



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1854-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-006557-18-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006557-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: FADAFLUMAZ / FLUMAZENIL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE I.V., FLUMAZENIL 0,50 mg / 5 ml, autorizado por el Certificado N° 47.064.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-39515403-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: FADAFLUMAZ / FLUMAZENIL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE I.V., FLUMAZENIL 0,50 mg / 5 ml, propiedad de la firma

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.064, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006557-18-0

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.20 13:23:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.20 13:23:33 -0300



Laboratorio
Internacional
Argentino SA

Proyecto de prospecto

**FADAFLUMAZ
FLUMAZENIL
Inyectable I.V.**

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ampolla contiene:

Flumazenil	0,50mg
Edetato disódico	0,50mg
Acido acético glacial	0,50mg
Cloruro de sodio	46,50mg
Hidróxido de sodio solución 1N c.s.p.	pH 4.0
Agua para inyectable c.s.p.	5,00ml

ACCION TERAPEUTICA:

Antagonista de los receptores de benzodiazepinas.
Código ATC: J03AB25

INDICACIONES:

Flumazenil está indicado en adultos para la corrección completa o parcial de los efectos de sedación central de las benzodiazepinas. Por lo tanto, puede emplearse en anestesia y en cuidados intensivos, en las siguientes situaciones:

En anestesia

- Terminación de los efectos hipnosedantes en la anestesia general inducida y/o mantenida con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados.
- Corrección de la sedación por benzodiazepinas en procedimientos diagnósticos y terapéuticos cortos en régimen hospitalario o ambulatorio.

En cuidados intensivos

- Para la corrección específica de los efectos centrales de las benzodiazepinas, con el fin de restablecer la respiración espontánea.
- Para el diagnóstico y el tratamiento de intoxicaciones o sobredosis con sólo benzodiazepinas o principalmente con éstas.

Población pediátrica Flumazenil está indicado para revertir la sedación consciente inducida con benzodiazepinas en niños > 1 año de edad.

ACCION FARMACOLOGICA:

Farmacodinamia:

PAULA FERNANDEZ
IF-2018-39515403-APN-DERM#ANMAT
DIRECCION TECNICA
FARMACUTICA - M.N. 15095
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA.



158
Laboratorio
Internacional
Argentino SA

El flumazenil, una imidazobenzodiazepina, es un antagonista de las benzodiazepinas que, mediante interacción competitiva, bloquea los efectos de las sustancias que actúan por medio de los receptores de las benzodiazepinas. Se ha descrito la neutralización de reacciones paradójicas de las benzodiazepinas.

Efectos farmacodinámicos

Según experimentos realizados en animales, los efectos de sustancias que no actúan por medio de los receptores benzodiazepínicos (como los barbitúricos, los GABA miméticos y los agonistas de los receptores de la adenosina) no son bloqueados por el flumazenil. Los agonistas no benzodiazepínicos, como las ciclopirrolonas (zopiclona) y las triazolopiridazinas, son bloqueados por el flumazenil. Los efectos hipnosedantes de las benzodiazepinas son bloqueados rápidamente (al cabo de 1 a 2 minutos) después de la administración por vía intravenosa. Dependiendo de la diferencia en el tiempo de eliminación entre el agonista y el antagonista, el efecto puede recurrir después de varias horas. El flumazenil tiene posiblemente un ligero efecto agonista y anticonvulsivante. El flumazenil ha causado abstinencia, incluidas convulsiones, en animales que recibieron tratamiento con flumazenil durante un tiempo prolongado.

Farmacocinética:

Distribución

El flumazenil es una base débil lipofílica. Se fija en una proporción aproximada del 50% a las proteínas plasmáticas, de las cuales dos tercios se fijan a la albúmina. El flumazenil se distribuye extensamente por el espacio extravascular. Durante la fase de distribución, la concentración plasmática del flumazenil disminuye, con una semivida de 4 a 15 minutos. El volumen de distribución en condiciones de estado de equilibrio es de 0,9 a 1,1 l/kg.

Biotransformación

El flumazenil se elimina principalmente por medio del metabolismo hepático. Se observó que el metabolito de ácido carboxílico en el plasma (en forma libre) y en la orina (en formas libre y conjugada) era el metabolito más importante.

