

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.)

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flumazénil ..... 0,5 mg

Pour une ampoule de 5 ml.

Excipient à effet notoire : Sodium.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (I.V.).

#### 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 6 mois:

- 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 inexplicable 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 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 6 mois

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.

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.

### 4.3. Contre-indications

- Le flumazénil est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une intolérance connue à ce produit (ou aux benzodiazépines et apparentés) ou à tout autre composant du produit.
- Le flumazénil est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des benzodiazépines ou apparentés pour une pathologie présentant un risque vital (augmentation de la pression intracrânienne, état de mal épileptique).

### 4.4. Mises en garde spéciales 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.

- 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. 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 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.

- 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.

#### **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 doit être utilisé avec précautions:
  - chez l'enfant de moins de 6 mois, 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.

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

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de flumazénil lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, en dehors des situations d'urgence, l'utilisation de flumazénil est déconseillée pendant la grossesse.

##### **Allaitement**

L'allaitement ne constitue pas une contre-indication à l'administration de flumazénil en contexte d'urgence. Cependant, la poursuite de l'allaitement devra tenir compte de l'intoxication traitée.

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

Bien que l'administration intraveineuse de flumazénil n'entraîne pas de somnolence, il convient de mettre en garde les patients contre toute activité nécessitant une attention soutenue, par exemple la commande de machines ou la conduite de véhicules, au cours des 24 heures qui suivent l'administration de ce produit, l'effet des benzodiazépines ingérées ou administrées au préalable pouvant réapparaître.

#### 4.8. Effets indésirables

Lors de l'administration en anesthésiologie, il a été fait état de rares cas de nausées et/ou vomissements.

Il a parfois été fait mention d'anxiété, de palpitations et d'angoisse. Habituellement, les effets indésirables mentionnés n'ont pas nécessité de traitement particulier.

Des convulsions ont été rapportées chez certains patients traités au long cours par benzodiazépines, en particulier chez le sujet épileptique ou lors d'un surdosage polymédicamenteux.

Les symptômes de sevrage peuvent survenir après une injection rapide de flumazénil chez des patients dont le traitement prolongé par des benzodiazépines a été arrêté dans les semaines précédant l'administration de flumazénil.

Le flumazénil peut provoquer la survenue d'attaque de panique chez les patients présentant des antécédents.

#### 4.9. Surdosage

Même lorsque le flumazénil est administré à des doses supérieures aux doses recommandées, aucun signe de surdosage n'a été observé.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique :**

**ANTIDOTES (V = divers) ANTAGONISTE DES BENZODIAZEPINES**

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

##### 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.

## Élimination

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.

Lors de l'administration simultanée de flumazénil et des benzodiazépines, midazolam, flunitrazépam ou lormétazépam, les paramètres pharmacocinétiques de base du flumazénil n'ont pas été modifiés.

### **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.

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 renseigné.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Edétate disodique, chlorure de sodium, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, excepté ceux cités à la rubrique 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement.

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

Pas de précautions particulières de conservation

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

5 ml en ampoule (verre).

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

Le flumazénil peut être administré par perfusion, dilué dans du glucose à 5%, du Ringer lactate ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Toute solution de flumazénil prélevée dans une seringue ou diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5% doit être jetée après 24 heures.

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

### **ROCHE**

52, BOULEVARD DU PARC  
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

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

- 355 757-1: 5 ml en ampoule (verre), boîte de 1
- 355 758-8: 5 ml en ampoule (verre), boîte de 2
- 355 759-4: 5 ml en ampoule (verre), boîte de 5
- 355 760-2: 5 ml en ampoule (verre), boîte de 6
- 355 761-9: 5 ml en ampoule (verre), boîte de 10
- 355 762-5: 5 ml en ampoule (verre), boîte de 25

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

[à compléter par le titulaire]

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

[à compléter par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

---

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

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

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

Emballage extérieur.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.)**

**Flumazénil**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Flumazénil ..... 0,5 mg

Pour une ampoule de 5 ml.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Edétate disodique, chlorure de sodium, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire: Sodium.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable (I.V.), ampoule de 5 ml.

Boîte de 1, 2, 5, 6, 10 ou 25 ampoules.

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

Voie IV.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement.

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Sans objet.

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

Sans objet.

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

**Titulaire**

**ROCHE**

52, BOULEVARD DU PARC  
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

**Exploitant**

**ROCHE**

52, BOULEVARD DU PARC  
92521 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

**Fabricant**

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

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

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.



