CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Flumazil
(flumazenil)

Cristália Produtos Químimicos Farmacêuticos Ltda.

Solução injetável

0,1 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Flumazil
flumazenil

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de 0,1 mg/mL de flumazenil em embalagens contendo em 5 ou 10 ampolas de 5 mL.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
flumazenil ..... 0,1 mg
veículo estéril q.s.p..... 1 mL
Excipientes: edetato dissódico, ácido acético, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Flumazil 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 entubação e posterior extubação).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
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, 0,6 mg, 1,0 mg e 3,0 mg) em voluntários, foi demonstrado que 3,0 mg de flumazenil produziram reversão da sedação com midazolam (0,17 mg/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 1 mg) 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 2,5 mg. Dos 17 pacientes da fase duplo-cega, 14 despertaram após a média de 0,8 ± 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 ± 0,6 passaram para 0,4 ± 0,5 ($p < 0,01$)) após a injeção de 0,7 ± 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. Flumazenil na dose total de 5 mg foi administrado em *bolus* na dose de 1 mg, 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 duplo-cegos, e os 20 restantes foram abertos. O intervalo de doses de flumazenil usado nesses estudos foi de 0,3 – 10 mg. 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 benzodizepínicos 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

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.

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 ciclopirrolonas (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 **Flumazil**. 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. **Flumazil** 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.

Flumazil 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 **Flumazil** é dose dependente até 100 mg.

Distribuição

Flumazil, base fraca lipofílica, apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, da ordem de 50%. Cerca de dois terços ligam-se à albumina. 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 - 1,1 L/kg.

Metabolismo

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

Flumazil 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 – 1,0 L/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 **Flumazil** 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 sadios.
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
Flumazil 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).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Cuidados especiais são necessários quando **Flumazil** 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 flumazenil.

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

Os pacientes que recebem **Flumazil** 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 **Flumazil** 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, Flumazil não deve ser administrado antes do desaparecimento do efeito miorrelaxante periférico.

Flumazil 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 de **Flumazil** devem ser evitadas em pacientes expostos a altas doses e/ou por longos períodos aos benzodiazepínicos, até uma semana antes do uso de **Flumazil**, pois podem ser desencadeados sintomas de abstinência, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional, leve confusão e distorções sensoriais (vide "**Posologia e Modo de Usar**").

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

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

Flumazil 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 **Flumazil** 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 de Flumazil durante a gestação em humanos não foi estabelecida. Portanto, os benefícios do uso de **Flumazil** 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 **Flumazil** em situações de emergência não está contraindicada durante a lactação.

Até o momento, não há informações de que flumazenil possa causar *doping***.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Flumazil 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 **Flumazil**.

Não foram observadas interações com outros depressores do SNC.

A farmacocinética dos agonistas benzodiazepínicos permanece inalterada em presença de **Flumazil** e vice-versa. Não há interação farmacocinética entre **Flumazil** e etanol, midazolam ou diazepam.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Cuidados de armazenamento
Flumazil deve ser armazenado em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30ºC, protegido da luz.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas
Flumazil apresenta-se como uma solução límpida e incolor, essencialmente livre de partículas visíveis.

Após preparo com soluções de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, manter entre 15 e 30 °C, por 24 horas.
Se **Flumazil** for aspirado para a seringa ou misturado com soluções de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 0,9%, deve ser descartado após 24 horas.

Para garantir a esterilidade ideal do produto, **Flumazil** deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado. O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Flumazil deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, por anestesiologista ou médico experiente.

Flumazil pode ser administrado por infusão i.v. diluído em solução de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 0,9%, concomitantemente com outros procedimentos de reanimação. Se **Flumazil** 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, **Flumazil** 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 **Flumazil**, poderão ser necessárias repetições da dose se a sedação ocorrer novamente depois que o paciente acordar.

Em anestesiologia
A dose inicial recomendada é de 0,2 mg, administrada por via i.v., em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não for obtido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1 mg) pode ser administrada. Doses subsequentes (0,1 mg) podem ser repetidas em intervalos de 60 segundos, se necessário, até a dose total de 1 mg. A dose usual é de 0,3 - 0,6 mg, mas a necessidade individual pode variar, dependendo da dose e duração dos efeitos do benzodiazepínico administrado e das características do paciente.

A administração de **Flumazil** 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 0,3 mg i.v. Se o grau desejado de consciência não for obtido em 60 segundos, doses subsequentes de **Flumazil** podem ser aplicadas até o paciente ficar desperto ou até atingir dose total de 2mg. Se a sonolência retornar, **Flumazil** pode ser administrado sob a forma de injeção i.v. em *bolus*, conforme descrito anteriormente, ou sob a forma de infusão de 0,1 - 0,4 mg/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 **Flumazil**, 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 0,01 mg/kg (até 0,2 mg), com administração intravenosa em 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for atingido após 45 segundos, nova dose de 0,01 mg/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 0,05 mg/kg, ou 1 mg, 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, **Flumazil** 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 "**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 **Flumazil** é maior, e o *clearance* sanguíneo total é menor que em indivíduos sadios.
A farmacocinética da droga não é significativamente afetada em pacientes em hemodiálise ou insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pós-comercialização

Flumazil 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 epilépticos 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 **Flumazil**.

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

Há casos de ataque de pânico com o uso de flumazenil 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 **Flumazil**. O tratamento deve consistir em 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.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0287

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira
Fabricado por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo/SP

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

USO RESTRITO A HOSPITAIS