República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9079-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-79665317-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-79665317-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS DUNCAN S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUMAZENIL DUNCAN / FLUMAZENIL, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / FLUMAZENIL 0.5 mg/ 5 ml; aprobada por Certificado Nº 49205.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS DUNCAN S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUMAZENIL DUNCAN / FLUMAZENIL, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / FLUMAZENIL 0.5 mg/ 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-86516098-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-86516406-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 49205, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-79665317-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.08 10:47:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 10:47:33 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flumazenil Duncan 0,5 mg/5 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Flumazenil

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ampolla contiene:

Flumazenil	0,5 mg
Edetato disodico	0,5 mg
Acido acético	0,5 mg
Cloruro de sodio	46,5 mg
Hidróxido de sodio (para ajustar pH)	
Agua para inyectables c.s.p.	5 ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable para administración intravenosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Flumazenil es una imidazo-benzodiazepina. Actúa como antagonista de las benzodiazepinas. Bloquea específicamente y por inhibición competitiva, los efectos ejercidos sobre el sistema nervioso central, por las sustancias que actúan a nivel de los receptores de benzodiazepinas.

Flumazenil Duncan 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 indicaciones siguientes:

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 el tratamiento de una sobredosificación benzodiazepínica voluntaria o accidental.

LABORATORIOS DUNCAN S.A
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

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

Instrucciones generales

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

Flumazenil Duncan puede administrarse diluido o sin diluir. Flumazenil Duncan es compatible con soluciones de glucosa al 5% en agua, y solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Flumazenil Duncan también puede utilizarse junto con otras medidas de reanimación.

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

En la anestesia

La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg i.v., administrada en 15 segundos. En caso de no obtenerse el grado de consciencia deseado en los 60 segundos siguientes a la primera administración i.v., puede inyectarse una nueva dosis de 0,1 mg, repitiéndola, si es 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 Flumazenil Duncan, 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.

En caso 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 i.v. 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, 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 Flumazenil Duncan no mejoren significativamente el estado de consciencia y la función respiratoria, debe descartarse la existencia de factores etiológicos no benzodiazepínicos.

En las unidades de cuidados intensivos, los pacientes tratados largo tiempo con altas dosis de benzodiazepinas no deberían presentar síntomas de privación si se ha tenido el cuidado de dosificar individualmente Flumazenil Duncan y su inyección ha sido lenta. De presentarse

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

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
Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan en niños menores de un año (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Flumazenil Duncan está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- 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, Flumazenil Duncan 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).

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

Hasta que no se disponga de datos suficientes, Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan.

El efecto antagonista de Flumazenil Duncan es específico de las benzodiazepinas. Por lo tanto, si el paciente no se despierta, se debe considerar otra etiología. Si Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan. 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 Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan en pacientes epilépticos que han recibido tratamiento con benzodiazepinas durante un período prolongado. Aunque Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan para revertir los efectos de las benzodiazepinas, puede producirse un aumento de la presión intracraneal.

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

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

Los pacientes tratados con Flumazenil Duncan 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.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

No existen interacciones farmacocinéticas entre Flumazenil Duncan 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 Flumazenil Duncan se excreta en la leche materna. Sin embargo, la administración parenteral de flumazenil 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 en otras funciones psicomotoras de los pacientes en régimen ambulatorio: aunque tras la administración intravenosa de Flumazenil Duncan los pacientes se encuentren despiertos y conscientes, se les advertirá que durante las 24 horas 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

LABORATORIOS DUNCAN
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

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

Flumazenil Duncan es bien tolerado en niños y en adultos. En adultos, Flumazenil Duncan 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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 Flumazenil Duncan, 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 flumazenil 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 Flumazenil Duncan (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 flumazenil 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 flumazenil, 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:

IF-2019-80946098-APN-DERM#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

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

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 flumazenil el efecto de las benzodiazepinas.

La experiencia por sobredosis aguda con flumazenil es muy limitada.

No hay un antídoto específico para la sobredosis con Flumazenil Duncan. El tratamiento de la sobredosis con flumazenil 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.

Flumazenil, un derivado imidazobenzodiazepínico, es un antagonista 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, el flumazenil 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, el flumazenil ha demostrado antagonizar la sedación, amnesia y los trastornos psicomotores producidos por los agonistas benzodiazepínicos.
Tras su inyección intravenosa el flumazenil 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 el flumazenil ejerza una leve actividad agonista, esto es, anticonvulsiva.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

Distribución

El flumazenil, 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.