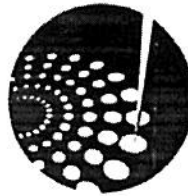
En pruebas farmacológicas, este metabolito ha demostrado ser inactivo como agonista o antagonista benzodiazepínico.

Eliminación

No se excreta casi nada de flumazenil no modificado por la orina. Esto indica una degradación metabólica completa del principio activo en el organismo. El medicamento radiomarcado se elimina completamente en 72 horas; del 90 al 95% de la radiactividad aparece en la orina y del 5 al 10% en las heces. La eliminación es rápida, como se demuestra por la semivida corta, de 40 a 80 minutos. El aclaramiento plasmático total del flumazenil es de 0,8 a 1,0 l/h/kg y puede atribuirse casi completamente al metabolismo hepático.

La farmacocinética del flumazenil es proporcional a la dosis, dentro del rango de dosis terapéuticas y hasta 100 mg.

La ingesta de alimentos durante la perfusión intravenosa de flumazenil produce un aumento del 50% del aclaramiento, debido probablemente al aumento posprandial de la perfusión hepática.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Las propiedades farmacocinéticas del flumazenil en ancianos no son diferentes a las de los adultos jóvenes.

Pacientes con disfunción hepática

En pacientes con una disfunción hepática moderada o grave, la semivida del flumazenil está aumentada (aumento del 70 al 210%) y el aclaramiento total es más bajo (entre el 57 y el 74%), en comparación con voluntarios sanos normales.

Pacientes con disfunción renal

La farmacocinética del flumazenil no es diferente en pacientes con disfunción renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis, en comparación con voluntarios sanos normales.

Población pediátrica

La vida media del flumazenil en los niños mayores de un año es un poco más corta y varía más que en los adultos y es de un promedio de 40 minutos (en general, varía de 20 a 75 minutos). El aclaramiento y el volumen de distribución, corregidos por el peso corporal, son los mismos que en los adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En crías de ratas, la exposición prenatal tardía, o la exposición perinatal o posnatal al flumazenil indujo alteraciones en el comportamiento y un aumento de la densidad de los receptores de las benzodiazepinas en el hipocampo. El efecto de estas observaciones no se considera relevante si el producto se emplea por un tiempo muy corto, según las instrucciones.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Adultos:

Anestesia

La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg administrados por vía intravenosa, durante 15 segundos. Si en 60 segundos no se obtiene el grado requerido de consciencia, puede inyectarse una dosis adicional de 0,1 mg y puede repetirse a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis máxima de 1,0 mg. La dosis habitual requerida es de 0,3 a 0,6 mg, pero



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



puede desviarse, dependiendo de las características del paciente y de la benzodiazepina empleada.

Cuidados intensivos

La dosis inicial recomendada es de 0,3 mg administrados por vía intravenosa. Si no se obtiene el grado requerido de consciencia en 60 segundos, puede inyectarse una dosis adicional de 0,1 mg y puede repetirse a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis máxima de 2,0 mg o hasta que el paciente se despierte.

Si la somnolencia vuelve a presentarse, se debe administrar una segunda inyección rápida de Flumazenil. Puede ser útil una perfusión intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/h.

La velocidad de perfusión deberá ajustarse individualmente para alcanzar el nivel deseado de consciencia.

Si no se obtiene un efecto claro sobre el estado de consciencia y respiratorio después de la administración de dosis repetidas, deberá considerarse que la intoxicación no está causada por benzodiazepinas.

La perfusión deberá interrumpirse cada 6 horas para comprobar si se produce una nueva sedación.

A fin de evitar los síntomas de abstinencia en los pacientes tratados durante un período prolongado con dosis altas de benzodiazepinas en la unidad de cuidados intensivos, la posología de Flumazenil deberá ajustarse individualmente y la inyección debe administrarse lentamente.

Ancianos

A falta de datos sobre el empleo de Flumazenil en pacientes ancianos, deberá señalarse que, por lo general, esta población es más sensible a los efectos de los medicamentos y deberá tratarse con la debida precaución.

