazen® os pacientes tornem-se despertos e conscientes, eles devem ser alertados para que não dirijam nem operem máquinas perigosas durante as primeiras 24 horas, pois efeitos dos benzodiazepínicos podem reaparecer.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Embora estudos em animais tratados com altas doses de flumazenil não tenham revelado evidência de mutagenicidade, teratogenicidade ou prejuízo da fertilidade, a segurança do uso deste medicamento durante a gestação em humanos não foi estabelecida. Portanto, os benefícios do uso de Lenazen® durante a gestação devem ser considerados contra os possíveis riscos para o feto. Deve-se observar o princípio médico de não se administrar medicamentos nos primeiros meses da gravidez, exceto quando absolutamente necessário. A administração de Lenazen® em situações de emergência não está contraindicada durante a lactação.

Até o momento, não há informações de que Lenazen® possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O flumazenil bloqueia os efeitos centrais dos benzodiazepínicos por interação competitiva no receptor. Os efeitos de agonistas não benzodiazepínicos, tais como o zopiclone, triazolopiridazinas e outros, são igualmente bloqueados por flumazenil.

Não foram observadas interações com outros depressores do SNC.

A farmacocinética dos agonistas benzodiazepínicos permanece inalterada em presença de flumazenil e vice-versa.

Não há interação farmacocinética entre flumazenil e etanol, midazolam ou diazepam.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Atenção: O número de lote e data de validade gravados na ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo com soluções de glicose a 5%, Ringer lactato ou cloreto de sódio a 0,9%, manter entre 15 e 30 °C, por 24 horas.

Se Lenazen® for aspirado para a seringa ou misturado com soluções de glicose a 5%, Ringer lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, deve ser descartado após 24 horas. Para garantir a esterilidade ideal do produto, Lenazen® deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

-Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.

-Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.

-ATENÇÃO: o ponto de tinta deve estar voltado para frente, do lado oposto aos polegares.

-Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.

Este medicamento deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, por anestesista ou médico experiente.

Lenazen® pode ser administrado por infusão 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 Lenazen® for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções acima citadas, deve ser descartado após 24 horas.

Para garantir a esterilidade ideal do produto, Lenazen® deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado.

A dose deve ser titulada até atingir o efeito desejado.

Posologia

Considerando que a duração da ação de alguns benzodiazepínicos pode exceder à de Lenazen®, poderão ser necessárias repetições da dose se a sedação ocorrer novamente depois que o paciente acordar.

Em anestesiologia

A dose inicial recomendada é de 0,2mg, administrada por via I.V., em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não for obtido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1mg) pode ser

administrada. Doses subsequentes (0,1mg) podem ser repetidas em intervalos de 60 segundos, se necessário, até a dose total de 1mg. A dose usual é de 0,3–0,6mg, mas a necessidade individual pode variar, dependendo da dose e duração dos efeitos do benzodiazepínico administrado e das características do paciente.

A administração de Lenazen® a pacientes tratados durante várias semanas com benzodiazepínicos deve ser lenta, pois podem surgir sintomas de abstinência. Em casos de surgimento desses sintomas, deve-se administrar diazepam ou midazolam por via intravenosa, lentamente, titulando-se a dosagem 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 0,3mg I.V. Se o grau desejado de consciência não for obtido em 60 segundos, doses subsequentes de Lenazen® podem ser aplicadas até o paciente ficar desperto ou até atingir dose total de 2mg. Se a sonolência retornar, Lenazen® pode ser administrado sob a forma de injeção I.V. em bolus, conforme descrito anteriormente, ou sob a forma de infusão de 0,1–0,4mg/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 seja obtida após doses repetidas de Lenazen®, deve-se pensar em uma etiologia não benzodiazepínica.

Em unidade de tratamento intensivo, não se observaram sintomas de abstinência quando flumazenil foi administrado lentamente a pacientes tratados com elevadas doses de benzodiazepínicos durante várias semanas.

