

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Le flumazénil est indiqué,

En milieu hospitalier :

En anesthésiologie, pour neutraliser les effets sédatifs exercés par les benzodiazépines sur le système nerveux central chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an :

- réversion d'un effet sédatif lors d'une anesthésie générale induite et maintenue par des benzodiazépines,
- réversion d'une sédation vigile induite par les benzodiazépines lors de brèves interventions à but diagnostique ou thérapeutique.

En soins intensifs, pour neutraliser les effets sédatifs exercés par les benzodiazépines sur le système nerveux central et prise en charge d'un coma d'étiologie inconnue, chez l'adulte et chez l'enfant (y compris le nouveau-né) si la sémiologie est compatible avec l'hypothèse d'un coma par benzodiazépines ou apparentés:

- diagnostic et/ou traitement d'un surdosage - intentionnel ou accidentel - en benzodiazépines.
- diagnostic étiologique d'un coma inexplicé afin de distinguer ce qui revient à une benzodiazépine d'une autre cause (pharmacologique ou neurologique).
- annulation spécifique des effets exercés sur le système nerveux central par des doses excessives de benzodiazépines (rétablissement de la ventilation spontanée afin d'éviter une intubation ou d'interrompre l'assistance ventilatoire).

En situation d'urgence ou en transport médicalisé, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans:

- réversion d'une sédation vigile induite par les benzodiazépines en cas de survenue d'une dépression respiratoire, apnée.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le flumazénil doit être administré par voie I.V.

**Il est recommandé de recourir à la méthode de titration** (voir ci-dessous).

##### 1. En anesthésiologie

Le flumazénil doit être administré par un anesthésiste/ réanimateur.

###### a) Chez l'adulte

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg, administrée par voie IV en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une deuxième dose de 0,1 mg peut être injectée. En cas de nécessité, ce geste peut être répété à intervalle de 60 secondes, la dose totale maximale étant de 1 mg. La dose totale habituelle est de 0,3 à 0,6 mg, cependant des variations interindividuelles peuvent être observées en fonction de la dose et de la durée d'action de la benzodiazépine administrée et des caractéristiques du patient.

###### b) Chez l'enfant de plus de 1 an

Pour la réversion d'une sédation vigile induite par les benzodiazépines chez les enfants de plus de 1 an, la dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) administré en IV sur 15 secondes. Si un état de conscience satisfaisant n'est pas obtenu après avoir attendu 45 secondes supplémentaires,

d'autres injections de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) peuvent être administrées et répétées toutes les 60 secondes, si nécessaire (jusqu'à 4 administrations maximum) la dose totale maximale étant de 0,05 mg/kg ou 1 mg, selon la plus faible de ces deux doses. La dose doit être adaptée selon la réponse du patient. Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité d'administrations répétées de flumazénil chez l'enfant en cas de récurrence de la sédation.

## 2. En soins intensifs

Le flumazénil doit être administré par un anesthésiste/ réanimateur.

### a) Chez l'adulte

La dose initiale IV recommandée est de 0,3 mg. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, de nouvelles injections de flumazénil de 0,2 ou 0,3 mg peuvent être pratiquées jusqu'à l'obtention de signes de réveil ou bien jusqu'à concurrence d'une dose totale maximale de 2 mg. Si l'état de conscience du patient et sa fonction respiratoire ne présentent pas une amélioration significative après l'administration de cette dose totale de 2 mg, il faut admettre que le tableau clinique n'est pas dû à des benzodiazépines.

Dans le cas de l'obtention du réveil, et pour assurer le maintien de l'état d'éveil, l'administration de flumazénil en une ou plusieurs injections IV de 0,3 mg ou en perfusion IV de 0,1 à 0,4 mg par heure peut être poursuivie. La vitesse de perfusion doit être réglée individuellement en fonction du degré d'éveil désiré.

### b) Chez l'enfant (y compris le nouveau-né)

La dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg en intraveineuse lente toutes les 2 minutes jusqu'à l'obtention de signes de réveil et suivie, si nécessaire, d'une perfusion continue avec une dose horaire égale à la dose de charge totale.

## 3. En situation d'urgence ou en transport médicalisé chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans.

Le flumazénil doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans l'urgence et le transport médicalisé.