Se distribuye ampliamente por el espacio extravascular.

Durante la fase de distribución, la concentración plasmática de flumazenil disminuye con una semivida de 4-11 minutos.

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio es de 0,9-1,1 L/Kg.

Metabolismo o Biotransformación

El flumazenil 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 flumazenil se excreta casi exclusivamente (99%) por vía no renal. La ausencia prácticamente total de flumazenil 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 del flumazenil es de 0,8-1,0 L/hr/Kg y se puede atribuir casi completamente al aclaramiento hepático.

Los parámetros farmacocinéticos básicos del flumazenil 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 flumazenil, el aclaramiento aumenta en un 50%, muy probablemente debido al incremento del flujo sanguíneo en el hígado durante las comidas.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación del flumazenil 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 del flumazenil 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

IF-2019-80946498-APN-DGAMAN#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

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 flumazenil se empleaba por un periodo 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

Lista de excipientes

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

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30ºC, EN LUGAR SECO, AL ABRIGO DE LA LUZ Y EN SU ENVASE ORIGINAL.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 o 4658-7777
- Hospital Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666 / 2247

PRESENTACIONES:

Envases x 1, 5 y 10 ampollas para venta al público y 50, 100 y 500 ampollas para uso exclusivo hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERADEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL. Certificado Nº 49.205.

Laboratorios DUNCAN S.A.
Tronador 543 (C1427CRK) CABA
Elaborado en: José Cubas 2673/75/81 (C1419GMK) CABA
Director Técnico: Adriana E. Pérez - Farmacéutica

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-86516098-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Septiembre de 2019

Referencia: EX-2019-79665317 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.24 08:40:41 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.24 08:40:42 -03'00'

Proyecto de Información para el paciente

Flumazenil Duncan 0,5 mg/5 ml solución inyectable
Flumazenil

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Flumazenil Duncan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Flumazenil Duncan
3. Cómo usar Flumazenil Duncan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Flumazenil Duncan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Flumazenil Duncan y para qué se utiliza

Flumazenil Duncan contiene un principio activo llamado flumazenil, que es un antagonista de un grupo de fármacos llamados benzodiazepinas.

Flumazenil Duncan se emplea para neutralizar total o parcialmente el efecto sedante o de anestesia general de las benzodiazepinas en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos cortos, así como para contrarrestar las reacciones paradójicas causadas por las mismas (una reacción paradójica es cuando el tratamiento tiene el efecto contrario al que normalmente se espera).

Flumazenil Duncan se usa con fines de diagnóstico y/o tratamiento de sobredosis por benzodiazepinas, en pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos. Como medida diagnóstica en la inconsciencia de causa desconocida, con objeto de comprobar si se debe a benzodiazepinas, otros fármacos o una lesión cerebral.

Flumazenil Duncan también se utiliza en niños mayores de 1 año para despertarles de la sedación inducida por benzodiazepinas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Flumazenil Duncan

No use Flumazenil Duncan

- Si es alérgico (hipersensible) al flumazenil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está siendo tratado con benzodiazepinas para controlar situaciones que potencialmente podrían hacer peligrar su vida (presión intracraneal elevada, estados epilépticos).
- Si ha tomado simultáneamente benzodiazepinas y otros antidepresivos (antidepresivos tricíclicos) que le han hecho enfermar.

IF-2019-70816406-APN-DGAMAMNMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Flumazenil Duncan . Informe a su médico si:

- Padece una lesión cerebral grave (y/o presión inestable en su cerebro),
- Padece epilepsia,
- Tiene problemas hepáticos graves,
- Está siendo tratado con benzodiazepinas desde hace mucho tiempo,
- Tiene problemas cardiacos,
- Tiene antecedentes de ansiedad crónica o transitoria.

Flumazenil Duncan corrige específicamente los efectos de las benzodiazepinas, por lo tanto, si no se despierta después de la administración de Flumazenil Duncan, debe considerarse otra razón para ello.

No debe administrarse en anestesia hasta comprobar que los efectos relajantes musculares periféricos han desaparecido.

Como el efecto de flumazenil suele ser más corto que el de las benzodiazepinas, es posible que pueda volver a presentarse sedación. Por lo tanto, estará atentamente vigilado preferiblemente en la unidad de cuidados intensivos, hasta que el efecto de Flumazenil Duncan haya desaparecido por completo.

Tras una cirugía mayor, debe tenerse en cuenta el dolor postoperatorio y puede ser preferible mantenerle ligeramente sedado.