Se ocorrerem sintomas inesperados, deve-se titular cuidadosamente diazepam ou midazolam, de acordo com a resposta do paciente.

Crianças > 1 ano de idade

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

A meia-vida de eliminação em crianças acima de 1 ano de vida é mais variável que em adultos, em média 40 minutos e geralmente variando entre 20–75 minutos. O clearance e volume de distribuição, normatizado por peso corpóreo, são os mesmos que os de adultos. Entretanto, Lenazen® deve ser usado com cuidado para a reversão da sedação consciente em crianças menores que 1 ano, para o tratamento de superdose 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.

Insuficiência hepática

Uma vez que o flumazenil é essencialmente metabolizado pelo fígado, recomenda-se cuidado no ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática (vide item “5. Advertências e precauções”).

Uso em idosos

A farmacocinética da droga não é significativamente afetada em idosos. Não há necessidade de ajuste das doses nessa faixa etária.

Uso em pacientes com insuficiência hepática ou renal

Em indivíduos com função hepática prejudicada, a meia-vida de eliminação de flumazenil é maior, e o clearance sanguíneo total é menor que em indivíduos saudáveis.

A farmacocinética da droga não é significativamente afetada em pacientes em hemodiálise ou insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pós-comercialização

Lenazen® é bem tolerado em adultos e crianças. Em adultos, é bem tolerado mesmo quando excede a dosagem recomendada.

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Queixas de ansiedade, palpitações e medo não foram comumente observados após injeção rápida de flumazenil.

Esses efeitos indesejáveis geralmente não necessitam de tratamento específico.

Há relatos de crise convulsiva em pacientes epiléticos ou com grave insuficiência hepática, particularmente após longo período de tratamento com benzodiazepínicos ou em caso de intoxicações mistas.

Em casos de intoxicação mista, principalmente com antidepressivo cíclico, efeitos tóxicos (como convulsões e arritmias cardíacas) podem surgir na reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos por flumazenil.

Sintomas de síndrome de abstinência podem ocorrer, após injeção rápida de flumazenil em pacientes submetidos a longos tratamentos com benzodiazepínicos, nas semanas anteriores ao uso de flumazenil.

Há casos de ataques de pânico com o uso deste medicamento em pacientes com história 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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Há experiência limitada de superdose aguda de flumazenil em humanos.

Não há um antídoto específico para superdosagem de flumazenil. O tratamento deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente.

Mesmo quando administrado em doses superiores às recomendadas, não foram observados sintomas de superdose.

As orientações para os sintomas de abstinência atribuídos ao agonista estão descritas no item “Posologia e Modo de Usar”.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0650

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/10/2015	0949411/15-1	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	28/10/2015	0949411/15-1	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	28/10/2015	Versão inicial	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 3 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 6 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 10 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 25 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 50 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 60 amp vd amb x 5ml (emb fiosp).

									-0,1mg/ml sol inj ct 100 amp vd amb x 5ml, (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 120 amp vd amb x 5ml (emb hosp).
17/02/2016	1276322/16-5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	17/02/2016	1276322/16-5	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	17/02/2016	Identificação do Medicamento	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 3 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 6 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 10 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 25 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 50 amp vd amb x 5ml (emb hosp). -0,1mg/ml sol inj ct 60 amp vd amb x 5ml (emb fiosp). -0,1mg/ml sol inj ct 100 amp vd amb x 5ml, (emb hosp).

									-0,1mg/ml sol inj ct 120 amp vd amb x 5ml (emb hosp).
31/08/2018	0857499/18-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2018	0857499/18-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2018	Apresentação 8. Posologia e modo de usar	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp)
22/07/2021	2858388/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2021	2858388/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2021	8. Posologia e modo de usar	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp)
23/07/2021	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2021	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2021	9. Reações Adversas Dizeres Legais (SAC)	VPS	-0,1mg/ml sol inj ct 5 amp vd amb x 5ml (emb hosp)