

Source : New Zealand Medicines Authority

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

HOJA DE DATOS DE NUEVA ZELANDA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Inyección de flumazenilo DBL™

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Las ampollas contienen 0,1 mg/ml de flumazenil en solución acuosa (para administración intravenosa) y también los siguientes componentes: edetato de disodio, ácido acético, cloruro de sodio, hidróxido de sodio en agua para preparaciones inyectables ajustada a pH 4,0. La inyección de flumazenilo DBL está disponible en ampollas de 0,5 mg/5 ml y 1 mg/10 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

La inyección de flumazenilo DBL es un líquido transparente incoloro a casi incoloro, ajustado a pH 4.0.

Solución para inyección.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DBL Flumazenil Injection está indicado para uso en pacientes hospitalizados para revertir los efectos agudos de las benzodiazepinas (sobredosis o terapéuticos). Los pacientes hospitalizados son pacientes admitidos en el hospital, bajo atención hospitalaria y bajo observación profesional continua mientras se encuentran bajo la influencia de flumazenil. No debe utilizarse en pacientes ambulatorios o de corta estancia. No se debe utilizar como diagnóstico.

4.2 Dosis y forma de administración

La inyección de flumazenilo DBL debe ser administrada por vía intravenosa por un anestesista o un médico experimentado.

La dosis debe ajustarse según el efecto deseado. Dado que la duración de la acción de algunas benzodiazepinas puede exceder la de la inyección de flumazenilo DBL, es posible que se requieran dosis repetidas si la sedación reaparece después del despertar.

El uso de DBL Flumazenil Inyectable debe sopesarse frente al riesgo de desencadenar síntomas de abstinencia (ver sección 4.4). Se debe considerar la conveniencia de mantener un grado de sedación en el período postoperatorio temprano.

La inyección de flumazenilo DBL se puede diluir en glucosa al 5 % en agua o en NaCl al 0,9 % para infusión y también se puede usar junto con otros procedimientos de reanimación. Para reducir los riesgos de contaminación microbiana, la infusión debe iniciarse tan pronto como sea posible después de

preparación. La infusión debe completarse dentro de las 24 horas posteriores a la preparación y desechar cualquier residuo.

La inyección de flumazenilo DBL se debe usar en un solo paciente. Deseche cualquier contenido restante.

Reversión de los efectos de las benzodiazepinas a dosis terapéuticas (anestesia o sedación)

La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg administrados por vía intravenosa en 15 segundos. Si no se obtiene el grado de conciencia deseado dentro de los 60 segundos siguientes a la primera administración intravenosa, se puede inyectar una segunda dosis de 0,1 mg y esto se puede repetir a intervalos de 60 segundos cuando sea necesario, hasta una dosis total de 1 mg. La dosis habitual es de 0,3 a 0,6 mg, pero los requerimientos individuales pueden variar considerablemente, dependiendo de la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina administrada y de las características del paciente.

Niños > 1 año de edad(ver sección 4.4)

La dosis inicial recomendada es de 0,01 mg/kg (o hasta 0,2 mg, la que sea menor) administrada por vía intravenosa durante 15 segundos. Si no se obtiene el nivel de conciencia deseado después de esperar 60 segundos, se pueden administrar inyecciones adicionales de 0,01 mg/kg (o hasta 0,2 mg, lo que sea menor) y repetirse a intervalos de 60 segundos cuando sea necesario hasta una dosis total máxima de 0,05 mg/kg o 1 mg, lo que sea menor. La dosis debe individualizarse en función de la respuesta del paciente. Los pacientes deben ser observados durante al menos 2 horas después del tratamiento con flumazenil. No hay datos disponibles sobre la seguridad y eficacia de la administración repetida de flumazenil a niños para la resedación.

Al usar flumazenil, se debe considerar el impacto potencial de la reversión rápida de la sedación y la ansiolisis, y el riesgo de precipitar los síntomas de abstinencia. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de flumazenil para revertir la sedación prolongada, como en una unidad de cuidados intensivos.

Reversión de los efectos de las benzodiazepinas en caso de sobredosis, conocida o sospechada

La dosis intravenosa inicial recomendada es de 0,3 mg. Si no se obtiene el grado de conciencia deseado en 60 segundos, se puede inyectar flumazenil repetidamente hasta que el paciente despierte o hasta una dosis total de 2 mg. Si reaparece la somnolencia, se ha demostrado que es útil una infusión intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/hora. La velocidad de la infusión debe ajustarse individualmente hasta el nivel deseado de excitación.