Población pediátrica

Lactantes, niños y adolescentes (de 1 a 17 años)

Para la corrección de la sedación consciente inducida por las benzodiazepinas en los niños mayores de 1 año, la dosis inicial recomendada es de 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg), administrada por vía intravenosa durante 15 segundos. Si, después de un período de espera de 45 segundos, no se obtiene el nivel requerido de consciencia, puede administrarse una inyección de seguimiento de 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg) y, si es necesario, puede repetirse a intervalos de 60 segundos (hasta un máximo de cuatro veces), hasta una dosis máxima de 0,05 mg/kg ó 1 mg, dependiendo de cuál sea la dosis más baja. La dosis deberá ajustarse según la respuesta del paciente. No hay datos sobre la seguridad y la eficacia de la administración repetida de Flumazenil en los niños, en caso de resedación.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



Recién nacidos y lactantes menores de un año

No hay datos suficientes sobre el empleo de Flumazenil en niños menores de 1 año. Por lo tanto, Flumazenil sólo deberá administrarse a los niños menores de 1 año si los beneficios potenciales para el paciente superan a los posibles riesgos.

Pacientes con disfunción renal o hepática

En los pacientes con disfunción hepática, la eliminación del Flumazenil puede estar retrasada y, por lo tanto, se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis. En los pacientes con disfunción renal no se requieren ajustes de la dosis.

Forma de administración

Flumazenil se debe administrar por vía intravenosa por un anestesista o un médico experimentado.

Flumazenil se puede administrar como inyección o como perfusión (para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración).

Flumazenil se puede utilizar de forma concomitante con otras medidas de reanimación. Este medicamento es para un solo uso. Se debe inspeccionar visualmente antes de su uso y sólo se debe utilizar si la solución es transparente y prácticamente libre de partículas.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al Flumazenil o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes que reciben benzodiazepinas para el control de una afección que puede poner en peligro su vida (por ejemplo, control de la presión intracraneal o estado epiléptico).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias:

- Flumazenil corrige específicamente los efectos de las benzodiazepinas. Por lo tanto, si el paciente no se despierta, después de la administración de flumazenil deberá considerarse otra etiología.

- Si Flumazenil se emplea en anestesiología al final de una intervención quirúrgica, no deberá administrarse hasta que los efectos de los relajantes musculares periféricos se hayan corregido totalmente.

- Como el efecto de Flumazenil suele ser más corto que el de las benzodiazepinas y es posible que se repita la sedación, se deberá vigilar atentamente al paciente, preferiblemente en la unidad de cuidados intensivos, hasta que se suponga que el efecto de Flumazenil haya desaparecido.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



- En los pacientes con mayor riesgo, se debe valorar las ventajas de la sedación mediante las benzodiazepinas frente a las desventajas de un despertar rápido. En los pacientes (por ejemplo, con problemas cardíacos) puede ser preferible el mantenimiento de cierto grado de sedación a estar completamente despierto.
- En los pacientes con lesión cerebral grave (y/o presión intracraneal inestable) que reciben flumazenil –para corregir los efectos de las benzodiazepinas– puede producirse un aumento de la presión intracraneal.
- La eliminación se puede retrasar en pacientes con insuficiencia hepática.
- Los pacientes que han recibido flumazenil para la reversión de los efectos de las benzodiazepinas se deben monitorizar para controlar la reedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de la benzodiazepina durante un periodo adecuado basado en la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina empleada. Dado que los pacientes con insuficiencia hepática subyacente pueden

experimentar efectos retardados, como se describe arriba, puede ser necesario un periodo prolongado de observación.

- No se recomienda el Flumazenil para el tratamiento de la dependencia a las benzodiazepinas o para el tratamiento de los síndromes de abstinencia a las benzodiazepinas de larga duración.
- Se han descrito crisis de angustia después del empleo de Flumazenil en los pacientes con antecedentes de este tipo de trastornos.
- Debido al aumento de la frecuencia de tolerancia y dependencia de las benzodiazepinas en los pacientes con alcoholismo y otras dependencias a fármacos, el Flumazenil deberá emplearse con precaución en esta población.
- Este medicamento contiene menos 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

- Debido a la posibilidad de reedación y depresión respiratoria, los niños sedados previamente con midazolám deberán ser vigilados por lo menos 2 horas después de la administración de Flumazenil. En caso de otras benzodiazepinas sedantes, la duración de la vigilancia debe ajustarse según su duración esperada.
- Hasta que no se disponga de datos suficientes, no deberá emplearse Flumazenil en niños menores de 1 año, a menos que se hayan valorado los riesgos para el paciente (especialmente en caso de sobredosis accidental) frente a las ventajas del tratamiento.
- No se recomienda el uso en niños para otras indicaciones aparte de la corrección de la sedación consciente, ya que no se dispone de estudios controlados. Lo mismo se aplica para los niños menores de 1 año.