En caso de sobredosis por mezcla de fármacos, Flumazenil Duncan será administrado con especial precaución debido a la posible aparición de los efectos tóxicos de los otros fármacos (convulsiones y trastornos en el ritmo del corazón).

Si ha sido tratado con Flumazenil Duncan para contrarrestar los efectos de las benzodiazepinas, debe ser vigilado durante el tiempo necesario, para prevenir la aparición de efectos adversos.

Flumazenil Duncan no se recomienda para el tratamiento de la dependencia a benzodiazepinas o para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de las benzodiazepinas.

Niños y adolescentes
Como norma general, se recomienda no utilizar este medicamento en niños menores de un año (ver apartado 3 Cómo usar Flumazenil Duncan).

Uso de Flumazenil Duncan con otros medicamentos
Comunique a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Ciertos medicamentos pueden interaccionar con Flumazenil Duncan. Es importante que informe a su médico si toma alguno de los siguientes fármacos:

- Benzodiazepinas
- Agonistas no benzodiazepínicos como la zopiclona, triazolopiridazinas y otros antidepresivos.

Después de ser tratado con Flumazenil Duncan, consulte a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si Flumazenil Duncan pasa a la leche materna. Si está en período de lactancia no debe ser tratada con Flumazenil Duncan excepto en casos de urgencia y por vía parenteral. Su médico decidirá lo más adecuado en su caso.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca porque este medicamento puede afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria durante las 24 horas después de haber sido tratado con Flumazenil Duncan, ya que puede reaparecer el efecto de las benzodiazepinas tomadas o administradas previamente.

3. Cómo usar Flumazenil Duncan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Las dosis pueden ser muy variables, y dependerán de su caso particular. La dosis que recibirá también puede depender de su peso, edad, situación general de salud, del nivel de sedación que tenga, así como de su respuesta a este medicamento.

En la anestesia
La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg i.v., administrada en 15 segundos. En caso de no obtenerse el grado de consciencia deseado en los 60 segundos siguientes a la primera administración, su médico le administrará una nueva dosis de 0,1 mg, repitiéndola, si es necesario, a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis total máxima de 1 mg. La dosis habitual se sitúa entre 0,3 y 0,6 mg.

En las unidades de cuidados intensivos y en el diagnóstico de la inconsciencia de origen desconocido
Como dosis inicial se recomienda 0,3 mg i.v. En caso de no obtenerse el grado de consciencia deseado al cabo de 60 segundos, su médico le administrará 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, Flumazenil Duncan puede administrarse como uno o más bolus y podría ser útil una perfusión i.v. de 0,1-0,4 mg por hora, ajustando individualmente la velocidad de perfusión en función del grado de consciencia deseado.

Si se presentan signos inesperados de sobreestimulación, se debe administrar diazepam o midazolam cuidadosamente dosificados por vía intravenosa conforme a la respuesta del paciente. En anestesia se recomienda inyectar por vía intravenosa 5 mg de los principios activos mencionados.

Uso en niños y adolescentes

Niños mayores de un año

La dosis inicial recomendada es de 10 microgramos/Kg (hasta 200 microgramos) administrada por vía intravenosa durante 15 segundos. En caso de no obtenerse el grado de consciencia deseado después de pasados 45 segundos más, su médico le puede administrar, si es necesario, nuevas dosis iguales a la inicial 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

IF-2019-78916436-APN-DERMAMMAT
LABORATORIOS DUNCAN S.A
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

ambas. No hay datos sobre la seguridad y la eficacia de la administración repetida de flumazenil en niños, en caso de resedación.

Niños menores de un año

Dado que la experiencia es limitada, Flumazenil Duncan 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.

Hasta que no se disponga de datos suficientes, Flumazenil Duncan 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.

Si usa más Flumazenil Duncan del que debe
Aunque no se han observado síntomas de sobredosificación, si le han administrado más Flumazenil Duncan del que debiera, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 o 4658-7777
- Hospital Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666 / 2247

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Flumazenil Duncan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Flumazenil Duncan se tolera bien en niños y en adultos. En adultos es bien tolerado incluso a dosis superiores a las recomendadas.

La frecuencia de estos efectos adversos se clasifica en las siguientes categorías:

- Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes
- Frecuentes: pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes
- Poco frecuentes: pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes
- Raros: pueden afectar hasta uno de cada 1000 pacientes
- Muy raros: pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes
- Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Generalmente estas reacciones desaparecen rápidamente sin necesidad de un tratamiento especial.

