Copy from GRASS PID2011-02387

Lanexat® **Roche**

flumazenil

Antagonista de benzodiazepinas

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome do produto: Lanexat®
Nome genérico: flumazenil
Forma farmacêutica, via de administração e apresentação
Solução injetável. Via intravenosa. Caixa com 5 ampolas de 5 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição
Cada ampola contém:
Princípio ativo: flumazenil (8-fluoro-5,6-diidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazol [1,5a] [1,4] benzodiazepina - 3-carboxilato de etila) ..... 0,5 mg
Excipientes: edetato dissódico, ácido acético glacial, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O **Lanexat® (flumazenil)** é uma substância que age no sistema nervoso central. É uma substância que tem efeito contrário (antagonista) ao dos benzodiazepínicos. Os efeitos hipnóticos (que induzem sono), sedativos e de inibição psicomotora dos benzodiazepínicos são rapidamente neutralizados após administração intravenosa (1-2 minutos). Esses efeitos podem reaparecer em poucas horas, dependendo das características das substâncias benzodiazepínicas utilizadas e da relação existente entre as doses de benzodiazepínico e de **Lanexat® (flumazenil)** administradas.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

O **Lanexat® (flumazenil)** está indicado na reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos. Assim, é usado em anestesia e unidades de terapia intensiva nas seguintes indicações:

Em anestesiologia
∗ Encerramento de anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepinas em pacientes hospitalizados;
∗ Neutralização do efeito sedativo dos benzodiazepínicos em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração em pacientes hospitalizados e de ambulatório.

Em terapia intensiva e manuseio de inconsciência de origem desconhecida

- Diagnóstico e tratamento de superdose com benzodiazepinas;
- Determinar, nos casos de inconsciência de causa desconhecida, se a droga envolvida é uma benzodiazepina;
- Para neutralizar, especificamente, os efeitos exercidos sobre o sistema nervoso central por doses excessivas de benzodiazepinas (restabelecimento da respiração espontânea e da consciência a fim de evitar a entubação e extubação consequentes).

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

O Lanexat® (flumazenil) está contra-indicado em pacientes com reconhecida hipersensibilidade (alergia) ao flumazenil ou em pacientes que recebem benzodiazepínicos para controle de condições que potencialmente representem risco de vida (ex: controle de pressão intra-craniana ou controle do estado epiléptico).

Advertências e precauções

Existem várias situações médicas que requerem cuidados especiais na administração de Lanexat® (flumazenil) e seu médico saberá identificá-las tomando as devidas precauções. Entre elas estão os usos de Lanexat® (flumazenil) em:

- **Casos de intoxicações mistas;**
- **Em pacientes epilépticos que venham recebendo tratamento benzodiazepínico por um período prolongado;**
- **Uso com determinadas substâncias como os bloqueadores neuromusculares, especialmente em anestesias;**
- **Em pacientes com traumatismo craniano em uso de benzodiazepínicos;**
- **Em pacientes expostos a altas doses e/ou por longos períodos aos benzodiazepínicos, até uma semana antes do uso do Lanexat® (flumazenil);**
- **Casos de dependência aos benzodiazepínicos e na síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos;**
- **Em crianças menores que 1 ano, no tratamento de superdose em crianças, em recém-nascidos, e na indução de anestesia geral em crianças;**
- **Em pacientes com insuficiência hepática ou doenças importantes do fígado.**

Principais interações medicamentosas

Pode haver interação entre **Lanexat® (flumazenil)** e outros medicamentos. Assim, os efeitos de alguns deles podem ser bloqueados, como por exemplo, do zopiclone e das triazolopiridazinas. Não foram observadas interações com outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC).

Gravidez e amamentação

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

Informe o seu médico se estiver grávida ou amamentando.

A administração de **Lanexat® (flumazenil)** em situações de emergência não está contra-indicada durante a lactação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Não há contra-indicação relativa às faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Lanexat®(flumazenil) é medicamento de uso restrito a hospitais, e o conteúdo das ampolas pode ser diluído em soluções para injeção ou infusão intravenosa.