Precauciones:

- Deberá evitarse la inyección rápida de Flumazenil. En pacientes con dosis altas y/o exposición a largo plazo a benzodiazepinas cuya finalización ha tenido lugar en

IF-2018-39515403-AR-N-DERM#ANMAT



43
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

cualquier momento durante la semana anterior a la administración de Flumazenil, la inyección rápida de dosis iguales o superiores a 1 mg han dado lugar a síntomas de abstinencia, que incluyen palpitaciones, agitación ansiedad, debilidad emocional, así como confusión leve y alteraciones sensoriales.

- En los pacientes que padecen ansiedad preoperatoria o en los que tienen antecedentes de ansiedad crónica o episódica, la posología de Flumazenil deberá ajustarse con cuidado.

- Debe tenerse en cuenta el dolor posoperatorio después de una cirugía mayor. Puede ser preferible mantener al paciente ligeramente sedado.

- En los pacientes tratados durante períodos prolongados con dosis altas de benzodiazepinas, debe valorarse las ventajas del empleo de Flumazenil frente al riesgo de los síntomas de abstinencia. Si se producen síntomas de abstinencia a pesar de una cuidada posología, deberá administrarse una dosis ajustada individualmente de 5 mg de diazepam ó 5 mg de midazolam, mediante inyección intravenosa lenta.

- No se recomienda el empleo del antagonista en los pacientes con epilepsia, que han recibido tratamiento con benzodiazepinas durante un periodo prolongado. Aunque el flumazenil tiene algunos efectos antiepilépticos intrínsecos, el efecto antagonista abrupto puede causar convulsiones en los pacientes con epilepsia.

- Se debe prestar especial atención cuando se utiliza el flumazenil en casos de sobredosis mixtas de fármacos. Especialmente en el caso de una intoxicación con benzodiazepinas y antidepresivos cíclicos se exacerban ciertos efectos tóxicos en la administración de flumazenil, tales como convulsiones y arritmias cardíacas, que son ocasionadas por estos antidepresivos pero que emergen con menos facilidad durante la administración concomitante de benzodiazepinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El Flumazenil corrige los efectos centrales de las benzodiazepinas mediante una interacción competitiva a nivel de los receptores: los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos que actúan por medio de los receptores benzodiazepínicos, como la zopiclona, la triazolopiridazina y otros, también son antagonizados por el Flumazenil. Sin embargo, el Flumazenil no bloquea el efecto de los medicamentos que no actúan por medio de esta vía. No se ha observado la interacción con otros depresores del sistema nervioso central. Se requiere una precaución especial cuando se emplea el Flumazenil en casos de sobredosis accidental, puesto que los efectos tóxicos de otros medicamentos psicotrónicos (especialmente los antidepresivos tricíclicos) tomados concomitantemente pueden aumentar al remitir el efecto benzodiazepínico.

No se ha observado ningún cambio en las características farmacocinéticas del Flumazenil asociado a las benzodiazepinas midazolam, flunitrazepam y lormetazepam. El Flumazenil no afecta a las características farmacocinéticas de estas benzodiazepinas. No hay interacciones farmacocinéticas entre el etanol y el flumazenil.

Fertilidad, embarazo y lactancia

7
PAULA FERNANDEZ
IF-2018-39515403-APN+DERM#ANMAT
FARMACÉUTICA - M. N. 12.95
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA



44

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Flumazenil en mujeres embarazadas para una evaluación de los posibles efectos nocivos y de la eficacia en el feto. Por lo tanto se debe tener precaución. En los estudios hechos en animales no han mostrado indicios de toxicidad reproductiva. Por lo tanto, Flumazenil sólo deberá emplearse durante el embarazo si los posibles beneficios para el paciente son mayores que los riesgos potenciales para el feto.

El uso de Flumazenil en situaciones de urgencia durante el embarazo no está contraindicado.

Lactancia

Se desconoce si el Flumazenil se excreta por la leche humana. Por esta razón, la lactancia deberá suspenderse durante 24 horas durante el tratamiento con Flumazenil.