L'objectif est la correction de la dépression respiratoire, traitée par ailleurs par les mesures de réanimation habituelles (l'utilisation de flumazénil en situation d'hypoxie peut majorer le risque de survenue de convulsions ou de troubles du rythme).

### a) chez l'adulte

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg, administrée par voie IV en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une deuxième dose de 0,1 mg peut être injectée. En cas de nécessité, ce geste peut être répété à intervalle de 60 secondes, la dose totale maximale étant de 1 mg. La dose totale habituelle est de 0,3 à 0,6 mg, cependant des variations interindividuelles peuvent être observées en fonction de la dose et de la durée d'action de la benzodiazépine administrée et des caractéristiques du patient.

### b) Chez l'enfant de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) administré en IV sur 15 secondes. Si un état de conscience satisfaisant n'est pas obtenu après avoir attendu 45 secondes supplémentaires, d'autres injections de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) peuvent être administrées et répétées toutes les minutes, si nécessaire (jusqu'à 4 administrations supplémentaires) la dose totale maximale étant de 0,05 mg/kg ou 1 mg.

### **Insuffisance hépatique :**

Le flumazénil est principalement métabolisé dans le foie. Une titration prudente de la dose est donc recommandée chez les patients insuffisants hépatiques.

## 4.3. **Contre-indications**

Non modifié

## 4.4. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Mises en garde :**

- Le flumazénil ayant une durée d'action souvent plus courte que celle des benzodiazépines, une réapparition de la sédation, une dépression respiratoire ou tout autre effet résiduel des benzodiazépines peuvent survenir. Les patients devront donc rester sous surveillance jusqu'à ce que les effets des benzodiazépines aient disparu. Une plus longue période d'observation peut être nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique en raison de la possibilité d'effets retardés.

- Si le flumazénil est administré en anesthésiologie à la fin de l'intervention, l'effet des myorelaxants sur les muscles périphériques doit préalablement avoir disparu.
- Le flumazénil ne s'opposant qu'aux benzodiazépines, il est inefficace lorsque l'absence de réveil est due à d'autres produits.
- Lors du traitement des malades qui ont reçu des doses élevées de benzodiazépines et/ou traités au long cours, le bénéfice de l'utilisation de flumazénil doit être soigneusement pesé face au risque éventuel de déclenchement de symptômes de sevrage aux benzodiazépines. Dans un tel cas, l'injection rapide de fortes doses de flumazénil (plus de 1 mg) peut provoquer l'apparition de ces symptômes incluant des palpitations, une agitation, une anxiété, une labilité émotionnelle, ainsi qu'une légère confusion et des troubles sensoriels. Si, malgré un ajustement soigneux des doses, des symptômes de sevrage aux benzodiazépines surviennent, il est possible d'y remédier par l'administration de faibles doses d'une benzodiazépine injectable.

Chez les patients présentant un surdosage intentionnel ou accidentel à priori polymédicamenteux, (notamment avec les antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène), l'antagonisme de l'effet des benzodiazépines par le flumazénil peut favoriser la survenue de crises convulsives.

Chez ces patients, la levée brutale de l'effet des benzodiazépines peut également favoriser la survenue de troubles du rythme (notamment ventriculaires). Ceux-ci pourraient être dus à une augmentation du tonus sympathique et survenir en particulier en cas de crises convulsives et d'antécédents cardiovasculaires et dans des conditions de réanimation lourde.

Le flumazénil ne sera utilisé qu'après avoir pratiqué un interrogatoire dirigé de l'entourage, un examen clinique complet ainsi qu'un électrocardiogramme. En présence de signes évocateurs d'une intoxication polymédicamenteuse (aux antidépresseurs tricycliques par exemple) tel qu'un coma agité ou hypertonique, des signes pyramidaux ou anticholinergiques (mydriase, tachycardie), des anomalies électriques (allongement de QT, élargissement de QRS), il n'est pas recommandé d'utiliser le flumazénil.

- Chez les patients à haut risque, les bénéfices d'une sédation induite par les benzodiazépines doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques d'un retour rapide à l'état de conscience. Chez certains patients (par exemple, ayant des problèmes cardiaques), le maintien d'un certain degré de sédation pendant la période post opératoire précoce peut être préférable à un état de conscience totale.