A solução contida nas ampolas de **Lanexat® (flumazenil)** é límpida e incolor.

Existem alguns cuidados com relação ao modo correto do preparo, manuseio e aplicação, que deverão ser respeitados, e por isso o **Lanexat® (flumazenil)** deve ser administrado exclusivamente por anestesiologista ou médico experiente.

Dependendo da natureza de sua doença, de seu peso corpóreo e de sua resposta individual ao tratamento com **Lanexat® (flumazenil)** seu médico prescreverá a dose adequada ao seu caso.

A duração do tratamento varia dependendo de sua doença e da sua resposta individual ao tratamento. O tratamento tanto pode ser único como ter a duração de alguns dias ou de várias semanas. Seu médico saberá qual é a duração correta do tratamento com **Lanexat® (flumazenil)** no seu caso.

O **Lanexat® (flumazenil)** deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.

Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto).
As soluções para infusão possuem validade de até 24 horas após sua preparação.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

O Lanexat® (flumazenil) é bem tolerado em adultos e crianças. Em adultos é bem tolerado mesmo quando excede a dosagem recomendada.

Foram observadas queixas de ansiedade, palpitações e medo após injeção rápida de Lanexat® (flumazenil). Estes 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, podem surgir efeitos tóxicos (como convulsões e arritmia cardíaca) na reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos pelo Lanexat® (flumazenil).

Podem ocorrer sintomas de síndrome de abstinência após injeção rápida de Lanexat® (flumazenil) em pacientes submetidos a longos tratamentos com benzodiazepínicos nas semanas anteriores.

Há casos de ataque de pânico com o uso de Lanexat® (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.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Há experiência limitada de superdosagem aguda de **Lanexat® (flumazenil)** em humanos.
Não há um antídoto específico para superdosagem com **Lanexat® (flumazenil).** O tratamento de uma superdose com **Lanexat® (flumazenil)** deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente.
Mesmo quando administrado em doses superiores às recomendadas, não foram observados sintomas de superdose. Como podem aparecer sintomas de abstinência dos benzodiazepínicos, seu médico estará preparado para adotar as medidas adequadas nessa situação.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Lanexat® (flumazenil) não influenciou em experimentação animal, os efeitos de substâncias que não demonstram afinidades pelos receptores benzodiazepínicos, como por exemplo, 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 **Lanexat® (flumazenil)**. Esses efeitos podem reaparecer em poucas horas, dependendo da meia-vida das substâncias benzodiazepínicas utilizadas e da relação existente entre as doses de agonista e antagonista administradas. O **Lanexat® (flumazenil)** é bem tolerado mesmo em elevadas doses.

Estudos toxicológicos em animais demonstraram que **Lanexat® (flumazenil)** apresenta baixa toxicidade sendo desprovido de atividade mutagênica.

O **Lanexat® (flumazenil)** pode apresentar uma fraca atividade agonista intrínseca, como por exemplo, atividade anticonvulsivante.

Em animais tratados com elevadas doses de benzodiazepínicos, por várias semanas, o **Lanexat® (flumazenil)** produziu sintomas de abstinência. Efeito similar foi observado em humanos adultos.

Farmacocinética
A farmacocinética do **Lanexat® (flumazenil)** é dose-dependente até 100 mg.

Distribuição
Lanexat® (flumazenil), base fraca lipofílica, apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas na 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). Este metabólito não apresenta atividade agonista nem antagonista de benzodiazepínicos nos testes farmacológicos.