Si no se obtiene una mejora significativa de la conciencia o de la función respiratoria después de dosis repetidas de flumazenil, se debe suponer una etiología no benzodiazepina.

En la unidad de cuidados intensivos, en pacientes tratados con dosis altas de benzodiazepinas y/o por largos periodos de tiempo, las inyecciones de flumazenil tituladas individualmente, administradas lentamente, no deben producir síndromes de abstinencia. Si aparecen síntomas inesperados, diazepam o midazolam se pueden dosificar cuidadosamente por vía intravenosa según la respuesta del paciente (ver sección 4.4).

Deterioro hepático

Dado que el flumazenilo se metaboliza principalmente en el hígado, se recomienda una titulación cuidadosa de la dosis en pacientes con función hepática alterada.

4.3 Contraindicaciones

Flumazenil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Flumazenil está contraindicado en pacientes a los que se les ha administrado una benzodiazepina para el control de una afección potencialmente mortal (p. ej., control de la presión intracraneal o estado epiléptico).

En intoxicaciones mixtas con benzodiazepinas y antidepresivos cíclicos, la toxicidad de los antidepresivos puede quedar enmascarada por los efectos protectores de las benzodiazepinas. En presencia de síntomas autonómicos (anticolinérgicos), neurológicos (anomalías motoras) o cardiovasculares de intoxicación grave con tricíclicos/tetracíclicos, no se debe usar flumazenil para revertir los efectos de las benzodiazepinas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Flumazenil bloquea los efectos de las benzodiazepinas en animales y puede precipitar la abstinencia de benzodiazepinas a dosis altas (ver también las secciones 5.1 y 4.8).

Flumazenil debe administrarse con precaución a pacientes con dependencia conocida o sospechada de benzodiazepinas o que hayan sido tratados con dosis altas de benzodiazepinas durante las semanas previas al tratamiento. En tales casos, la reversión de los efectos de las benzodiazepinas puede precipitar síntomas de abstinencia o convulsiones. La titulación de la dosis puede ayudar a reducir este riesgo. En caso de signos inesperados de abstinencia, se debe administrar una inyección intravenosa lenta de 5 mg de diazepam o 5 mg de midazolam.

Flumazenil puede eliminar el efecto protector de las benzodiazepinas en sobredosis de múltiples drogas. Ha habido varios informes de taquiarritmia (cuya patogenia no está clara) después de la administración de flumazenil en presencia de una sobredosis conocida de fármaco arritmogénico. Pueden ocurrir convulsiones en epilépticos previamente tratados con benzodiazepinas.

Se debe considerar la posibilidad de resedación, depresión respiratoria u otros efectos residuales de las benzodiazepinas luego del uso de flumazenil. Estos pacientes deben ser monitoreados por un período apropiado basado en la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina empleada. Dado que los pacientes con insuficiencia hepática subyacente pueden experimentar efectos retardados de las benzodiazepinas, es posible que se requiera un período de observación prolongado.

No se recomienda el uso de flumazenil en las unidades de cuidados intensivos para la interrupción de la sedación prolongada o excesiva debido a la relativa falta de experiencia clínica.

Flumazenil no debe usarse como un medio empírico de rutina para evaluar pacientes inconscientes en entornos donde el equipo de reanimación y la experiencia para tratar las complicaciones no están disponibles de inmediato.

Los pacientes con lesión en la cabeza (y/o presión intracraneal inestable) tratados con flumazenil para revertir los efectos de las benzodiazepinas pueden desarrollar presión intracraneal elevada. Además,

flumazenil puede ser capaz de precipitar convulsiones o alterar el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con lesiones en la cabeza que reciben benzodiazepinas.

No se recomienda el uso de flumazenil en pacientes epilépticos que hayan estado recibiendo tratamiento con benzodiazepinas durante un período prolongado. Aunque el flumazenil ejerce un ligero efecto anticonvulsivo intrínseco, la supresión brusca del efecto protector de un agonista de las benzodiazepinas puede provocar convulsiones en pacientes epilépticos.

Cuando flumazenil se usa con agentes bloqueadores neuromusculares, no debe inyectarse hasta que los efectos del bloqueo neuromuscular se hayan revertido por completo.