El uso de Flumazenil en situaciones de urgencia durante la lactancia no está contraindicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se deberá advertir a los pacientes que han recibido Flumazenil para corregir los efectos de la sedación por benzodiazepinas que no pueden conducir, utilizar máquinas ni realizar actividades que requieran esfuerzo físico o mental durante un período mínimo de 24 horas, puesto que el efecto de la benzodiazepina puede volver.

EFFECTOS ADVERSOS:

Se han comunicado las reacciones adversas detalladas a continuación. Las reacciones adversas suelen desaparecer rápidamente sin necesidad de un tratamiento especial.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica en las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$),

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

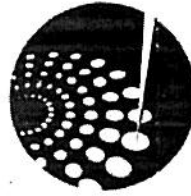
Frecuencia no conocida: Pueden producirse reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, somnolencia.

Poco frecuentes: Ansiedad*, miedo*

Frecuencia no conocida: Síntomas de abstinencia (p. ej., agitación, ansiedad, inestabilidad emocional, confusión, alteraciones sensoriales), después de la inyección



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



rápida de dosis de 1 mg o más en pacientes con una dosis elevada y/o exposición a largo plazo a las benzodiazepinas cuya finalización ha tenido lugar en cualquier momento dentro de las semanas anteriores a la administración de Flumazenil; ataques de pánico (en pacientes con un historial de reacciones de pánico); llanto anormal, agitación, reacciones agresivas.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Vértigo, cefalea, agitación*, temblores, boca seca, hiperventilación, trastorno del habla, parestesia.

Frecuencia no conocida: Convulsiones, especialmente en pacientes que se sabe que padecen epilepsia o insuficiencia hepática grave, sobre todo después del tratamiento prolongado con benzodiazepinas o sobredosis de varios fármacos.

Trastornos oculares

Frecuentes: Diplopía, estrabismo, aumento del lagrimeo.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Audición anormal.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Palpitaciones*, taquicardia o bradicardia, extrasístoles.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipotensión ortostática.

Frecuencia no conocida: Aumento transitorio de la tensión arterial (al despertarse).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos, congestión nasal, dolor torácico.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas y vómitos durante su uso posoperatorio, particularmente si también se han usado opiáceos, hipo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Sudoración.

Frecuencia no conocida: Rubor

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, dolor en la zona de inyección.

Poco frecuentes: Tiritona.

*: Después de la inyección rápida; no requiere tratamiento.

Población pediátrica



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



En general, el perfil de efectos indeseables en los niños generalmente son similares a los de los adultos. Cuando se ha empleado Flumazenil para corregir la sedación consciente, se han comunicado llanto anormal, agitación y reacciones agresivas.

SOBREDOSIFICACION:

En caso de sobredosis de mezcla de fármacos, particularmente con antidepresivos cíclicos, los efectos tóxicos (como convulsiones y arritmias cardíacas) pueden surgir con la reversión de los efectos de la benzodiazepina con Flumazenil.

Existe una experiencia muy limitada sobre sobredosis aguda en humanos con Flumazenil.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Flumazenil. El tratamiento debe consistir en medidas generales de apoyo, que incluyen la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

Incluso en administraciones. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES:

1, 5, 25, 50 y 100 ampollas de 5ml, siendo las cuatro últimas de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Proteger del calor, conservar en sitio fresco.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.064.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires.

Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

Fecha última revisión: / /

Aprobado por Disposición N°

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al

Departamento Médico: 011-6090-3100.

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECCIÓN TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 13295

IF-2018-39515403-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39515403-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Agosto de 2018

Referencia: 6557-18-0 PROSPECTO FLUMAZENIL CERT 47064

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.15 13:37:07 -03'00'

Maria Carolina Gollan
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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.15 13:37:11 -03'00'



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FADAFLUMAZ
FLUMAZENIL
Inyectable I.V.

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES FADAFLUMAZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Flumazenil es un agente antagonista (antídoto) para un grupo específico de medicamentos denominados benzodiazepinas. Las benzodiazepinas tienen propiedades sedantes, inductoras del sueño y de relajación muscular. Se utilizan para inducirle el sueño y tranquilizarle si tiene ansiedad. El flumazenil puede revertir de forma completa o parcial estos efectos.

Flumazenil puede utilizarse

- en anestesia para despertarlo después de una cirugía o ciertas pruebas diagnósticas
- si se le ha mantenido en condiciones de sedación en cuidados intensivos

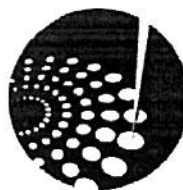
Flumazenil puede también ser empleado para el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones o sobredosis con benzodiazepinas.