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

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

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

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

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

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Ampoule (verre).

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

**ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.)**

**Flumazénil**

Voie I.V.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

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

5 ml.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.)**

**Flumazénil**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. QU'EST-CE QUE ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ?
3. COMMENT UTILISER ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

#### Classe pharmacothérapeutique

ANTIDOTES (V: divers) Antagoniste des benzodiazépines.

#### Indications thérapeutiques

Ce médicament est un antagoniste des benzodiazépines.

Ce médicament est préconisé pour neutraliser les effets des benzodiazépines:

- réversion d'un effet sédatif lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation vigile induite par les benzodiazépines,
- diagnostic et/ou traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines,
- réversion de la sédation vigile des benzodiazépines en situation d'urgence et/ou en transport médicalisé.

##### **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

Sans objet.

#### Contre-indications

**Ne prenez jamais ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) dans les cas suivants:**

- allergie ou intolérance connue à ce produit et/ou aux benzodiazépines ou apparentés, ou à toute autre composant du produit.

Le flumazénil est contre-indiqué chez les patients ayant reçu des benzodiazépines ou apparentés pour une pathologie présentant un risque vital (contrôle de la pression intracrânienne, état de mal épileptique).

**Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales****Faites attention avec ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) :****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.
- 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. 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.

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.

**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 doit être utilisé avec précautions:
  - chez l'enfant de moins de 6 mois, 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****Prise ou utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

Sans objet.

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

Sans objet.

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

##### **Grossesse et Allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de flumazénil lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, en dehors des situations d'urgence, l'utilisation de flumazénil est déconseillée pendant la grossesse.

##### **Allaitement**

L'allaitement ne constitue pas une contre-indication à l'administration de flumazénil en contexte d'urgence. Cependant, la poursuite de l'allaitement devra tenir compte de l'intoxication traitée.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Sportifs*

Sans objet.

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

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Bien que les patients soient éveillés et conscients après l'administration intraveineuse de flumazénil, il convient de les mettre en garde contre toute activité nécessitant une attention soutenue, par exemple la commande de machines ou la conduite de véhicules, au cours des 24 heures qui suivent l'administration de ce produit, l'effet des benzodiazépines ingérées ou administrées au préalable pouvant réapparaître.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

**Liste des excipients à effet notoire :** Sodium.

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

#### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

#### *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 6 mois

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.

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

**Si vous avez utilisé plus de ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) que vous n'auriez dû :**

Même lors d'administration à des doses supérieures à celles recommandées, aucun signe de surdosage n'a été observé.

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

Sans objet.

*Risque de syndrome de sevrage*

Sans objet.

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

*Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Lors de l'administration en anesthésiologie: rares cas de nausées et/ou vomissements.

Il a parfois été rapporté: anxiété, palpitations et angoisse. Habituellement, les effets indésirables mentionnés n'ont pas nécessité de traitement particulier.

Des convulsions ont été rapportées chez certains patients traités au long cours par benzodiazépines, en particulier chez le sujet épileptique ou lors d'un surdosage polymédicamenteux.

Les symptômes de sevrage peuvent survenir après une injection rapide de flumazénil chez des patients dont le traitement prolongé par des benzodiazépines a été arrêté dans les semaines précédentes l'administration de flumazénil.

Le flumazénil peut provoquer la survenue d'attaque de panique chez les patients qui en ont déjà présenté.

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.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

*Date de péremption*

Ne pas utiliser ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) après la date de péremption mentionnée sur le conditionnement extérieur

*Conditions de conservation*

Après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

#### 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

**Que contient ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) ?**

**La substance active est:**

Flumazénil ..... 0,5 mg

Pour une ampoule de 5 ml.

**Les autres composants sont:**

Edétate disodique, chlorure de sodium, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

*Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est-ce que ANEXATE 0,5 mg/5 ml, solution injectable (I.V.) et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de solution injectable (I.V.). Boîte de 1, 2, 5, 6, 10 ou 25 ampoules de 5 ml.

*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**

**ROCHE**

52, BOULEVARD DU PARC  
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

**Exploitant**

**ROCHE**

52, BOULEVARD DU PARC  
92521 NEUILLY SUR SEINE CEDEX

**Fabricant**

**ROCHE**

Z.A.C. DE LA GARENNE  
AVENUE FAIDHERBE  
93110 ROSNY-SOUS-BOIS

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

Sans objet.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.