Trastornos del sistema inmunológico
- Frecuencia no conocida: Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad (alergia), incluyendo anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos
- Poco frecuentes: ansiedad y miedo después de una administración rápida de Flumazenil Duncan, generalmente no requirieron tratamiento.

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

- Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia, con síntomas como agitación (excitación, inquietud), ansiedad (angustia, miedo), labilidad emocional (ataques de risa o de llanto), confusión y distorsiones sensoriales (ilusiones, alucinaciones).

Estos síntomas pueden ocurrir tras una administración rápida de flumazenil en pacientes con dosis altas y/o tratados durante periodos prolongados con benzodiazepinas.

Ataques de pánico (en pacientes con antecedentes de reacciones de pánico), llanto anormal, agitación y reacciones agresivas.

En general, los efectos adversos en niños son similares a los de los adultos. Cuando este medicamento se ha utilizado para despertar al niño de la sedación, se ha comunicado llanto anormal, agitación y reacciones agresivas.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuencia no conocida: convulsiones en pacientes con epilepsia o con problemas hepáticos graves, especialmente después de largos tratamientos con benzodiazepinas o en casos de sobredosis por mezcla de fármacos.

Trastornos cardiacos

- Poco frecuentes: palpitaciones (latidos del corazón fuertes y rápidos) después de una rápida administración de flumazenil.

Trastornos vasculares

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

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: náuseas y vómitos postoperatorios, especialmente si también se han usado opiáceos (narcóticos).

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 flumazenil.

En el caso de sobredosis por mezcla de fármacos, especialmente con antidepresivos tricíclicos, pueden aparecer efectos tóxicos tales como convulsiones o arritmias cardiacas, estos efectos pueden surgir al revertir flumazenil el efecto de las benzodiazepinas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. Conservación de Flumazenil Duncan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C, EN LUGAR SECO, AL ABRIGO DE LA LUZ Y EN SU ENVASE ORIGINAL.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Flumazenil Duncan
El principio activo es flumazenil. Cada mililitro de solución contiene 0,1 mg de flumazenil.
Los demás componentes son: edetato de sodio, ácido acético glacial, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Flumazenil Duncan 0,5 mg/5 ml se presenta como solución inyectable.
Envases x 1, 5 y 10 ampollas para venta al público y 50, 100 y 500 ampollas para uso exclusivo hospitalario.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL. Certificado N° 49.205.

Laboratorios DUNCAN S.A.
Tronador 543 (C1427CRK) CABA
Elaborado en: José Cubas 2673/75/81 (C1419GMK) CABA
Director Técnico: Adriana E. Pérez - Farmacéutica

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

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

Flumazenil Duncan puede administrarse diluido o sin diluir. Flumazenil Duncan es compatible con soluciones de glucosa al 5% en agua y solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Flumazenil Duncan también puede utilizarse junto con otras medidas de reanimación. Dado que la duración de la acción de algunas benzodiazepinas supera a la de Flumazenil Duncan, pueden requerirse dosis repetidas si la sedación reaparece después de despertar.

Se debe evitar la inyección rápida de Flumazenil Duncan. En pacientes sometidos a altas dosis y/o tratamiento prolongado con benzodiazepinas durante 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.

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

LABORATORIOS DUNCAN S.A.
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anexate 0,5 mg/5 ml solución inyectable
Anexate 1 mg/10 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: flumazenilo (D.C.I.)

Anexate 0,5 mg/5 ml solución inyectable: Cada ampolla contiene flumazenilo 0,5 mg en 5 ml de solución acuosa, es decir, cada ml de solución contiene 0,1 mg de flumazenilo.

Anexate 1 mg/10 ml solución inyectable: Cada ampolla contiene flumazenilo 1 mg en 10 ml de solución acuosa, es decir, cada ml de solución contiene 0,1 mg de flumazenilo.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 9,3 mg de sodio por 0,1 mg de flumazenilo.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable para administración intravenosa.
El aspecto de la solución es transparente, incolora a casi incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anexate 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 indicaciones siguientes:

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.

IF-2019-80946406-APN-DERMA#ANMAT
LABORATORIOS DUNCAN S.A
ADRIANA PEREZ
DIRECTORA TECNICA
M.N. 13916
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-86516406-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Septiembre de 2019

Referencia: EX-2019-79665317 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.24 08:41:19 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.24 08:41:19 -03'00'