Flumazenil se utiliza en niños mayores de 1 año para despertarles después de recibir benzodiazepinas para inducirles el sueño durante una intervención médica.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON FADAFLUMAZ

No debe recibir FADAFLUMAZ:

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15885
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



- Si es **alérgico** al flumazenil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si le han administrado benzodiazepinas para el control **de una situación de riesgo vital** (por ejemplo control de la presión en el cerebro o un ataque epiléptico grave).

Precauciones y Advertencias

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Flumazenil.

Se debe tener especial cuidado

- Si usted es epiléptico y ha recibido tratamiento con benzodiazepinas durante un largo periodo de tiempo, en este caso, la administración de flumazenil puede producir convulsiones.
- Si tiene daño cerebral grave (y/o presión inestable en su cerebro), puesto que el Flumazenil puede ocasionar un aumento de presión en su cerebro.
- Si sufre alguna enfermedad hepática. Su médico ajustará cuidadosamente la administración de Flumazenil.
- Si ha tenido crisis de angustia en el pasado, puesto que el Flumazenil puede provocar nuevos ataques.
- Si está muy nervioso debido a su operación o si tiene un historial de ansiedad. Su médico ajustará cuidadosamente la administración de Flumazenil.
- Si se le ha tratado durante periodos largos con elevadas dosis de benzodiazepinas, puesto que se corre el riesgo de síntomas de abstinencia.
- Si es adicto al alcohol o los medicamentos. En este caso usted tiene un riesgo mayor de tolerancia a las benzodiazepinas y a la dependencia.
- Si tiene una enfermedad coronaria. Se debe informar a su médico para poder tenerle más tiempo bajo sedación.

Su estado de alerta y signos vitales (como la presión arterial, frecuencia cardíaca y la respiración) se controlarán durante un periodo de tiempo adecuado después de haber recibido flumazenil. Como la acción del flumazenil suele ser más corta que la de las benzodiazepinas, **puede volver a presentarse sedación**. Usted será vigilado atentamente, posiblemente en la unidad de cuidados intensivos, hasta que los efectos de Flumazenil hayan desaparecido por completo.

Si se le administra flumazenil al final de su operación para despertarle, no se le debe administrar hasta que los efectos de los relajantes musculares hayan desaparecido.

Su médico considerará que puede producirse dolor postoperatorio después de una cirugía mayor antes de darle Flumazenil.

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



Si **no se despierta** después de la administración de de flumazenil, debe considerarse otra razón para ello, puesto que el flumazenil revierte específicamente los efectos de las benzodiazepinas.

Su médico evitará la inyección rápida de Flumazenil. Si usted ha recibido un tratamiento prolongado (crónico) con benzodiazepinas, la **inyección rápida** de elevadas dosis de Flumazenil (más de 1 mg) puede producir **síntomas de abstinencia**.

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

Su médico le administrará Flumazenil sólo con especial precaución en caso de intoxicaciones mixtas con benzodiazepinas y ciertos tipos de antidepresivos (los llamados antidepresivos cíclicos como imipramina, clomipramina, mirtazapina o mianserina). La toxicidad de estos antidepresivos se puede enmascarar por los efectos protectores de la benzodiazepina. Los signos de una sobredosis significativa con antidepresivos cíclicos incluyen:

- dilatación de las pupilas, incapacidad para orinar, boca seca,
- condiciones graves o potencialmente mortales como agitación, problemas respiratorios, convulsiones, problemas cardíacos y coma.

Niños

Los niños que han sido previamente sedados con midazolam deben ser estrechamente observados en las unidades de cuidados intensivos durante al menos 2 horas después de la administración de Flumazenil. Puede darse una sedación repetida o dificultades respiratorias.

En caso de sedación mediante otras diazepinas, la monitorización se debe ajustar de acuerdo con su duración esperada.

Los niños de 1 año o menores solamente deben recibir flumazenil si los riesgos se han sopesado cuidadosamente frente a las ventajas del tratamiento.

Los niños solo deben recibir flumazenil después de una **sedación intencionada**. No se dispone de datos suficientes para cualquier otra indicación. Lo mismo aplica para los niños menores de 1 año.