En cas de surdosage polymédicamenteux, en particulier avec des antidépresseurs cycliques, des effets toxiques (comme des convulsions et dysrythmies cardiaques) peuvent apparaître avec la réversion des effets des benzodiazépines induite par le flumazénil.

- En cas d'hypothermie et/ou de collapsus potentiellement associés aux antidépresseurs, le flumazénil ne doit pas être utilisé.
- L'emploi de l'antagoniste n'est pas recommandé chez les malades épileptiques qui ont reçu un traitement prolongé par les benzodiazépines, ni chez les patients qui ont reçu des benzodiazépines pour contrôler des convulsions, la suppression brutale de l'effet protecteur des benzodiazépines qu'il provoque peut entraîner des convulsions.
- Le flumazénil ne doit pas être utilisé pour le traitement d'un syndrome de dépendance lié aux benzodiazépines, en raison d'un risque de survenue d'un syndrome de sevrage.
- Chez les patients anxieux au cours de la phase préopératoire ou connus pour souffrir d'une anxiété chronique ou transitoire, la dose de flumazénil doit être soigneusement adaptée.

### **Précautions d'emploi**

- Lors de l'emploi concomitant de curarisants, le blocage neuromusculaire doit être complètement neutralisé avant l'administration de flumazénil.
- Compte tenu d'une expérience limitée, le flumazénil ne doit être administré aux enfants qu'après avoir soigneusement évalué les risques pour le patient (en particulier, en cas de surdosage accidentel aux benzodiazépines) par rapport aux bénéfices potentiels du traitement :
  - chez l'enfant de moins de 1 an, lors de la réversion d'une sédation vigile, en milieu hospitalier,
  - chez l'enfant de moins de 6 ans lors de la réversion de la sédation vigile en transport médicalisé ou en situation d'urgence,
  - en pédiatrie, lors de la prise en charge d'un surdosage et de la réversion de l'effet sédatif induit par les benzodiazépines utilisées pour l'induction d'une anesthésie générale,
  - chez le nouveau-né, en réanimation.
- Chez les patients présentant un traumatisme crânien sévère (et/ou une pression intracrânienne instable) le flumazénil peut favoriser une augmentation de la pression intracrânienne.

Ce médicament contient 18,5 mg de sodium par ampoule de 5 ml. A prendre en compte pour les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le flumazénil bloque, par inhibition compétitive, les effets exercés sur le système nerveux central par les substances qui agissent au niveau des récepteurs des benzodiazépines. Les effets exercés par les agonistes non benzodiazépiniques agissant au niveau des récepteurs des benzodiazépines, comme la zopiclone, la triazolopyridazine, sont également bloqués par le flumazénil. Il n'a pas été observé d'interactions avec d'autres substances d'action centrale. Le profil pharmacocinétique des benzodiazépines n'est pas modifié par l'antagoniste flumazénil.

Lors de l'administration de flumazénil simultanément avec les benzodiazépines midazolam, flunitrazépam et lormétazépam, les paramètres pharmacocinétiques du flumazénil ne sont pas modifiés.

Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre l'éthanol et le flumazénil.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non modifié

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été signalés. Les effets indésirables disparaissent généralement rapidement, sans traitement particulier.

Les catégories de fréquence sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité, dont une anaphylaxie, peuvent apparaître.

##### Affections psychiatriques

Peu fréquent : anxiété, angoisse ; observés après injection rapide. Ces effets n'ont généralement pas nécessité de traitement.

Fréquence indéterminée : symptômes de sevrage (par exemple : agitation, anxiété, labilité émotionnelle, confusion, distorsions sensorielles). Ces symptômes peuvent survenir après une injection rapide de 1 mg ou plus de flumazénil chez des patients dont le traitement prolongé et/ou à fortes doses par des benzodiazépines a été arrêté dans les semaines précédant l'administration de flumazénil (voir rubrique 4.4) ; attaques de panique (chez des patients ayant des antécédents de panique) ; pleurs anormaux, agitation, réactions agressives.