Eliminação
O **Lanexat® (flumazenil)** é eliminado quase que completamente (99%) por via extra-renal. Praticamente não ocorre excreção de flumazenil inalterado na urina, sugerindo degradação completa da droga. A eliminação da droga marcada por radioatividade é essencialmente completa dentro de 72 horas, com 90 – 95% da radioatividade aparecendo 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 do 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 uma reabsorção eficaz da droga após filtração glomerular. Administração de alimentos durante uma infusão intravenosa de **Lanexat® (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 do **Lanexat® (flumazenil)** é maior e o *clearance* sanguíneo total é menor do que em indivíduos sadios. A farmacocinética da droga não é significantemente 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O flumazenil foi o primeiro antagonista dos benzodiazepínicos disponível para uso clínico, revertendo todos os efeitos dos benzodiazepínicos sem afetar sua biodisponibilidade. No contexto clínico, o flumazenil é usado para antagonizar os seguintes efeitos dos benzodiazepínicos, na seguinte ordem 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)[3]. Além disso, o flumazenil reverte os efeitos adversos fisiológicos potencialmente perigosos dos benzodiazepínicos, como por exemplo 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, o flumazenil foi administrado por via intravenosa, tendo sido demonstrado que este reverte rapidamente os efeitos depressores do 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 do 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[3]. Em outro estudo duplo-cego e aberto em 110 pacientes inconscientes com suspeita de superdose de benzodiazepínicos de graus 2 a 4 na escala de coma de Matthew e Lawson, o flumazenil foi utilizado com o objetivo de avaliar sua eficácia, utilidade e segurança. Os primeiros 31 pacientes foram tratados de modo duplo-cego com flumazenil (dose de até 1mg) ou solução salina, enquanto os pacientes restantes foram tratados de modo aberto com flumazenil até a recuperação da consciência ou até atingir a dose máxima injetada de 2,5 mg. Dos pacientes da fase duplo-cega, 14 dos 17 pacientes 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 porcento 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, 25% dos pacientes não recuperaram a consciência e apresentavam concentrações muito elevadas de outras substâncias não benzodiazepínicas, 65% dos pacientes que responderam ao tratamento com flumazenil e que tinham ingerido principalmente benzodiazepínicos permaneceram despertos por 72 ± 37 min após a injeção de flumazenil; 40% voltaram a entrar em coma após 18 ± 7 min e várias outras substâncias depressoras do sistema nervoso central foram detectadas no sangue além dos benzodiazepínicos, 71% dos pacientes tinham ingerido antidepressivos tricíclicos, 78% dos pacientes que responderam ao tratamento com flumazenil se mantiveram tratados eficientemente e continuamente 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 com flumazenil. Os autores concluíram que o flumazenil se constitui em um meio diagnóstico válido para distinguir a intoxicação pura por benzodiazepínico da intoxicação mista ou do coma não induzido por drogas[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 com benzodiazepínicos durante 2 - 21 dias. O 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 do flumazenil e seu suporte

ventilatório foi substituído por um sistema de pressão positiva de vias aéreas. Em outro estudo, o 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, envolvendo 760 pacientes, nos quais o flumazenil foi utilizado como antagonista dos benzodiazepínicos, foram observados os seguintes resultados: 10 dos estudos foram duplo-cegos e os 20 restantes foram abertos. A variação da dose do flumazenil usada nesses estudos foi de 0,3 – 10mg. Nos estudos duplo-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 com flumazenil. Nestes 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 o flumazenil foi administrado[1].

Assim, por sua eficácia, a introdução do 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 benzodiazepinas 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. Park GR, Navapurkar V, Ferenci P. The role of flumazenil in the critically ill. Acta Anaesthesiol Scand. 1995; 39 (suppl 108): 23-34.
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. Whitwam JG, Amrein R. Pharmacology of flumazenil. Acta Anaesthesiol Scand. 1995; 39 (suppl 108): 3-14.
4. Whitwam JG. Midazolam – flumazenil: an update. Minimally Invasive Therapy. 1995;4 (suppl 2): 31-38.

3. INDICAÇÕES

O **Lanexat®(flumazenil)** está indicado na reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais dos benzodiazepínicos. Assim, é usado em anestesia e unidades de terapia intensiva nas seguintes indicações:

Em anestesiologia

- Encerramento de anestesia geral induzida e mantida com benzodiazepinas em pacientes hospitalizados;
- Neutralização do efeito sedativo dos benzodiazepínicos em procedimentos diagnósticos e terapêuticos de curta duração em pacientes hospitalizados e de ambulatório.

Em terapia intensiva e manuseio de inconsciência de origem desconhecida

- Diagnóstico e tratamento de superdose com benzodiazepinas;
- Determinar, nos casos de inconsciência de causa desconhecida, se a droga envolvida é uma benzodiazepina;

* Para neutralizar, especificamente, os efeitos exercidos sobre o sistema nervoso central por doses excessivas de benzodiazepinas (restabelecimento da respiração espontânea e da consciência a fim de evitar a entubação e extubação consequentes).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

O Lanexat® (flumazenil) está contra-indicado em pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao flumazenil ou em pacientes que recebem benzodiazepínicos para controle de condições que potencialmente representem risco de vida (ex: controle de pressão intracraniana ou controle do estado epiléptico).

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A solução contida nas ampolas de **Lanexat® (flumazenil)** é límpida e incolor.

O **Lanexat® (flumazenil)** deve ser administrado exclusivamente por anestesiologista ou médico experiente.

O **Lanexat® (flumazenil)** pode ser administrado por infusão i.v. diluído em solução de glicose a 5%, Ringer lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, concomitantemente com outros procedimentos de reanimação. Se o **Lanexat® (flumazenil)** for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções acima citadas, deve ser descartado em 24 horas.

Para garantir a esterilidade ideal do produto, **Lanexat® (flumazenil)** deve ser mantido na respectiva ampola até o momento de ser utilizado.
A dose deve ser titulada para obter-se o efeito desejado.

O **Lanexat® (flumazenil)** deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.

6. POSOLOGIA

O **Lanexat® (flumazenil)** deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa por anestesiologista ou médico experiente. O **Lanexat® (flumazenil)** pode ser administrado por infusão i.v. diluído em solução de glicose a 5%, Ringer lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, concomitantemente com outros procedimentos de reanimação. Se o **Lanexat® (flumazenil)** for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções acima citadas, deve ser descartado em 24 horas. A dose deve ser titulada para obter-se o efeito desejado.

Considerando que a duração da ação de alguns benzodiazepínicos pode exceder à do **Lanexat®(flumazenil)**, poderão ser requeridas 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 é obtido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1 mg) pode ser administrada. Doses subsequentes (0,1 mg) podem ser repetidas a 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 **Lanexat® (flumazenil)** em pacientes tratados durante várias semanas com benzodiazepinas 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 é obtido em 60 segundos, doses subsequentes de **Lanexat® (flumazenil)** podem ser feitas até o paciente ficar desperto ou até a dose total de 2 mg. Se a sonolência retornar, **Lanexat® (flumazenil)** pode ser administrado sob a forma de injeção i.v. em *bolus* conforme descrito acima, 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 **Lanexat® (flumazenil)**, deve-se pensar numa etiologia não benzodiazepínica.

Em unidade de tratamento intensivo, não se observaram sintomas de abstinência quando o **Lanexat® (flumazenil)** foi administrado lentamente a pacientes tratados durante várias semanas com elevadas doses de benzodiazepinas. 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 obtido 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 4 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.

7. ADVERTÊNCIAS

Cuidados especiais são necessários quando o uso de Lanexat® (flumazenil) for em casos de intoxicações mistas, já que os efeitos tóxicos (como convulsões ou arritmias cardíacas) destas drogas associadas na superdose (especialmente antidepressivos cíclicos) podem surgir com a reversão dos efeitos do benzodiazepínico.

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

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

Quando Lanexat® (flumazenil) 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, o Lanexat® (flumazenil) não deve ser administrado antes do desaparecimento do efeito miorrelaxante periférico.

Lanexat® (flumazenil) deve ser usado com precaução em pacientes com traumatismo craniano em uso de benzodiazepínicos, pois pode desencadear convulsões ou alterar o fluxo sanguíneo cerebral.