Uso de Flumazenil con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

El flumazenil contrarresta el efecto de todos los medicamentos que actúan a través del receptor de las benzodiazepinas. Esto incluye a los medicamentos que no pertenecen al grupo de las benzodiazepinas pero que tienen su mismo principio activo, como la zopiclona, triazolopiridazina y otros.

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA N.º 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Las benzodiazepinas pueden enmascarar los efectos tóxicos de ciertos medicamentos psicotrópicos. Cuando se utiliza el flumazenil en casos de una sobredosis accidental debe tenerse en cuenta que los efectos tóxicos de dichos medicamentos tomados de forma concomitante, pueden incrementar con la desaparición del efecto benzodiazepínico. No se ha observado interacción con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

Embarazo y lactancia

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

Debido a la insuficiente experiencia durante el embarazo sólo debe utilizarse Flumazenil con precaución y solo si el **beneficio** para usted es superior al potencial **riesgo** para el feto. La administración de Flumazenil durante el embarazo no está contraindicada en una situación de emergencia.

No se conoce si Flumazenil se excreta en leche materna. **No debe amamantar durante 24 horas** después de la administración de Flumazenil. La administración de Flumazenil durante la lactancia no está contraindicada en una situación de urgencia.

Conducción y uso de máquinas

Después de recibir Flumazenil para corregir los efectos sedantes de las benzodiazepinas, no puede **conducir**, manejar **maquinaria** o iniciar cualquier otra **actividad** que requiera esfuerzo físico o mental durante al menos 24 horas ya que puede volver a aparecer sedación.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA FADAFLUMAZ

Flumazenil debe administrarse por su anestesista o médico experimentado. Flumazenil se administra como **inyección** intravenosa (en una vena) o diluido como **perfusión** intravenosa (durante un periodo prolongado). Flumazenil puede ser utilizado al mismo tiempo que otras medidas de reanimación.

La dosis recomendada es la siguiente:

Adultos	
Anestesia	Cuidados Intensivos

Nivel de dosificación:

<p>Dosis inicial:</p> <p>0,2 mg administrados por vía intravenosa durante un periodo de 15 segundos</p>	<p>Dosis inicial:</p> <p>0,3 mg administrados por vía intravenosa</p>
---	---

PAULA FERNANDEZ
 IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT
 DIRECTORA TECNICA
 FARMACEUTICA M N 1295
 LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Si es preciso, puede inyectarse una dosis adicional de 0,1 mg y repetirse a intervalos de 60 segundos, si el nivel de consciencia no se obtiene a los 60 segundos, hasta una dosis máxima de 1,0 mg.

La dosis usual requerida oscila entre 0,3 y 0,6 mg, pero puede desviarse dependiendo de las características de los pacientes y la benzodiazepina usada.

Si es preciso puede inyectarse una dosis adicional de 0,1 mg y repetirse a intervalos de 60 segundos, si el nivel de consciencia no se obtiene a los 60 segundos, hasta una dosis máxima de 2,0 mg.

Si se repite la somnolencia, se puede administrar una segunda inyección rápida. Puede ser útil una perfusión intravenosa de 0,1-0,4 mg/h. La velocidad de perfusión debe ajustarse individualmente para alcanzar el nivel deseado de consciencia.

Se debe interrumpir la perfusión cada 6 horas para comprobar si la se repite la sedación.

Lactantes, niños y adolescentes (desde 1 a 17 años)

Corrección de la sedación deliberada

Nivel de dosificación:

Inyección de 0,01 mg/kg de peso corporal (hasta 0,2 mg) administrada por vía intravenosa durante un periodo de 15 segundos. Si después de un periodo de espera de 45 segundos, no se obtiene el nivel requerido de consciencia, puede administrarse una siguiente inyección de 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg).

Si es necesario pueden inyectarse inyecciones repetidas a intervalos de 60 segundos (hasta un máximo de 4 veces) hasta una dosis máxima de 0,05 mg/kg o 1 mg, dependiendo de cuál sea la dosis menor.

Bebés recién nacidos, lactantes menores de 1 año

No hay datos suficientes sobre el empleo de flumazenil en niños menores de 1 año. Por lo tanto, flumazenil sólo deberá administrarse en niños menores de 1 año si los **beneficios** potenciales para el paciente superan a los posibles riesgos.