Le profil d'effets indésirables chez les enfants est généralement similaire à celui des adultes. Lorsque le flumazénil est utilisé pour la réversion d'une sédation consciente, des pleurs anormaux, une agitation et des réactions agressives ont été signalés.

##### Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : convulsions ; en particulier chez les patients atteints d'épilepsie ou de dysfonctionnement hépatique sévère, principalement après un traitement prolongé par des benzodiazépines ou en cas de surdosage polymédicamenteux (voir rubrique 4.4).

##### Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations ; observées après injection rapide. Ces effets n'ont généralement pas nécessité de traitement.

##### Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : augmentation transitoire de la pression artérielle (au réveil).

##### Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements ; observés lors d'une utilisation post opératoire, en particulier si des opiacés ont également été administrés.

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : bouffées de chaleur.

## Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : frissons ; observés après injection rapide. Ces effets n'ont généralement pas nécessité de traitement.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## 4.9. Surdosage

En cas de surdosage polymédicamenteux, particulièrement avec des antidépresseurs tricycliques, des effets toxiques tels que des convulsions et des troubles du rythme cardiaque peuvent apparaître avec la neutralisation, par le flumazénil, des effets des benzodiazépines.

Les données disponibles concernant un surdosage aigu par flumazénil chez l'homme sont très limitées. Il n'existe aucun antidote spécifique d'un surdosage par flumazénil.

Le traitement d'un surdosage par flumazénil repose sur des mesures générales de suivi, incluant un contrôle des fonctions vitales et la surveillance de l'état clinique du patient. Même lorsque le flumazénil est administré à des doses de 100 mg I.V., aucun symptôme de surdosage n'a été observé.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique :**

**ANTIDOTES (V = divers) Antagoniste des benzodiazépines**

Le flumazénil, imidazo-benzodiazépine, est un antagoniste des benzodiazépines et des molécules apparentées (zolpidem, zopiclone) : il bloque spécifiquement, par inhibition compétitive, les effets exercés sur le système nerveux central par les substances qui agissent au niveau des récepteurs des benzodiazépines.

En expérimentation animale, les effets produits par les substances ne présentant pas d'affinité pour les récepteurs des benzodiazépines (par exemple, les barbituriques, l'éthanol, le méprobamate, les substances GABA-mimétiques et les agonistes des récepteurs de l'adénosine) n'ont pas été modifiés par le flumazénil ; mais les effets exercés par des agonistes non benzodiazépiniques des récepteurs des benzodiazépines, tels que les cyclopyrrolones (la zopiclone, par exemple) et les triazolopyridazines, ont été bloqués.

Les effets hypnotique et sédatif des benzodiazépines sont rapidement neutralisés par le flumazénil injecté par voie intraveineuse (1 à 2 minutes, pour des doses équimolaires) et peuvent réapparaître progressivement dans les heures qui suivent selon la demi-vie des produits et le rapport existant entre les doses d'agoniste et d'antagoniste administrées. Le flumazénil est bien toléré, même à fortes doses et en particulier sur le plan hémodynamique.

Le flumazénil peut exercer une faible activité agoniste intrinsèque, anticonvulsivante par exemple.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du flumazénil est linéaire aux doses thérapeutiques jusqu'à 100 mg.

#### **Distribution**

Base faiblement lipophile, le flumazénil a un taux de liaison aux protéines plasmatiques de 50 % environ. L'albumine constitue les deux tiers des protéines plasmatiques auxquelles il est lié.

Le flumazénil est largement distribué dans l'espace extravasculaire.

Les concentrations plasmatiques de flumazénil diminuent avec une demi-vie de 4 à 11 minutes pendant la phase de distribution.

Son volume moyen de distribution lorsque la concentration plateau est atteinte ( $V_{ss} = 0,95$  l/kg) est proche de celui des benzodiazépines ayant une structure apparentée.

#### **Métabolisme**

Le flumazénil est largement métabolisé par le foie. L'acide carboxylique a été identifié comme étant le principal métabolite dans le plasma (sous forme libre) et dans l'urine (sous forme conjuguée).

Ce métabolite s'est avéré inactif.

### **Elimination**

Les métabolites du flumazénil sont éliminés presque entièrement (à 99 %) par voie urinaire.