Se debe evitar la inyección rápida de flumazenil en pacientes con dosis altas y/o exposición a largo plazo a las benzodiazepinas que termine en cualquier momento dentro de las semanas anteriores a la administración de flumazenil, ya que puede producir síntomas de abstinencia, que incluyen agitación, ansiedad, labilidad emocional, así como confusión leve y distorsiones sensoriales.

Flumazenil no se recomienda como tratamiento para la dependencia de benzodiazepinas o para el manejo de síndromes de abstinencia prolongada de benzodiazepinas.

Cuando se utiliza en anestesiología al final de la operación, el flumazenil no debe inyectarse antes de que haya desaparecido el efecto de los relajantes musculares periféricos.

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio no controlado de un solo brazo en niños de 1 a 17 años (n = 107) a los que se les administraron dosis de titulación basadas en el peso (ver sección 4.2) después de someterse a varios procedimientos (como endoscopia gastrointestinal y broncoscopia) con midazolam. Se observaron agitación y reacciones agresivas en el 3 % y el 2 % de los niños, respectivamente. Los datos farmacocinéticos de un subconjunto de 27 niños mostraron una gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos, aunque el aclaramiento medio fue similar al de los datos de control históricos en adultos.

Flumazenil debe usarse con precaución para revertir la sedación consciente en niños menores de un año, para el manejo de sobredosis en niños, para la reanimación del recién nacido y para revertir los efectos sedantes de las benzodiazepinas utilizadas para la inducción de anestesia general en niños, ya que la experiencia es limitada (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Flumazenil bloquea los efectos centrales de las benzodiazepinas por interacción competitiva a nivel del receptor; los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos en los receptores de benzodiazepinas, como zopiclona, triazolopiridazinas y otros, también son bloqueados por flumazenil. No se han observado interacciones con otras sustancias depresoras del SNC.

La farmacocinética de las benzodiazepinas no se altera en presencia del antagonista flumazenil y viceversa.

Es necesario tener especial precaución cuando se usa flumazenil en casos de sobredosis de medicamentos mixtos, ya que los efectos tóxicos (como convulsiones y arritmias cardíacas) de otros medicamentos tomados en sobredosis (especialmente antidepresivos cíclicos) pueden surgir con la reversión del efecto de las benzodiazepinas por flumazenil.

No existe interacción farmacocinética entre el etanol y el flumazenil.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales que utilizan altas dosis de flumazenil no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad.

El embarazo

Categoría B3

Esta categoría especifica medicamentos que han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales han mostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal, cuya importancia se considera incierta en humanos.

No se ha establecido la seguridad de flumazenil en el embarazo humano. Por lo tanto, los beneficios de la terapia con medicamentos durante el embarazo deben sopesarse frente a los riesgos para el feto.

No se observó evidencia de teratogenicidad en ratas o conejas preñadas que recibieron dosis orales de flumazenil de hasta 150 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis. Estas dosis representaron > 300 a 1700 veces la exposición clínica a la dosis intravenosa máxima recomendada de 2 mg, según el AUC. En conejos, se observó embriotoxicidad (aumento de la reabsorción) con dosis orales \geq 50 mg/kg/día (> 500 veces la exposición clínica, según el AUC).

La dosis sin efecto fue de 15 mg/kg/día (170 veces la exposición clínica, según AUC).

Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, el flumazenil debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia

Se debe tener precaución al decidir administrar flumazenil a una mujer que amamanta porque no se sabe si flumazenil se excreta en la leche humana.

La administración oral de flumazenil a ratas preñadas en dosis de 125 mg/kg/día desde el final de la gestación hasta el destete se asoció con una disminución de la supervivencia de las crías, un aumento del peso del hígado de las crías y un desarrollo físico retardado (retraso en la erupción de los incisivos y la apertura de las orejas). Esta dosis representó > 300 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada de 2 mg, según el AUC. La dosis sin efecto fue de 25 mg/kg/día (65 veces la exposición clínica, según los datos de AUC disponibles).

La administración parenteral de flumazenil en emergencias no está contraindicada durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Se debe advertir a los pacientes que no realicen actividades peligrosas que requieran un estado de alerta mental completo (como operar maquinaria peligrosa o conducir un vehículo motorizado) durante las primeras 24 horas posteriores a la administración, ya que pueden producirse sedación y somnolencia.

4.8 Efectos indeseables

Flumazenil fue sistémica y localmente bien tolerado. Se informaron náuseas y/o vómitos en ensayos clínicos con flumazenil. Esto ocurrió con mayor frecuencia cuando se administró flumazenil como dosis alta única para revertir la anestesia y cuando se usaron opioides y otros agentes anestésicos como componente de la anestesia. Estas reacciones ocurrieron raramente en estudios con voluntarios o cuando se usaron benzodiazepinas solas para la sedación.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.

Los eventos adversos informados con poca frecuencia incluyeron mareos, vértigo, ansiedad, palpitaciones, miedo, estado de ánimo deprimido y llanto con o sin agitación. Estos pueden estar relacionados con la reversión de la anestesia.

Se han notificado convulsiones en pacientes que se sabe que padecen epilepsia o insuficiencia hepática grave, especialmente después de un tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas o en casos de sobredosis de fármacos mixtos.

En casos de sobredosis de fármacos mixtos, particularmente con antidepresivos cíclicos, pueden surgir efectos tóxicos (como convulsiones y arritmias cardíacas) con la reversión de los efectos de las benzodiazepinas por flumazenil.

Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir después de una inyección rápida de flumazenil en pacientes con una exposición a largo plazo a las benzodiazepinas que finaliza en cualquier momento dentro de las semanas anteriores a la administración de flumazenil.

Se ha informado que flumazenil provoca ataques de pánico en pacientes con antecedentes de trastornos de pánico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa. <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/> .

4.9 Sobredosis

Existe una experiencia muy limitada de sobredosis aguda en humanos con flumazenil.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de flumazenil. El tratamiento de una sobredosis de flumazenil debe consistir en medidas generales de apoyo, incluida la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

Incluso cuando se administró a una dosis de 100 mg por vía intravenosa, no se observaron síntomas de sobredosis. Para los síntomas de abstinencia atribuibles al agonista, ver sección 4.4.

Para obtener asesoramiento sobre el manejo de una sobredosis, comuníquese con el Centro Nacional de Intoxicaciones al 0800 POISON (0800 764766).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Flumazenil, una imidazobenzodiazepina, es un antagonista de las benzodiazepinas que bloquea específicamente los efectos centrales de los agentes que actúan a través del receptor de benzodiazepinas mediante inhibición competitiva. En experimentos con animales, los efectos de los compuestos que no muestran afinidad por el receptor de benzodiazepina, por ejemplo, barbitúricos, etanol, meprobamato, miméticos de GABA, agonistas del receptor de adenosina y otros agentes, no se vieron afectados por el flumazenil, pero los de los agonistas de los receptores de benzodiazepina no benzodiazepínicos, como las ciclopirrolonas. ej., zopiclona) y triazolopiridazinas fueron bloqueadas.

Flumazenil revierte los efectos sedantes centrales de las benzodiazepinas.

Los efectos hipnótico-sedantes de las benzodiazepinas se revierten rápidamente con flumazenil después de su inyección intravenosa (1 a 2 minutos) y pueden reaparecer gradualmente en las próximas horas, dependiendo de la vida media y la relación de dosis del agonista y antagonista.

Flumazenil es bien tolerado incluso en dosis altas.

Flumazenil puede poseer alguna actividad agonista intrínseca débil (p. ej., anticonvulsivante).

En animales pretratados con altas dosis de benzodiazepinas durante varias semanas, el flumazenil provocó signos de abstinencia, incluidas convulsiones. Se observó un efecto similar en sujetos humanos adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Flumazenil, a weak lipophilic base, is about 50% bound to plasma proteins. Albumin accounts for two thirds of the plasma protein binding. Flumazenil is extensively distributed in the extravascular space. The distribution phase of flumazenil is approximately 4 minutes.

The mean volume of distribution at steady state ($V_{ss} = 0.95$ L/kg) is close to that of structurally related benzodiazepines and indicates tissue binding and/or partitioning of the drug.

Biotransformation

Flumazenil is extensively metabolised in the liver. The carboxylic acid was identified in free and conjugated form as the main metabolite in human urine. In pharmacological tests, this main metabolite was inactive as a benzodiazepine agonist or antagonist.

Elimination

The average elimination half-life of flumazenil is 53 minutes.

El flumazenil se elimina casi por completo (99%) por vía no renal. Prácticamente no se excreta flumazenil inalterado en la orina, lo que sugiere una degradación metabólica completa del fármaco. La eliminación del fármaco radiomarcado se completa esencialmente en 72 horas, apareciendo del 90 al 95 % de la radioactividad en la orina y del 5 al 10 % en las heces. La eliminación es rápida, como lo demuestra una vida media de eliminación corta de 40 a 80 minutos. El aclaramiento plasmático total de flumazenil es en promedio de 1 L/min y puede atribuirse casi por completo al aclaramiento hepático. La baja tasa de depuración renal sugiere una reabsorción efectiva del fármaco después de la filtración glomerular.