Pacientes con disfunción renal (riñones) o hepática (hígado)

En pacientes con disfunción del hígado, puede retrasarse la eliminación de flumazenil y por ello se recomienda un **ajuste cuidadoso** de la dosis.

En pacientes con disfunción en los riñones **no se requieren ajustes de la dosis.**

IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT

DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA M.N. 15633
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

73
UD

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.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Los siguientes efectos adversos pueden ser graves. 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.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- respiración anormal rápida y profunda (hiperventilación)
- trastornos del habla

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- ritmo cardíaco lento o rápido, latido prematuro de su corazón (extrasístoles)
- dificultad al respirar
- dolor torácico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- convulsiones (en pacientes que sufran epilepsia o insuficiencia hepática grave, sobre todo después del tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas o el abuso de múltiples medicamentos.
- pueden producirse reacciones alérgicas, incluidas reacciones alérgicas graves relacionadas con la respuesta (anafilaxia)

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- agitación (después de una inyección rápida, no requiere tratamiento.
- problemas en el inicio y mantenimiento del sueño (insomnio), sensación de sueño (somnolencia),
- mareos, dolor de cabeza,
- movimientos involuntarios temblorosos o temblores,
- sequedad bucal,
- sensaciones cutáneas subjetivas (p. ej., frío, calor, hormigueo, presión, etc.) en ausencia de estimulación (parestesia),
- visión doble, bizqueo (estrabismo), producción incrementada de flujo lacrimal (aumento del lagrimeo),

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA



74
57

**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

- sudoración,
- presión arterial baja, tensión sanguínea baja al cambiar de posición supina a erecta (hipotensión ortostática),
- malestar: vómitos (después de la cirugía), hipo,
- fatiga,
- dolor en la zona de inyección.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- ansiedad y miedo (después de una inyección rápida, no requiere tratamiento),
- consciencia de su ritmo cardíaco (palpitaciones, que se producen después de una inyección rápida, no requiere tratamiento),
- audición anormal,
- tos, congestión nasal
- enrojecimiento de la piel
- escalofríos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- ataques de angustia en pacientes que ya han mostrado reacciones de angustia,
- aumento transitorio de la presión arterial (al despertarse),
- labilidad emocional
- llanto anormal, agitación y reacciones agresivas.

Si usted es tratado durante periodos prolongados con benzodiazepinas, el flumazenil puede inducir **síntomas de abstinencia** (se desconoce la frecuencia). Los **síntomas** incluyen: agitación, ansiedad, debilidad emocional, confusión y percepción sensorial anormal.

En general, los **efectos indeseables** en **niños** generalmente son similares a los de los adultos. Cuando se utiliza Flumazenil para despertar a su niño de la sedación, puede tener lugar lloro anormal, agitación y reacciones agresivas.

Interacciones:

No han sido identificadas interacciones con otros medicamentos. No se han realizado estudios formales de interacción.

5 – CÓMO CONSERVAR FADAFLUMAZ

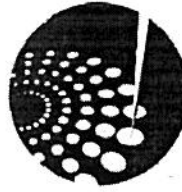
Proteger del calor, conservar en sitio fresco.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento no puede repetirse sin una receta médica.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
IF-2018-39516778-APN-DERME#ANMAT
FARMACEUTICA - M. N. 15065
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

1, 5, 25, 50 y 100 ampollas de 5ml, siendo las cuatro últimas de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

En caso de sobredosis de mezcla de fármacos, particularmente con antidepresivos cíclicos, los efectos tóxicos (como convulsiones y arritmias cardíacas) pueden surgir con la reversión de los efectos de la benzodiazepina con Flumazenil.

Existe una experiencia muy limitada sobre sobredosis aguda en humanos con Flumazenil.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Flumazenil. El tratamiento debe consistir en medidas generales de apoyo, que incluyen la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

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

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

Atención especializada para adultos:

Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648

Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)

Hospital Fernández: (011)4801-5555

Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires.

Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

Fecha última revisión: / /

Aprobado por Disposición N°

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

PAULA FERNÁNDEZ
AFIDERADA
DIR. TÉCNICA
FARMACÉUTICA
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39516778-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Agosto de 2018

Referencia: 6557-18-0 PACIENTEFLUMAZENIL CERT 47064

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.15 13:40:39 -03'00'

Maria Carolina Gollan
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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.15 13:40:40 -03'00'