Moins de 1 % de la dose de flumazénil injectée est excrétée sous forme inchangée dans les urines, suggérant une dégradation métabolique complète dans l'organisme.

L'élimination est rapide, comme le montre la courte demi-vie d'élimination de 40 à 80 minutes. La clairance plasmatique totale du flumazénil est de 0,8 à 1 l/h/kg et peut être attribuée à la clairance hépatique.

### **Situations cliniques particulières**

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination du flumazénil est plus longue et la clairance totale est plus faible que chez le sujet sain.

La pharmacocinétique du flumazénil n'est pas significativement affectée par le sexe, l'âge, chez l'insuffisant rénal chronique ou chez le patient hémodialysé.

#### *Population pédiatrique*

Chez l'enfant de plus de 1 an, la demi-vie d'élimination est plus courte et plus variable que chez l'adulte. Elle est en moyenne de 40 minutes et généralement comprise entre 20 et 75 minutes. La clairance et le volume de distribution, rapportés au poids corporel sont dans des limites équivalentes à celles observées chez l'adulte.

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques chez le nourrisson avant 1 an.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié



**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

Non modifié

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

Non modifié

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

##### Mises en garde et précautions d'emploi

##### Mises en garde spéciales

- Le flumazénil ayant une durée d'action souvent plus courte que celle des benzodiazépines, une réapparition de la sédation, une dépression respiratoire ou tout autre effet résiduel des benzodiazépines peuvent survenir. Les patients devront donc rester sous surveillance jusqu'à ce que les effets des benzodiazépines aient disparu.
- Si le flumazénil est administré en anesthésiologie à la fin de l'intervention, l'effet des myorelaxants sur les muscles périphériques doit d'abord avoir disparu.
- Le flumazénil ne s'opposant qu'aux benzodiazépines, il est inefficace lorsque l'absence de réveil est due à d'autres produits.
- Lors du traitement des malades qui ont reçu des doses élevées de benzodiazépines et/ou au long cours, le bénéfice de l'utilisation du flumazénil doit être soigneusement pesé face au risque éventuel de déclenchement de symptômes de sevrage aux benzodiazépines. Dans un tel cas, l'injection rapide de fortes doses de flumazénil (plus de 1 mg) peut provoquer l'apparition de ces symptômes incluant des palpitations, une agitation, une anxiété, des changements rapides et importants de l'humeur, ainsi qu'une légère confusion et des troubles sensoriels. Si, malgré un ajustement soigneux des doses, des symptômes de sevrage surviennent, il est possible d'y remédier par l'administration de faibles doses d'une benzodiazépine injectable.

Chez les patients présentant un surdosage intentionnel ou accidentel à *priori* polymédicamenteux, (notamment avec les antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène), l'antagonisme de l'effet des benzodiazépines par le flumazénil peut favoriser la survenue de crises convulsives.

Chez ces patients, la levée brutale de l'effet des benzodiazépines peut également favoriser la survenue de troubles du rythme (notamment ventriculaires). Ceux-ci pourraient être dus à une augmentation du tonus sympathique et survenir en particulier en cas de crises convulsives et d'antécédents cardiovasculaires et dans des conditions de réanimation lourde.

Le flumazénil ne sera utilisé qu'après avoir pratiqué un interrogatoire dirigé de l'entourage, un examen clinique complet ainsi qu'un électrocardiogramme. En présence de signes évocateurs d'une intoxication polymédicamenteuse (aux antidépresseurs tricycliques par exemple) tel qu'un coma agité ou hypertonique, des signes pyramidaux ou anticholinergiques (mydriase, tachycardie), des anomalies électriques (allongement de QT, élargissement de QRS), il n'est pas recommandé d'utiliser le flumazénil.