Injeções rápidas de Lanexat® (flumazenil) devem ser evitadas em pacientes expostos a altas doses e/ou por longos períodos aos benzodiazepínicos, até uma semana antes do uso do Lanexat® (flumazenil), pois pode desencadear sintomas de abstinência, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional, leve confusão e distorções sensoriais (vide item *Posologia*). Lanexat® (flumazenil) não é recomendado para o tratamento de dependência dos benzodiazepínicos, nem para o tratamento da síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos.

Lanexat® (flumazenil) 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.

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 **Lanexat® (flumazenil)** não tenham revelado evidência de mutagenicidade, teratogenicidade ou prejuízo da fertilidade, a segurança do uso de **Lanexat® (flumazenil)** durante a gestação em humanos não foi estabelecida. Portanto, os benefícios do uso do **Lanexat® (flumazenil)** 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 **Lanexat® (flumazenil)** em situações de emergência não está contra-indicada durante a lactação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Embora após administração intravenosa de **Lanexat® (flumazenil)** os pacientes tornem-se despertos e conscientes, eles devem ser alertados para que não dirijam nem manuseiem máquinas perigosas durante as primeiras 24 horas, pois efeitos dos benzodiazepínicos podem reaparecer.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos
A farmacocinética da droga não é significantemente afetada nos idosos. Não há necessidade de ajuste das doses nesta faixa etária.

Uso em 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, **Lanexat® (flumazenil)** 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.

Uso em pacientes com insuficiência hepática ou renal

Em indivíduos com função hepática prejudicada, a meia-vida de eliminação do **Lanexat® (flumazenil)** é maior e o *clearance* sanguíneo total é menor do que em indivíduos sadios.

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

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O **Lanexat® (flumazenil)** bloqueia os efeitos centrais das benzodiazepinas por interação competitiva a nível receptor. Os efeitos de agonistas não benzodiazepínicos, tais como o zopiclone, triazolopiridazinas e outros, são igualmente bloqueados pelo **Lanexat® (flumazenil)**.

Não foram observadas interações com outros depressores do SNC.

A farmacocinética dos agonistas benzodiazepínicos permanece inalterada em presença do **Lanexat® (flumazenil)** e vice-versa.

Não há interação farmacocinética entre **Lanexat® (flumazenil)** e etanol, midazolam ou diazepam.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O Lanexat® (flumazenil) é bem tolerado em adultos e crianças. Em adultos, é bem tolerado mesmo quando excede a dosagem recomendada.

Queixas de ansiedade, palpitações e medo foram observados após injeção rápida de Lanexat® (flumazenil). Estes 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 arritmia cardíaca) podem surgir na reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos pelo Lanexat® (flumazenil).

Sintomas de síndrome de abstinência podem ocorrer após injeção rápida de Lanexat® (flumazenil) em pacientes submetidos a longos tratamentos com benzodiazepínicos nas semanas anteriores.

Há casos de ataque de pânico com o uso de Lanexat® (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.

11. SUPERDOSE

Há experiência limitada de superdose aguda de **Lanexat® (flumazenil)** em humanos.

Não há um antídoto específico para superdosagem com **Lanexat® (flumazenil).** O tratamento de uma superdose com **Lanexat® (flumazenil)** deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente.
Mesmo quando administrado em doses superiores às recomendadas, não foram observados sintomas de superdose. Quanto aos sintomas de abstinência atribuídos ao agonista, ver item *Posologia*.

12. ARMAZENAGEM

Condições de conservação
Conservar em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC).

Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto).

MS-1.0100.0148
Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado para F. Hoffmann- La Roche Ltd., Basileia, Suíça
por Cenexi, Fontenay, França

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro/RJ
CNPJ 33.009.945/0023-39

Error! Hyperlink reference not valid.~~**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**~~

~~Roche~~

~~**www.roche.com.br**~~

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 2.0D