La ingestión de alimentos durante una infusión intravenosa de flumazenil produce un aumento del 50 % en el aclaramiento, muy probablemente debido al aumento del flujo sanguíneo hepático que acompaña a una comida.

Cuando se administró junto con las benzodiazepinas midazolam, flunitrazepam o lormetazepam, los parámetros farmacocinéticos básicos de flumazenil no se vieron afectados.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática, la vida media de eliminación de flumazenil es más prolongada (1,3 horas en pacientes con insuficiencia moderada y 2,4 horas en pacientes con insuficiencia grave) y el aclaramiento corporal total es menor que en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, se encontró que la depuración de flumazenil se redujo en un 57 a 74 % y la vida media de eliminación se prolongó hasta 2 veces.

La farmacocinética de flumazenil no se ve significativamente afectada en ancianos, hemodiálisis o insuficiencia renal.

La vida media de eliminación en niños mayores de un año de edad es más variable que en adultos, con un promedio de 40 minutos y generalmente oscilando entre 20 y 75 minutos. El aclaramiento y el volumen de distribución, normalizados para el peso corporal, se encuentran en el mismo rango que se observa en los adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

Flumazenil no fue mutagénico en bacterias (*Salmonella typhimurium* y *Saccharomyces cerevisiae*) o células de mamífero (V79) *in vitro* ni clastogénico en linfocitos humanos *in vitro* o micronúcleos de rata *in vivo*. Flumazenil provocó un ligero aumento en la síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata *in vitro* mientras que no se observó inducción de la reparación del ADN en células germinales de rata *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales sobre el potencial carcinogénico de flumazenil.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Flumazenil no afectó la fertilidad en ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 125 mg/kg/día (> 300 veces la exposición clínica a la dosis iv máxima recomendada de 2 mg, con base en el AUC).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Edetato de disodio
- Ácido acético
- Cloruro de sodio
- Hidróxido de sodio
- agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados a continuación.

La inyección de flumazenilo DBL se puede diluir en glucosa al 5 % en agua o en NaCl al 0,9 % para infusión y también se puede usar junto con otros procedimientos de reanimación. La infusión debe completarse dentro de las 24 horas posteriores a la preparación y desechar cualquier residuo.

6.3 Vida útil

24 meses a partir de la fecha de fabricación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

DBL Flumazenil Inyectable 0.5 mg/5 mL 5 ampollas de 5 ml (vidrio)

DBL Flumazenil Inyectable 1 mg/10 mL 5 ampollas de 10 ml (vidrio)

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. CALENDARIO DE MEDICAMENTOS

Medicina recetada

8. PATROCINADOR

Pfizer Nueva Zelanda Limited

apartado de correos 3998

Auckland 1140, Nueva Zelanda

Número gratuito: 0800 736 363

9. FECHA DE LA PRIMERA APROBACIÓN

15 de marzo de 2007

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

27 julio 2020

Tabla resumen de cambios

Sección cambiada	Resumen de nueva información
2, 4.2, 4.6, 5.2, 6.1, 6.2, 6.5, 8	Cambios editoriales menores. Incluye corrección de texto, entrada de subtítulos y texto apropiado para los requisitos de la plantilla de la hoja de datos de Medsafe. Eliminación de información no requerida.
4.2	Incluya recomendaciones sobre la titulación de la dosis y amplíe el texto sobre los requisitos individuales. Incluya información sobre el uso en niños para la resedación. Texto ampliado incluido en reversión de los efectos de las benzodiazepinas en caso de sobredosis. Incluir subsección y recomendaciones para pacientes con insuficiencia hepática.
4.4	Incluir recomendaciones para pacientes con insuficiencia hepática. Precaución incluida con respecto al uso en niños menores de un año.
4.5	Se incluye texto ampliado e información sobre la interacción con el etanol.

4.6	Información sobre fertilidad y estudios en animales actualizada. Información ampliada respecto a la administración durante la lactancia.
4.8	Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.
4.9	Se incluye texto ampliado sobre sobredosis.
5.2	Texto ampliado sobre el metabolismo y la vida media de eliminación.
6.2	Texto incluido sobre la mezcla con otros medicamentos.