- Chez les patients à haut risque, les bénéfices d'une sédation induite par les benzodiazépines doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques d'un retour rapide à l'état de conscience. Chez certains patients (par exemple, ayant des problèmes cardiaques), le maintien d'un certain degré de sédation pendant la période post opératoire précoce peut être préférable à un état de conscience totale.
- En cas de surdosage avec du flumazénil et plusieurs autres médicaments, en particulier avec certains antidépresseurs, des effets toxiques (comme des convulsions et anomalies du rythme du cœur) peuvent apparaître après neutralisation des effets des benzodiazépines par le flumazénil. Votre médecin mettra en place des mesures de suivi. Il contrôlera vos fonctions vitales et surveillera votre état.
- En cas d'hypothermie et/ou de collapsus potentiellement associés aux antidépresseurs, le flumazénil ne doit pas être utilisé.
- L'emploi de l'antagoniste n'est pas recommandé chez les malades épileptiques qui ont reçu un traitement prolongé par les benzodiazépines, ni chez les patients qui ont reçu des benzodiazépines pour contrôler des convulsions, la suppression brutale de l'effet protecteur des benzodiazépines qu'il provoque peut entraîner des convulsions.
- Le flumazénil ne doit pas être utilisé pour le traitement d'un syndrome de dépendance lié aux benzodiazépines, en raison d'un risque de survenue d'un syndrome de sevrage.
- Chez les patients anxieux au cours de la phase préopératoire ou connus pour souffrir d'une anxiété chronique ou transitoire, la dose de flumazénil doit être soigneusement adaptée.

### **Précautions d'emploi**

- En cas d'association aux curares, l'effet de ces derniers doit être complètement neutralisé avant l'administration de flumazénil.
- Compte tenu d'une expérience limitée, le flumazénil ne doit être administré aux enfants qu'après avoir soigneusement évalué les risques pour le patient (en particulier, en cas de surdosage accidentel) par rapport aux bénéfices potentiels du traitement :
  - chez l'enfant de moins de 1 an, lors de la réversion d'une sédation vigile, en milieu hospitalier,
  - chez l'enfant de moins de 6 ans lors de la réversion de la sédation vigile en transport médicalisé ou en situation d'urgence,
  - en pédiatrie, lors de la prise en charge d'un surdosage et de la réversion de l'effet sédatif induit par les benzodiazépines utilisées pour l'induction d'une anesthésie générale,
  - chez le nouveau-né, en réanimation.
- Chez les patients présentant un traumatisme crânien sévère (et/ou une pression intracrânienne instable) le flumazénil peut favoriser une augmentation de la pression intracrânienne.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 18,5 mg de sodium par ampoule de 5 ml. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

### *Interactions avec d'autres médicaments*

Non modifié

### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

## Sportifs

Non modifié

## Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

## Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

### 3. COMMENT UTILISER ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ?

#### Instructions pour un bon usage

Non modifié

#### Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

##### **Posologie**

Le flumazénil doit être administré par voie IV.

Il est recommandé de recourir à la méthode de titration (voir ci-dessous).

##### 1. En anesthésiologie

Le flumazénil doit être administré par un anesthésiste/réanimateur.

###### a) Chez l'adulte

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg administrée par voie IV en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une deuxième dose de 0,1 mg peut être injectée. En cas de nécessité, ce geste peut être répété à intervalle de 60 secondes, la dose totale maximale étant de 1 mg. La dose totale habituelle est de 0,3 à 0,6 mg, cependant des variations interindividuelles peuvent être observées en fonction de la dose et de la durée d'action de la benzodiazépine administrée et des caractéristiques du patient.

###### b) Chez l'enfant de plus de 1 an

La dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) administré en IV sur 15 secondes. Si un état de conscience satisfaisant n'est pas obtenu après avoir attendu 45 secondes supplémentaires, d'autres injections de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) peuvent être administrées et répétées toutes les minutes, si nécessaire (jusqu'à 4 administrations supplémentaires) la dose totale maximale étant de 0,05 mg/kg ou 1 mg.

La dose doit être adaptée selon la réponse du patient. Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité d'administrations répétées de flumazénil chez l'enfant en cas de récurrence de la sédation.

##### 2. En soins intensifs

Le flumazénil doit être administré par un anesthésiste/réanimateur.

###### a) Chez l'adulte

La dose initiale IV recommandée est de 0,3 mg. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, de nouvelles injections de flumazénil de 0,2 ou 0,3 mg peuvent être pratiquées jusqu'à l'obtention de signes de réveil ou bien jusqu'à concurrence d'une dose totale maximale de 2 mg. Si l'état de conscience du patient et sa fonction respiratoire ne présentent pas une amélioration significative après l'administration de cette dose totale de 2 mg, il faut admettre que le tableau clinique n'est pas dû à des benzodiazépines.

Dans le cas de l'obtention du réveil, et pour assurer le maintien de l'état d'éveil, l'administration de flumazénil en une ou plusieurs injections IV de 0,3 mg ou en perfusion IV de 0,1 à 0,4 mg par heure peut être poursuivie. La vitesse de perfusion doit être réglée individuellement en fonction du degré d'éveil désiré.

###### b) Chez l'enfant (y compris le nouveau-né)

La dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg en intraveineuse lente toutes les 2 minutes jusqu'à l'obtention de signes de réveil et suivie, si nécessaire, d'une perfusion continue avec une dose horaire égale à la dose de charge totale.

##### 3. En situation d'urgence ou en transport médicalisé chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans

Le flumazénil doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans l'urgence et le transport médicalisé.

L'objectif est la correction de la dépression respiratoire, traitée par ailleurs par les mesures de réanimation habituelles (l'utilisation de flumazénil en situation d'hypoxie peut majorer le risque de survenue de convulsions ou de troubles du rythme).

a) Chez l'adulte

La dose initiale recommandée est de 0,2 mg administrée par voie IV en 15 secondes. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, une deuxième dose de 0,1 mg peut être injectée. En cas de nécessité, ce geste peut être répété à intervalle de 60 secondes, la dose totale maximale étant de 1 mg. La dose totale habituelle est de 0,3 à 0,6 mg, cependant des variations interindividuelles peuvent être observées en fonction de la dose et de la durée d'action de la benzodiazépine administrée et des caractéristiques du patient.

b) chez l'enfant de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) administré en IV sur 15 secondes. Si un état de conscience satisfaisant n'est pas obtenu après avoir attendu 45 secondes supplémentaires, d'autres injections de 0,01 mg/kg (jusqu'à 0,2 mg par injection) peuvent être administrées et répétées toutes les minutes, si nécessaire (jusqu'à 4 administrations supplémentaires) la dose totale maximale étant de 0,05 mg/kg ou 1 mg.

**Mode et voie d'administration**

Voie I.V.

*Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

*Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

*Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

**4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

*Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été signalés. Les effets indésirables disparaissent généralement rapidement, sans traitement particulier.

Les catégories de fréquence sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

• **Effets sur le système immunitaire**

Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité, dont une anaphylaxie, peuvent apparaître (augmentation de la sensibilité de l'organisme à une substance étrangère).

• **Troubles psychiatriques**

Peu fréquent : anxiété, angoisse ; observés après injection rapide.

Fréquence indéterminée : symptômes de sevrage (par exemple : agitation, anxiété, des changements rapides et importants de l'humeur, confusion, des troubles des sens) ; attaques de panique (chez des patients ayant des antécédents de panique), pleurs anormaux, agitation, réactions agressives.

Le profil d'effets indésirables chez les enfants est généralement identique à celui des adultes. Lorsque le flumazénil est utilisé pour neutraliser les effets des benzodiazépines qui ont été données pour rendre calme et somnolent tout en restant éveillé (sédation vigile), des pleurs anormaux, une agitation et des réactions agressives ont été signalés.

- **Effets sur le cerveau et sur les nerfs**

Fréquence indéterminée : convulsions ; en particulier chez les patients atteints d'épilepsie ou de dysfonctionnement hépatique sévère (maladie du foie), principalement après un traitement prolongé par des benzodiazépines ou en cas de surdosage avec plusieurs médicaments.

- **Effets sur le cœur**

Peu fréquent : palpitations ; observées après injection rapide.

- **Effets sur la circulation sanguine**

Fréquence indéterminée : augmentation transitoire de la pression artérielle (au réveil).

- **Effets sur l'estomac et l'intestin**

Fréquent : nausées, vomissements ; observés lors d'une utilisation post opératoire, en particulier si des opiacés (dérivés de l'opium) ont également été administrés.

- **Effets sur la peau**

Fréquence indéterminée : bouffées de chaleur.

- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquence indéterminée : frissons ; observés après injection rapide.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ?**

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### **Titulaire**

Non modifié

### **Exploitant**

Non modifié



**Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié